

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

TUKYSA 50 mg filmom obalené tablety
TUKYSA 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

TUKYSA 50 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg tukatinibu.

TUKYSA 150 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg tukatinibu.

Pomocné látky so známym účinkom
Každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje 27,64 mg sodíka a 30,29 mg draslíka.
300 mg dávka TUKYSY obsahuje 55,3 mg sodíka a 60,6 mg draslíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

TUKYSA 50 mg filmom obalené tablety

Okrúhla, žltá, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „TUC“ na jednej strane a „50“ na druhej strane. 50 mg tableta má priemer približne 8 mm.

TUKYSA 150 mg filmom obalené tablety

Oválna, žltá, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „TUC“ na jednej strane a „150“ na druhej strane. 150 mg tableta je približne 17 mm dlhá a 7 mm široká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TUKYSA je indikovaná v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí dostali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu TUKYSOU má začať a viesť lekár so skúsenosťami s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 300 mg tukatinibu (dve 150 mg tablety) užívaných nepretržite dvakrát denne v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom v dávkach predpísaných v tabuľke 1. Ďalšie

informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávaný trastuzumab a kapecitabín. Komponenty liečby sa môžu podávať v akomkoľvek poradí.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

Liečba	Dávka	Dni liečby	Načasovanie vzhľadom na jedlo
Tukatinib	300 mg perorálne dvakrát denne	nepretržite	s jedlom alebo bez jedla
Kapecitabín	1 000 mg/m ² perorálne dvakrát denne	1. až 14. deň každých 21 dní	do 30 minút po jedle
Trastuzumab intravenózne podávanie začiatková dávka nasledujúce dávky ALEBO subkutánne podávanie	8 mg/kg intravenózne 6 mg/kg intravenózne 600 mg subkutánne	1. deň každých 21 dní každých 21 dní	netýka sa

Liečba TUKYSOU má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Vynechaná dávka

V prípade vynechania dávky má pacient užiť svoju ďalšiu dávku v naplánovanom čase.

Úprava dávky

Odporúčané úpravy dávky tukatinibu pre pacientov s nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.8) sú uvedené v tabuľkách 2 a 3. Ďalšie informácie týkajúce sa úpravy dávok súbežne podávaného trastuzumabu a kapecitabínu z dôvodu toxicít spôsobených týmito liečbami nájdete v Súhrne charakteristických vlastností týchto liekov.

Tabuľka 2: Odporúčané zníženia dávky tukatinibu z dôvodu nežiaducich reakcií

Hladina dávky	Dávka tukatinibu
Odporúčaná začiatková dávka	300 mg dvakrát denne
Prvé zníženie dávky	250 mg dvakrát denne
Druhé zníženie dávky	200 mg dvakrát denne
Tretie zníženie dávky	150 mg dvakrát denne ¹

1. U pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať 150 mg podávaných perorálne dvakrát denne, sa má natrvalo ukončiť liečba TUKYSOU.

Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky tukatinibu z dôvodu nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ¹	Úprava dávkovania tukatinibu
Hnačka	1. a 2. stupeň	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
	3. stupeň bez liečby hnačky	Začnite alebo zosilnite vhodnú liečbu. Prerušte podávanie tukatinibu až do upravenia stavu na ≤ 1 . stupeň, potom opätovne začnite liečbu tukatinibom v rovnakej hladine dávky.
	3. stupeň s liečbou hnačky	Začnite alebo zosilnite vhodnú liečbu. Prerušte podávanie tukatinibu až do upravenia stavu na ≤ 1 . stupeň, potom opätovne začnite liečbu tukatinibom v ďalšej nižšej hladine dávky.
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu tukatinibom.
Zvýšené hladiny ALT, AST alebo celkového bilirubínu ²	1. stupeň zvýšenia hladiny bilirubínu ($> \text{ULN}$ až $1,5 \times \text{ULN}$)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
	2. stupeň zvýšenia hladiny bilirubínu ($> 1,5$ až $3 \times \text{ULN}$)	Prerušte podávanie tukatinibu až do upravenia stavu na ≤ 1 . stupeň, potom opätovne začnite liečbu tukatinibom v rovnakej hladine dávky.
	3. stupeň ALT alebo AST (> 5 až $20 \times \text{ULN}$) ALEBO 3. stupeň bilirubínu (> 3 až $10 \times \text{ULN}$)	Prerušte podávanie tukatinibu až do upravenia stavu na ≤ 1 . stupeň, potom opätovne začnite liečbu tukatinibom v ďalšej nižšej hladine dávky.
	4. stupeň ALT alebo AST ($> 20 \times \text{ULN}$) ALEBO 4. stupeň bilirubínu ($> 10 \times \text{ULN}$)	Natrvalo ukončíte liečbu tukatinibom.
	ALT alebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ A bilirubín $> 2 \times \text{ULN}$	Natrvalo ukončíte liečbu tukatinibom.
Iné nežiaduce reakcie	1. a 2. stupeň	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
	3. stupeň	Prerušte podávanie tukatinibu až do upravenia stavu na ≤ 1 . stupeň, potom opätovne začnite liečbu tukatinibom v ďalšej nižšej hladine dávky.
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu tukatinibom.

1. Stupňovanie na základe bežných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre nádorové ochorenia verzia 4.03

2. Skratky: ULN = horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*); ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza

Súbežné podávanie s inhibítormi CYP2C8

Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP2C8. Ak je súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP2C8 nevyhnutné, má sa znížiť začiatková dávka tukatinibu na 100 mg podávaná perorálne dvakrát denne. Po ukončení používania silného inhibítora CYP2C8 na 3 polčasy eliminácie sa má dávka tukatinibu vrátiť späť k dávke, ktorá sa užívala pred začatím používania

inhibítora (pozri časť 4.4 a časť 4.5). Pri podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP2C8 sa má zvýšiť intenzita sledovania toxicity TUKYSY.

Osobitné populácie pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Tukatinib sa neskúmal u pacientov vo veku viac ako 80 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa odporúča znížená začiatková dávka 200 mg podávaná perorálne dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť TUKYSY u pediatrických pacientov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

TUKYSA je určená na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a pred prehĺtnutím sa nemajú rozžúť, rozdrviť ani rozdeliť (pozri časť 5.2).

TUKYSA sa má užívať s odstupom približne 12 hodín, v rovnaký čas každý deň, s jedlom alebo bez jedla. TUKYSA sa môže užívať v rovnaký čas ako kapecitabín.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laboratórne testy

Zvýšené hladiny ALT, AST a bilirubínu

Počas liečby tukatinibom sa hlásili zvýšené hladiny ALT, AST a bilirubínu (pozri časť 4.8). Hladiny ALT, AST a celkového bilirubínu sa majú sledovať každé tri týždne alebo podľa klinickej indikácie. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba tukatinibom prerušiť, potom sa má dávka znížiť alebo sa má liečba tukatinibom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Zvýšený kreatinín bez poruchy funkcie obličiek

Z dôvodu inhibície renálneho tubulárneho transportu kreatinínu bolo pozorované zvýšenie sérového kreatinínu (priemerné zvýšenie o 30 %) bez ovplyvnenia glomerulárnej funkcie (pozri časť 4.8). Na určenie poruchy funkcie obličiek sa môžu zväziť alternatívne ukazovatele ako je BUN, cystatín C alebo vypočítaná GFR, ktoré sa nezakladajú na hladinách kreatinínu.

Hnačka

Počas liečby tukatinibom sa hlásila hnačka, vrátane závažných udalostí ako je dehydratácia, hypotenzia, akútne poškodenie obličiek a smrť (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne hnačka, majú sa podľa klinickej indikácie podať antidiaroidá. V prípade hnačky ≥ 3 . stupňa sa má liečba tukatinibom prerušiť, potom znížiť dávka alebo natrvalo ukončiť liečba (pozri časť 4.2). Rýchla medicínska liečba sa má podať aj v prípade pretrvávajúcej hnačky 2. stupňa vyskytujúcej sa súbežne s nevoľnosťou

a/alebo vracaním ≥ 2 . stupňa. Podľa klinickej indikácie sa majú vykonať diagnostické testy na vylúčenie infekčných príčin hnačky 3. alebo 4. stupňa alebo hnačky akéhokoľvek stupňa s komplikáciami (dehydratácia, horúčka, neutropénia).

Embryofetálna toxicita

Na základe nálezov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku môže mať tukatinib pri podávaní gravidnej žene škodlivé účinky na plod. V reprodukčných štúdiách na zvieratách spôsobilo podávanie tukatinibu gravidným králikom počas organogenézy abnormality plodu králikov pri expozíciách matky podobných klinickým expozíciám pri odporúčanej dávke.

Gravidné ženy treba poučiť o potenciálnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke liečby (pozri časť 4.6). Pacientov mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku je tiež potrebné poučiť, aby používali účinnú antikoncepčnú metódu počas liečby a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke liečby.

Substráty citlivé na CYP3A

Tukatinib je silným inhibítorom CYP3A. Preto má tukatinib potenciál interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, čo môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám iného lieku (pozri časť 4.5). Keď sa tukatinib podáva súbežne s inými liekmi, je potrebné prečítať si Súhrn charakteristických vlastností týchto liekov ohľadne odporúčaní týkajúcich sa súbežného podávania s inhibítormi CYP3A. Treba sa vyhnúť súbežnej liečbe tukatinibom so substrátmi CYP3A, keď môžu minimálne zmeny koncentrácie viesť k závažným alebo život ohrozujúcim nežiaducim reakciám. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, má sa znížiť dávkovanie substrátu CYP3A podľa Súhrnu charakteristických vlastností súbežne podávaného lieku.

Substráty P-gp

Súbežné používanie tukatinibu so substrátom P-gp zvýšilo plazmatické koncentrácie substrátu P-gp, čo môže zvýšiť toxicitu súvisiacu so substrátom P-gp. Má sa zväziť zníženie dávkovania substrátov P-gp (vrátane citlivých črevných substrátov ako je dabigatran) v súlade so súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaného lieku a P-gp substráty sa majú podávať opatrne, keď môžu minimálne zmeny koncentrácie viesť k závažným alebo život ohrozujúcim toxicitám.

Silné induktory CYP3A/stredne silné induktory CYP2C8

Súbežné používanie tukatinibu so silným induktorom CYP3A alebo stredne silným induktorom CYP2C8 znížilo koncentrácie tukatinibu, čo môže znížiť účinnosť tukatinibu. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silného induktora CYP3A alebo stredne silného induktora CYP2C8.

Silné/stredne silné inhibítory CYP2C8

Súbežné používanie tukatinibu so silným inhibítorom CYP2C8 zvýšilo koncentrácie tukatinibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity tukatinibu. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP2C8 (pozri časť 4.2).

O vplyve súbežného používania stredne silných inhibítorov CYP2C8 na koncentrácie tukatinibu nie sú žiadne klinické údaje. Pri používaní stredne silných inhibítorov CYP2C8 sa má zvýšiť intenzita sledovania toxicity tukatinibu.

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 55,3 mg sodíka v 300 mg dávke. To sa rovná 2,75 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje 60,6 mg draslíka v 300 mg dávke. To sa musí vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka (diéta s nízkym obsahom draslíka).

4.5 Liekové a iné interakcie

Tukatinib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP2C8. Tukatinib je na metabolizme založený inaktívator CYP3A a inhibuje renálne transportéry metformínu a kreatinínu. Tukatinib je substrátom P-gp.

Účinky iných liekov na tukatinib

Induktory CYP3A/CYP2C8

V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie jednorazovej dávky 300 mg tukatinibu s rifampicínom (silným induktorom CYP3A a stredne silným induktorom CYP2C8) viedlo k zníženiu koncentrácií tukatinibu (0,6-násobné zníženie hodnoty $C_{\max}$ (90 % IS: 0,5; 0,8) a 0,5-násobné zníženie hodnoty AUC (90 % IS: 0,4; 0,6)). Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu tukatinibu so silnými induktormi CYP3A alebo stredne silnými induktormi CYP2C8 ako je rifampicín, fenytoín, ľubovník bodkovaný alebo karbamazepín, pretože to môže viesť k zníženej účinnosti tukatinibu (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2C8

V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie jednorazovej dávky 300 mg tukatinibu s gemfibrozilom (silným inhibítorom CYP2C8) viedlo k zvýšeniu koncentrácií tukatinibu (1,6-násobné zvýšenie hodnoty $C_{\max}$ (90 % IS: 1,5; 1,8) a 3,0-násobné zvýšenie hodnoty AUC (90 % IS: 2,7; 3,5)). Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu tukatinibu so silnými inhibítormi CYP2C8 ako je gemfibrozil, pretože to môže viesť k zvýšenému riziku toxicity tukatinibu (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP3A

V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie jednorazovej dávky 300 mg tukatinibu s itraconazolom (silným inhibítorom CYP3A) viedlo k zvýšeniu koncentrácií tukatinibu (1,3-násobné zvýšenie hodnoty $C_{\max}$ (90 % IS: 1,2; 1,4) a 1,3-násobné zvýšenie hodnoty AUC (90 % IS: 1,3; 1,4)). Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Inhibítory protónovej pumpy

Na základe klinických štúdií liekových interakcií s tukatinibom sa nepozorovali žiadne liekové interakcie pri kombinácii tukatinibu s omeprazolom (inhibítorom protónovej pumpy). Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Účinky tukatinibu na iné lieky

Substráty CYP3A

Tukatinib je silným inhibítorom CYP3A. V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie tukatinibu s midazolamom (substrátom citlivým na CYP3A) viedlo k zvýšeniu koncentrácií midazolamu (3,0-násobné zvýšenie hodnoty $C_{\max}$ (90 % IS: 2,6; 3,4) a 5,7-násobné zvýšenie hodnoty AUC (90 % IS: 5,0; 6,5)). Súbežné podávanie tukatinibu so substrátmi citlivými na CYP3A ako je alfentanil, avanafil, buspirón, darifenacín, darunavir, ebastín, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatín, midazolam, naloxegol, sakvinavir, simvastatín, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam a vardenafil môže zvýšiť ich systémové expozície, čo môže zvýšiť toxicitu súvisiacu so substrátom CYP3A. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu tukatinibu so substrátmi CYP3A, keď môžu minimálne zmeny koncentrácie viesť k závažným alebo život ohrozujúcim toxicitám. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, má sa znížiť dávkovanie substrátu CYP3A podľa Súhrnu charakteristických vlastností súbežne podávaného lieku.

Substráty P-gp

V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie tukatinibu s digoxínom (substrátom citlivým na P-gp) viedlo k zvýšeniu koncentrácií digoxínu (2,4-násobné zvýšenie hodnoty $C_{\max}$ (90 % IS: 1,9; 2,9) a 1,5-násobné zvýšenie hodnoty AUC (90 % IS: 1,3; 1,7)). Súbežné používanie tukatinibu so substrátom P-gp môže zvýšiť plazmatické koncentrácie substrátu P-gp, čo

môže zvýšiť toxicitu súvisiacu so substrátom P-gp. Má sa zväžiť zníženie dávkovania substrátov P-gp (vrátane citlivých črevných substrátov ako je dabigatran) v súlade so súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaného lieku a P-gp substráty sa majú podávať opatrne, keď môžu minimálne zmeny koncentrácie viesť k závažným alebo život ohrozujúcim toxicitám (pozri časť 4.4).

Substráty CYP2C8

V klinickej štúdii liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie tukatinibu s repaglinidom (substrátom CYP2C8) viedlo k zvýšeniu koncentrácií repaglinidu (1,7-násobné zvýšenie hodnoty C_{max} (90 % IS: 1,4; 2,1) a 1,7-násobné zvýšenie hodnoty AUC (90 % IS: 1,5; 1,9)). Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Substráty MATE1/2K

V klinickej štúdii liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie tukatinibu s metformínom (substrátom MATE1/2-K) viedlo k zvýšeniu koncentrácií metformínu (1,1-násobné zvýšenie hodnoty C_{max} (90 % IS: 1,0; 1,2) a 1,4-násobné zvýšenie hodnoty AUC (90 % IS: 1,2; 1,5)). Tukatinib znížil renálny klírens metformínu bez akéhokoľvek účinku na rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) meranej klírensom iohexolu a sérového cystatínu C. Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Substráty CYP2C9

Na základe klinických štúdií liekových interakcií s tukatinibom sa nepozorovali žiadne liekové interakcie pri kombinácii tukatinibu s tolbutamidom (substrátom citlivým na CYP2C9). Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe nálezov zo štúdií na zvieratách môže mať tukatinib škodlivý farmakologický účinok pri podávaní ženám počas gravidity a/alebo na plod/novorodenca. Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby sa vyhli gravidite a používali účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 1 týždeň po liečbe. Pacientov mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku je tiež potrebné poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 1 týždeň po liečbe (pozri časť 4.4).

Prečítajte si tiež časť 4.6 informácií o predpisovaní trastuzumabu a kapecitabínu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tukatinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). TUKYSA sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu tukatinibom. Pred začatím liečby tukatinibom sa má u žien vo fertilnom veku overiť tehotenstvo. Ak pacientka počas liečby otehotnie, musí byť pacientke vysvetlené možné riziko pre plod/novorodenca.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tukatinib/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby TUKYSOU prerušené. V dojčení možno opätovne pokračovať 1 týždeň po ukončení liečby.

Fertilita

U žien ani u mužov sa nevykonali žiadne štúdie fertility. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže mať tukatinib škodlivé účinky na fertilitu u žien v reprodukčnom veku (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TUKYSA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri hodnotení schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne zručnosti sa má zväžiť klinický stav pacienta.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa ($\geq 5\%$) počas liečby sú hnačka (13 %), zvýšená hladina ALT (6 %) a zvýšená hladina AST (5 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 29 % pacientov liečených tukatinibom a zahŕňajú hnačku (4 %), vracanie (3 %) a nevoľnosť (2 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby TUKYSOU sa vyskytli u 6 % pacientov. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby boli hnačka (1 %) a zvýšená hladina ALT (1 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky TUKYSY sa vyskytli u 23 % pacientov. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky boli hnačka (6 %), zvýšená hladina ALT (5 %) a zvýšená hladina AST (4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje zhrnuté v tejto časti odzrkadľujú expozíciu TUKYSY u 431 pacientov s lokálne pokročilým, neresekovateľným alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí dostávali TUKYSU v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom v rámci dvoch štúdií HER2CLIMB a ONT-380-005 (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície TUKYSY v týchto dvoch štúdiách bol 7,4 mesiacov (rozsah $< 0,1$; 43,6).

Nežiaduce reakcie pozorované počas liečby sú uvedené v tejto časti podľa kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, nevoľnosť, vracanie, stomatitída ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	vyrážka ²
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	artralgia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina bilirubínu ³ , pokles telesnej hmotnosti

1. Stomatitída zahŕňa stomatitídu, orofaryngeálnu bolesť, vredy v ústach, bolesť v ústach, vredy na perách, glosodýniu, pľuzgier na jazyku, pľuzgier na perách, orálnu dyzestéziu, vredy na jazyku, aftózný vred.
2. Vyrážka zahŕňa makulopapulárnu vyrážku, vyrážku, akneiformnú dermatitídu, erytém, makulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, erytematóznou vyrážku, exfoliáciu kože, urtikáriu, alergickú dermatitídu, palmárny erytém, plantárny erytém a kožnú toxicitu.
3. Zvýšená hladina bilirubínu tiež zahŕňa hyperbilirubinémiu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšené hladiny ALT, AST alebo bilirubínu

V štúdiu HER2CLIMB sa zvýšené hladiny ALT, AST alebo bilirubínu vyskytli u 41 % pacientov liečených tukatinibom v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom. Udalosti 3. a vyšších stupňov sa vyskytli u 9 % pacientov. Zvýšené hladiny ALT, AST alebo bilirubínu viedli k zníženiu dávky

u 9 % pacientov a k prerušeniu liečby u 1,5 % pacientov. Medián času do začiatku zvýšenia hladín ALT, AST alebo bilirubínu akéhokoľvek stupňa bol 37 dní. 84 % udalostí sa upravilo, s mediánom času do úpravy 22 dní. Má sa zväžiť sledovanie a úprava dávky (vrátane prerušenia) (pozri časť 4.4).

Hnačka

V štúdií HER2CLIMB sa hnačka vyskytla u 82 % pacientov liečených tukatinibom v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom. Udalosti hnačky 3. a vyšších stupňov sa vyskytli u 13 % pacientov. Dvaja pacienti, u ktorých sa vyvinula hnačka 4. stupňa následne zomreli, s hnačkou ako faktorom prispievajúcim k úmrtiu. Hnačka viedla k zníženiu dávky u 6 % pacientov a k prerušeniu liečby u 1 % pacientov. Medián času do začiatku hnačky akéhokoľvek stupňa bol 12 dní. 81 % udalostí hnačky sa upravilo, s mediánom času do úpravy 8 dní. Nevyžadovalo sa preventívne používanie antidiaríí. Antidiaríá sa použili v menej ako polovici liečebných cyklov, v ktorých boli hlásené udalosti hnačky. Medián trvania používania antidiaríí bol 3 dni na cyklus liečby (pozri časť 4.4).

Zvýšená hladina kreatinínu bez poruchy funkcie obličiek

U pacientov liečených tukatinibom sa pozorovala zvýšená hladina sérového kreatinínu spôsobená inhibíciou renálneho tubulárneho transportu kreatinínu bez vplyvu na glomerulárnu funkciu.

V klinických štúdiách sa zvýšené hladiny kreatinínu v sére (priemerné zvýšenie o 30 %) vyskytli v prvom cykle liečby tukatinibom, hladiny ostali zvýšené ale stabilné počas liečby a zvýšenia boli po ukončení liečby reverzibilné.

Osobitné populácie pacientov

Starší pacienti

V štúdií HER2CLIMB bolo 82 pacientov, ktorí dostávali tukatinib, vo veku ≥ 65 rokov, z nich 8 pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Frekvencia výskytu závažných nežiaducich reakcií bola 34 % u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s 28 % u pacientov vo veku < 65 rokov. Na vyhodnotenie rozdielov v bezpečnosti bolo v štúdií príliš málo pacientov vo veku ≥ 75 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum a prínos hemodialýzy pri liečbe predávkovania tukatinibom nie je známy. V prípade predávkovania sa má prerušiť liečba tukatinibom a majú sa podať všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EH03.

Mechanizmus účinku

Tukatinib je reverzibilný, silný a selektívny tyrozínkinázový inhibítor HER2. V testoch bunkovej signalizácie je tukatinib $> 1\,000$ -násobne selektívnejší pre HER2 v porovnaní s receptorom epidermálneho rastového faktora. *In vitro* tukatinib inhibuje fosforyláciu HER2 a HER3, čo vedie k inhibícii „downstream“ bunkovej signalizácie a bunkovej proliferácie a indukuje smrť v nádorových bunkách riadených HER2. *In vivo* inhibuje tukatinib rast nádorov riadených HER2 a kombinácia tukatinibu a trastuzumabu preukázala zosilnenú protinádorovú aktivitu *in vitro* a *in vivo* v porovnaní s každým z týchto liekov samostatne.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Viacnásobné dávky tukatinibu 300 mg dvakrát denne nemali účinok na interval QTc v TQT štúdiu u zdravých jedincov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tukatinibu v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom sa vyhodnocovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej globálnej štúdiu s aktívnym komparátorom (HER2CLIMB). Pacienti zahrnutí do štúdie mali lokálne pokročilý, neresekovateľný alebo metastatický HER2-pozitívny karcinóm prsníka s metastázami v mozgu alebo bez nich, ktorí predtým dostali liečbu trastuzumabom, pertuzumabom a trastuzumab emtansínom (T-DM1) samostatne alebo v kombinácii v neoadjuvantnom, adjuvantnom alebo metastatickom nastavení liečby. Nadmerná exprimácia alebo amplifikácia HER2 bola potvrdená centrálnou laboratórnou analýzou. Pacienti s metastázami v mozgu vrátane pacientov s neliečenými alebo postupujúcimi léziami boli spôsobilí na zahrnutie do štúdie pod podmienkou, že boli neurologicky stabilní a nevyžadovali bezprostrednú liečbu ožarovaním alebo chirurgickým zákrokom. Pacienti, ktorí vyžadovali okamžitý lokálny zásah mohli dostať lokálnu liečbu a následne byť zahrnutí do štúdie. Štúdia zahŕňala pacientov s neliečenými metastázami v mozgu a pacientov s liečenými metastázami v mozgu, ktoré boli buď stabilné alebo postupujúce od posledného ožarovania mozgu alebo chirurgického zákroku. Pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak dostávali systémové kortikosteroidy (≥ 2 mg celkovej dennej dávky dexametazónu alebo zodpovedajúceho lieku) na kontrolu príznakov metastáz v CNS < 28 dní pred prvou dávkou hodnotenej liečby. Zo štúdie boli vylúčení aj pacienti s leptomeningeálnym ochorením. Pacienti, ktorí sa predtým liečili tyrozínkinázovými inhibítormi HER2 boli zo štúdie vylúčení s výnimkou pacientov, ktorí dostávali lapatinib po dobu ≤ 21 dní a liečbu ukončili z iných dôvodov ako progresie ochorenia alebo závažnej toxicity. U pacientov s nádormi pozitívnymi na hormónový receptor nebola ako súbežná liečba povolená endokrinná liečba, s výnimkou agonistov hormónu uvoľňujúceho gonadotropín používaných pri ovariálnej supresii u premenopauzálnych žien.

Celkom 612 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na liečbu tukatinibom v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom (N = 410) alebo na podávanie placeba v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom (N = 202). Randomizácia bola stratifikovaná podľa prítomnosti mozgových metastáz alebo mozgových metastáz v anamnéze (prítomné oproti neprítomným), výkonnostného stavu podľa východnej kooperatívnej skupiny v onkológii (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) (0 oproti 1) a regiónu (USA, Kanada, ostatné krajiny sveta).

Demografia pacientov bola medzi liečebnými skupinami vyrovnaná. Medián veku bol 54 rokov (rozsah 25 až 82), 116 (19 %) pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších. 444 pacientov bolo belochov (73 %) a 607 bolo žien (99 %). 314 pacientov (51 %) malo výkonnostný stav podľa ECOG 1 a 298 pacientov (49 %) malo výkonnostný stav podľa ECOG 0. 60 % pacientov malo ochorenie pozitívne na estrogénový a/alebo progesterónový receptor. 48 % pacientov malo prítomné mozgové metastázy alebo mozgové metastázy v anamnéze. Z týchto pacientov malo 23 % neliečené metastázy v mozgu, 40 % malo liečené, ale stabilné metastázy v mozgu a 37 % malo liečené ale rádiograficky postupujúce metastázy v mozgu. Okrem toho malo 49 % pacientov metastázy v pľúcach, 35 % malo metastázy v pečeni a 14 % malo kožné metastázy. Pacienti mali medián 4 (rozsah 2 až 17) predchádzajúcich línii systémovej liečby a medián 3 (rozsah 1 až 14) predchádzajúcich línii systémovej liečby v metastatickom nastavení. Všetci pacienti predtým dostávali liečby zakladajúce sa na trastuzumabe a trastuzumab emtansíne, zatiaľ čo všetci okrem dvoch pacientov predtým dostávali liečbu zakladajúcu sa na pertuzumabe.

Tukatinib alebo placebo, 300 mg perorálne dvakrát denne, sa podávali až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Trastuzumab sa podával intravenózne ako začiatková dávka 8 mg/kg v 1. deň 1. cyklu, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka 6 mg/kg v 1. deň každého nasledovného 21-dňového cyklu. Alternatívna možnosť dávkovania trastuzumabu bola fixná dávka 600 mg podaná

subkutánne v 1. deň každého 21-dňového cyklu. Kapecitabín 1 000 mg/m² perorálne, dvakrát denne sa podával od 1. do 14. dňa každého 21-dňového cyklu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (*Progression Free Survival*, PFS) hodnotené zaslepenou, nezávislou centrálnou kontrolou (*Blinded Independent Central Review*, BICR) u prvých 480 randomizovaných pacientov. V tejto populácii bol medián trvania expozície tukatinibu 7,3 mesiacov (rozsah < 0,1; 35,1) pre pacientov v skupine s tukatinibom + trastuzumabom + kapecitabínom v porovnaní so 4,4 mesiacmi (rozsah < 0,1; 24,0) pre placebo v skupine s placebom + trastuzumabom + kapecitabínom. Pozorovali sa podobné rozdiely v expozícii trastuzumabu a kapecitabínu.

Sekundárne koncové ukazovatele sa hodnotili u všetkých randomizovaných pacientov (N = 612) a zahŕňali celkové prežívanie (*Overall Survival*, OS), PFS u pacientov s mozgovými metastázami v súčasnej alebo minulej anamnéze (PFS_{BrainMets}) a mieru potvrdenej objektívnej odpovede (*Objective Response Rate*, ORR).

Primárne a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele boli konzistentné v rámci vopred špecifikovaných podskupín: stav hormónového receptora, prítomnosť mozgových metastáz alebo mozgové metastázy v anamnéze, stav podľa ECOG a región. PFS hodnoteným skúšajúcim bolo konzistentné s PFS podľa hodnotenia BICR.

Výsledky účinnosti z primárnej analýzy sú zhrnuté v tabuľke 5 a na obrázkoch 1 a 2.

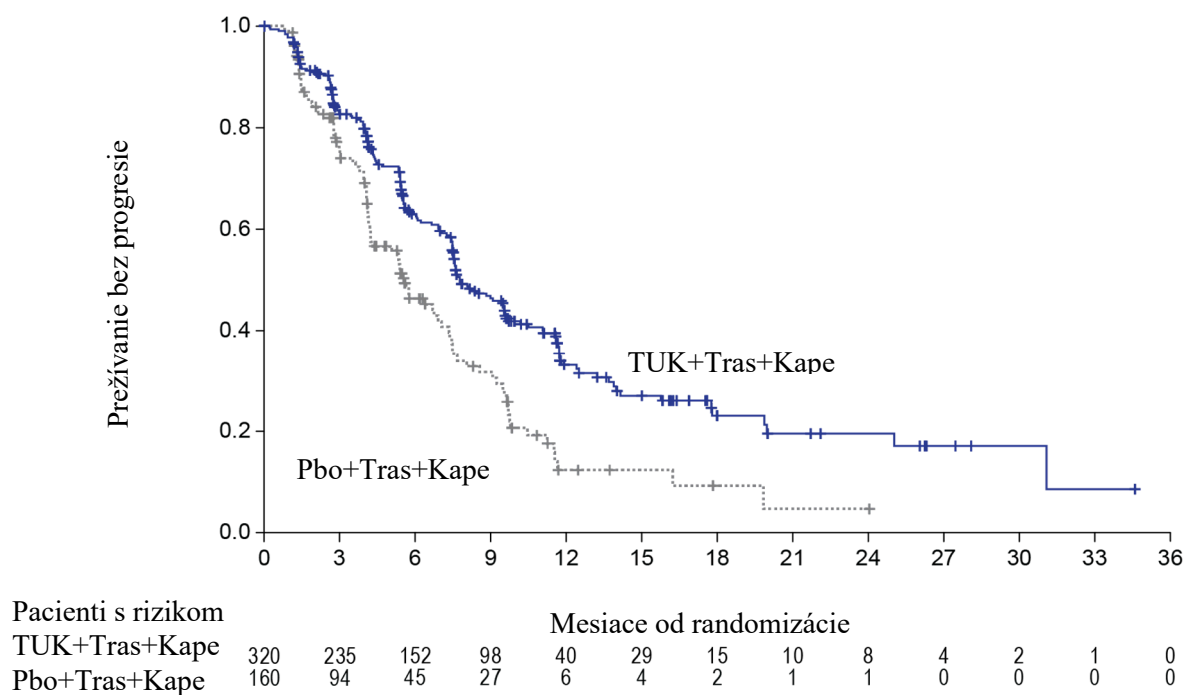
Tabuľka 5. Výsledky účinnosti zo štúdie HER2CLIMB (primárna analýza)

	Tukatinib + Trastuzumab + Kapecitabín	Placebo + Trastuzumab + Kapecitabín
PFS¹	N = 320	N = 160
Počet udalostí (%)	178 (56)	97 (61)
Pomer rizík (95 % IS) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
Hodnota p ³	< 0,00001	
Medián (mesiace) (95 % IS)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N = 410	N = 202
Počet úmrtí, n (%)	130 (32)	85 (42)
Pomer rizík (95 % IS) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
Hodnota p ³	0,00480	
Medián OS, mesiace (95 % IS)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N = 198	N = 93
Počet udalostí (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Pomer rizík (95 % IS) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
Hodnota p ³	< 0,00001	
Medián (mesiace) (95 % IS)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Potvrdená ORR pre pacientov s merateľným ochorením	N = 340	N = 171
ORR (95 % IS) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
Hodnota p ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Medián DOR v mesiacoch (95 % IS) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

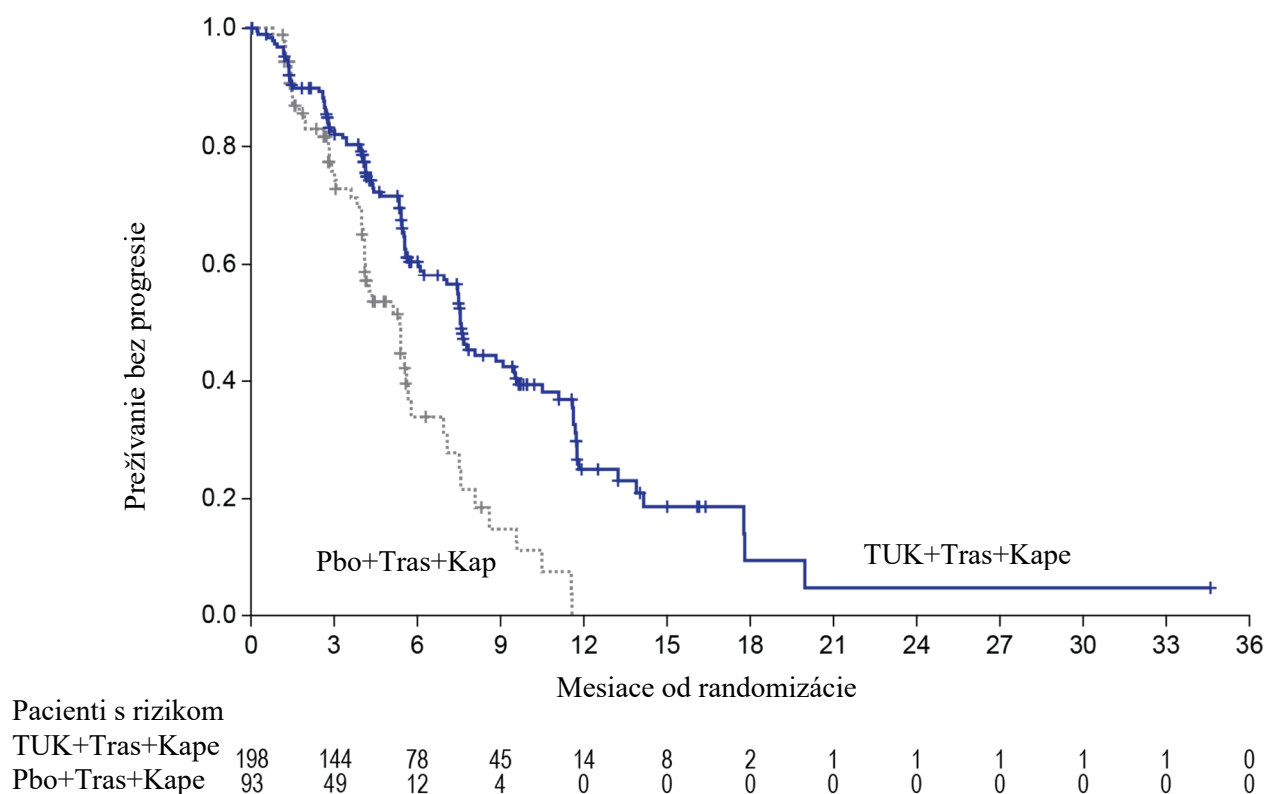
BICR = zaslepená, nezávislá centrálna kontrola (*Blinded Independent Central Review*), IS = interval spoľahlivosti, PFS = prežívanie bez progresie, OS = celkové prežívanie, ORR = miera objektívnej odpovede, CR = úplná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď, DOR = trvanie odpovede.

1. Primárna analýza PFS vykonaná u prvých 480 randomizovaných pacientov. PFS na základe Kaplanových-Meierových analýz.
2. Pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti sa zakladajú na stratifikovanom Coxovom regresnom modeli proporcionálnych rizík kontrolujúcim faktory stratifikácie (prítomnosť mozgových metastáz alebo mozgové metastázy v anamnéze, stav podľa východnej kooperatívnej skupiny v onkológii (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) a svetový región).
3. Obojstranné hodnoty p sa zakladajú na postupe opätovnej randomizácie kontrolujúcim faktory stratifikácie.
4. Analýza zahŕňala pacientov s parenchymálnymi mozgovými metastázami v anamnéze alebo s parenchymálnymi mozgovými metastázami prítomnými na začiatku liečby, vrátane cieľových a necieľových lézií. Nezahŕňa pacientov len s durálnymi léziami.
5. Obojstranný 95 % presný interval spoľahlivosti vypočítaný pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy
6. Cochranov-Mantelov-Haenszelov test kontrolujúci faktory stratifikácie (prítomnosť mozgových metastáz alebo mozgové metastázy v anamnéze, stav podľa východnej kooperatívnej skupiny v onkológii (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) a svetový región).
7. Vypočítaný pomocou komplementárnej metódy log-log transformácie

Obrázok 1. Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie (podľa BICR)

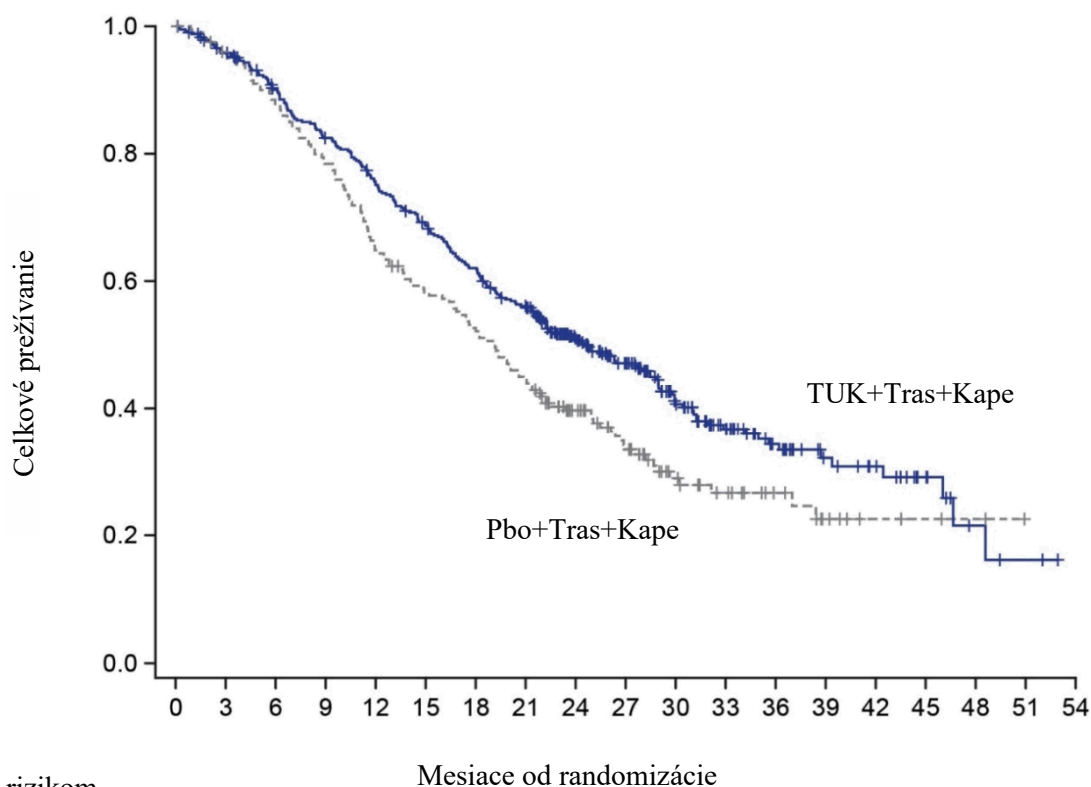


Obrázok 2. Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie (podľa BICR) u pacientov s metastázami v mozgu



Podľa plánu protokolu sa približne dva roky po poslednom randomizovanom pacientovi vykonala finálna analýza OS na základe 370 udalostí, čo zodpovedá mediánu následného sledovania 29,6 mesiacov. Medián OS bol 24,7 mesiacov (95 % IS: 21,6; 28,9) u pacientov v skupine s tukatinibom + trastuzumabom + kapecitabínom v porovnaní s 19,2 mesiacmi (95 % IS: 16,4; 21,4) u pacientov v skupine s placebom + trastuzumabom + kapecitabínom (HR = 0,725; 95 % IS: 0,585; 0,898). Finálna analýza OS je uvedená na obrázku 3.

Obrázok 3. Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (finálna analýza)



Pacienti s rizikom	Mesiace od randomizácie																		
TUK+Tras+Kape	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11	4	2	0
Pbo+Tras+Kape	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3	2	0	0

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TUKYSOU vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre malígne nádory prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatická expozícia tukatinibu (AUC_{inf} a C_{max}) preukázala zvýšenia úmerné dávke pri perorálnom podávaní dávok od 50 do 300 mg (0,17 až 1-násobok odporúčanej dávky). Tukatinib preukazoval 1,7-násobnú akumuláciu pre hodnotu AUC a 1,5-násobnú akumuláciu pre hodnotu C_{max} po podávaní 300 mg tukatinibu dvakrát denne počas 14 dní. Čas do ustáleného stavu bol približne 4 dni.

Absorpcia

Po podaní jednorazovej, perorálnej dávky 300 mg tukatinibu bol medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie približne 2,0 hodiny (rozsah 1,0 až 4,0 hodiny).

Účinky jedla

Po podaní jednorazovej dávky tukatinibu 11 jedincom po jedle s vysokým obsahom tukov (približne 58 % tukov, 26 % sacharidov a 16 % proteínov) sa priemerná hodnota AUC_{inf} zvýšila o 1,5-násobok, hodnota T_{max} sa posunula z 1,5 hodín na 4,0 hodiny a hodnota C_{max} zostala nezmenená. Účinok jedla na farmakokinetické vlastnosti tukatinibu nebol klinicky významný, takže tukatinib sa môže podávať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem tukatinibu bol približne 1 670 l u zdravých jedincov po jednorazovej

dávke 300 mg. Väzba na plazmatické proteíny bola pri klinicky významných koncentráciách 97,1 %.

Biotransformácia

Tukatinib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A a aldehydoxidázy.

In vitro štúdie liekových interakcií

Tukatinib je substrátom CYP2C8 a CYP3A.

Tukatinib je reverzibilný inhibitor CYP2C8 a CYP3A a časovo závislý inhibitor CYP3A pri klinicky významných koncentráciách.

Tukatinib má nízky potenciál inhibovať CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a UGT1A1 pri klinicky významných koncentráciách.

Tukatinib je substrátom P-gp a BCRP. Tukatinib nie je substrátom OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K a BSEP.

Tukatinib inhibuje transport metformínu sprostredkovaný MATE1/MATE2-K a transport kreatinínu sprostredkovaný OCT2/MATE1. Pozorované zvýšenie hladiny sérového kreatinínu v klinických štúdiách s tukatinibom je spôsobené inhibíciou tubulárneho vylučovania kreatinínu cez OCT2 a MATE1.

Eliminácia

Po jednorazovej perorálnej dávke 300 mg sa tukatinib eliminuje z plazmy s geometrickým priemerným polčasom približne 8,5 hodín a zdanlivým klírensom 148 l/h u zdravých jedincov.

Vylučovanie

Tukatinib sa eliminuje hlavne hepatobiliárnou cestou a významne sa neeliminuje obličkami. Po jednorazovej, perorálnej dávke 300 mg ¹⁴C-tukatinibu sa približne 85,8 % celkovej rádioaktívne značenej dávky vylúčilo stolicou (15,9 % podanej dávky ako nezmenený tukatinib) a 4,1 % močom s celkovým vylúčením 89,9 % do 312 hodín po podaní dávky. V plazme bolo približne 75,6 % plazmatickej rádioaktivity nezmenenej, 19 % sa priradilo identifikovaným metabolitom a približne 5 % nebolo priradených.

Osobitné populácie pacientov

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy podľa demografických charakteristík nemali vek (< 65 rokov (N = 211), ≥ 65 rokov (N = 27)), albumín (25,0 až 52,0 g/l), klírens kreatinínu (Cl_{cr} 60 až 89 ml/min. (N = 89); Cl_{cr} 30 až 59 ml/min. (N = 5)), telesná hmotnosť (40,7 až 138,0 kg), ani rasa (belosi (N = 168), černosi (N = 53) alebo Aziati (N = 10)) klinicky významný účinok na expozíciu tukatinibu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti tukatinibu sa nehodnotili v štúdiu zameranej špeciálne na poruchu funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Mierna (Child–Pugh A) a stredne ťažká (Child–Pugh B) porucha funkcie pečene nemala žiadny klinicky významný účinok na expozíciu tukatinibu. Hodnota AUC_{inf} tukatinibu bola u jedincov s ťažkou (Child–Pugh C) poruchou funkcie pečene zvýšená 1,6-násobne v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov s karcinómom prsníka s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S tukatinibom sa nevykonali štúdie karcinogenity.

V štandardnom súbore testov genotoxicity nebol tukatinib klastogénny ani mutagénny.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch sa pozoroval znížený počet žltých teliesok/cysta žltého telieska, zvýšený počet intersticiálnych buniek vaječníkov, atrofia maternice a mucifikácia vagíny pri dávkach ≥ 6 mg/kg/deň podávaných dvakrát denne, čo zodpovedá 0,09-násobku ľudskej expozície na základe hodnoty AUC₀₋₁₂ pri odporúčanej dávke. Na samčích alebo samičích reprodukčných systémoch u opíc cynomolgus ani na samčích reprodukčných systémoch u potkanov sa nepozorovali žiadne histologické účinky pri dávkach vedúcich až k 8-násobným (u opíc) alebo 13-násobným (u potkanov) expozíciám ľudskej expozície pri odporúčanej dávke na základe hodnoty AUC₀₋₁₂.

Štúdie embryofetálneho vývoja sa vykonali na králikoch a potkanoch. U gravidných králikov sa pozorovali zvýšené resorpcie, znížené percento živých plodov a skeletálne, viscerálne a externé malformácie na plodoch pri dávke ≥ 90 mg/kg/deň. Pri tejto dávke materská expozícia zodpovedá približne ľudskej expozícii pri odporúčanej dávke na základe hodnoty AUC. U gravidných potkanov sa pozorovali znížená telesná hmotnosť matky a prírastok telesnej hmotnosti pri dávkach ≥ 90 mg/kg/deň. Účinky na plod ako je znížená hmotnosť a oneskorená osifikácia sa pozorovali pri dávke ≥ 120 mg/kg/deň. Pri tejto dávke je materská expozícia približne 6-násobne vyššia ako ľudská expozícia pri odporúčanej dávke na základe hodnoty AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kopovidón (E1208)
krospovidón (E1202)
chlorid sodný
chlorid draselný (E508)
hydrogenuhličitan sodný (E500)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza

Filmový obal

Poly(vinylalkohol) (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

oPA/ALU/PVC blister zatavený hliníkovou fóliou.

TUKYSA 50 mg filmom obalené tablety

Každá škatuľa obsahuje 88 filmom obalených tabliet (11 blistrov, každý obsahujúci 8 tabliet).

TUKYSA 150 mg filmom obalené tablety

Každá škatuľa obsahuje 84 filmom obalených tabliet 21 blistrov, každý obsahujúci 4 tablety).

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

11. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

alebo

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

TUKYSA 50 mg filmom obalené tablety
tukatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg tukatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje sodík a draslík. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

88 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1526/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

TUKYSA 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

TUKYSA 50 mg tablety
tukatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULA****1. NÁZOV LIEKU**

TUKYSA 150 mg filmom obalené tablety
tukatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg tukatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík a draslík. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

84 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1526/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

TUKYSA 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

TUKYSA 150 mg tablety
tukatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

TUKYSA 50 mg filmom obalené tablety TUKYSA 150 mg filmom obalené tablety tukatinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je TUKYSA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete TUKYSU
3. Ako užívať TUKYSU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TUKYSU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TUKYSA a na čo sa používa

Čo je TUKYSA

TUKYSA je liek na liečbu rakoviny prsníka (karcinómu prsníka). Obsahuje liečivo tukatinib a patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory proteínkinázy, ktoré zabráňujú rastu niektorých typov rakovinových buniek v tele.

Na čo sa TUKYSA používa

TUKYSA sa používa u dospelých s rakovinou prsníka, ktorá:

- má receptor (cieľové miesto) na rakovinových bunkách nazývaný receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2-pozitívna rakovina prsníka),
- sa rozšírila mimo pôvodný nádor alebo do iných orgánov ako je mozog, alebo ktorú nie je možné odstrániť chirurgicky,
- sa predtým liečila určitými inými liečbami rakoviny prsníka.

TUKYSA sa užíva s dvoma ďalšími liekmi proti rakovine, **trastuzumabom** a **kapecitabínom**. Pre tieto lieky sú dostupné samostatné písomné informácie pre používateľa. **Opýtajte sa svojho lekára**, aby vás o nich informoval.

Ako TUKYSA účinkuje

TUKYSA účinkuje blokovaním receptorov HER2 na rakovinových bunkách. HER2 vytvára signály, ktoré môžu pomáhať rastu karcinómu a jeho blokovanie môže spomaliť alebo zastaviť rast rakovinových buniek alebo ich úplne usmrtiť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete TUKYSU

Neužívajte TUKYSU

- ak ste alergický na tukatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

- Predtým, ako začnete užívať TUKYSU, obráťte sa na svojho lekára, ak máte problémy s pečeňou. Počas vašej liečby bude váš lekár robiť testy, aby skontroloval, či vaša pečeň funguje správne.
- TUKYSA môže spôsobiť závažnú hnačku. Pri prvých prejavoch hnačky (riedkej stolice) a ak hnačka pretrváva a je sprevádzaná nevoľnosťou a/alebo vracaním, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- TUKYSA môže mať pri užívaní tehotnou ženou škodlivé účinky na nenarodené dieťa. Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať TUKYSU. Pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“ nižšie.

Deti a dospievajúci

TUKYSA sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov. Bezpečnosť TUKYSY a jej účinnosť sa v tejto vekovej skupine neskúmali.

Iné lieky a TUKYSA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok TUKYSY alebo TUKYSA môže ovplyvniť ich účinok. Tieto lieky zahŕňajú niektoré lieky z nasledujúcich skupín:

- ľubovník bodkovaný - rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie,
- itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – používané na liečbu hubových infekcií,
- rifampicín – používaný na liečbu bakteriálnych infekcií,
- darunavir, sakvinavir, tipranavir – používané na liečbu HIV,
- fenytoín, karbamazepín – používané na liečbu epilepsie alebo bolestivého ochorenia tváre nazývaného neuralgia trojklaného nervu alebo na kontrolu závažných porúch nálady, keď iné lieky neúčinkujú,
- buspirón – používaný na liečbu určitých mentálnych problémov,
- sirolimus, takrolimus - používané na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii,
- digoxín – používaný na liečbu problémov so srdcom,
- lomitapid, lovastatín – používané na liečbu abnormálnych hladín cholesterolu,
- alfentanil – používaný na úľavu od bolesti,
- avanafil, vardenafil – používané na liečbu erektilnej dysfunkcie,
- darifenacín – používaný na liečbu močovej inkontinencie,
- midazolam, triazolam – používané na liečbu záchvatov, porúch úzkosti, paniky, vzrušenia a nespavosti,
- repaglinid – používaný na liečbu diabetu typu 2,
- ebastín – antihistaminikum používané na liečbu sezónnej a celoročnej alergickej rinitídy a rinokonjunktivitídy,
- everolimus, ibrutinib – používané na liečbu určitých typov rakoviny,
- naloxegol – používaný na liečbu zápchy.

Tehotenstvo a dojčenie

TUKYSA môže mať pri užívaní tehotnou ženou škodlivé účinky na nenarodené dieťa. Predtým, ako začnete užívať TUKYSU, vám váš lekár urobí tehotenský test.

- Ak ste **tehotná**, ak si **myslíte, že ste tehotná** alebo ak **plánujete otehotnieť**, **porad'te sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár zváži možný prínos pre vás oproti riziku pre nenarodené dieťa.
- **Používajte spoľahlivú antikoncepcnú metódu**, aby ste zabránili otehotneniu počas užívania TUKYSY a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke.
- **Ak ste muž a máte partnerku, ktorá môže otehotnieť**, **používajte spoľahlivú antikoncepcnú metódu**, aby ste zabránili jej otehotneniu počas užívania TUKYSY a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke.
- Ak počas liečby TUKYSOU **otehotníte**, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár vyhodnotí možný prínos pokračovania liečby týmto liekom pre vás a riziko pre nenarodené dieťa.

Nie je známe, či TUKYSA prechádza do materského mlieka.

- Ak **dojčíte** alebo ak **plánujete dojčiť**, **porad'te sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete užívať tento liek. Počas liečby TUKYSOU a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke **nedojčíte**. O najlepšom spôsobe výživy vášho dieťaťa počas liečby sa **porad'te so svojim lekárom**.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, **obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika** predtým, ako začnete užívať TUKYSU.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že TUKYSA bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ste však zodpovedný za rozhodnutie, či môžete viesť motorové vozidlo alebo vykonávať iné úlohy, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť.

TUKYSA obsahuje sodík a draslík

Tento liek obsahuje 55,3 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každých 300 mg dávky. To sa rovná 2,75 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje 60,6 mg draslíka na 300 mg dávky. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

3. Ako užívať TUKYSU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 300 mg (dve 150 mg tablety) užívaných ústami dvakrát denne.

Ak sa u vás vyskytnú určité vedľajšie účinky, váš lekár môže zmeniť vašu dávku TUKYSY. Aby bolo možné užívanie nižšej dávky, váš lekár vám môže predpísať 50 mg tablety.

Spôsob podávania

TUKYSA sa môže užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

- Prehltnite tablety celé, jednu po druhej.
- Užívajte každú dávku s odstupom približne 12 hodín, každý deň v rovnaký čas.
- Tablety nežujte ani nedrvtte.
- Ak po užití TUKYSY vraciate, neužívajte ďalšiu dávku ale pokračujte s nasledujúcou plánovanou dávkou.

Ak užijete viac TUKYSY, ako máte

Ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak je to možné, ukážte im balenie.

Ak zabudnete užiť TUKYSU

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Jednoducho užite ďalšiu dávku podľa časového rozvrhu.

Ak prestanete užívať TUKYSU

Liečba TUKYSOU je dlhodobá liečba a máte ju užívať nepretržite. **Neprestávajte užívať TUKYSU** bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom.

Počas užívania TUKYSU

- V závislosti od vedľajších účinkov, ktoré máte, môže váš lekár odporučiť zníženie vašej dávky alebo dočasné prerušenie vašej liečby.
- Počas liečby TUKYSOU bude váš lekár tiež kontrolovať funkciu vašej pečene.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. S týmto liekom sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- hnačka,
- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolestivé miesta v ústach, zápal úst, vredy v ústach,
- problémy s pečeňou, ktoré môžu spôsobiť svrbenie, zožltnutie očí a kože, tmavé sfarbenie moču a bolesť alebo nepríjemný pocit v hornej pravej časti žalúdka,
- vyrážka,
- bolesť kĺbov,
- pokles telesnej hmotnosti,
- krvácanie z nosa.

Ak spozorujete akýkoľvek vedľajší účinok, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TUKYSU

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo TUKYSA obsahuje

Liečivo je tukatinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje buď 50 mg alebo 150 mg tukatinibu.

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety - kopovidón, krosopovidón, chlorid sodný, chlorid draselný, hydrogenuhličitan sodný, oxid kremičitý, koloidný, bezvodý, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza (pozri časť 2 „TUKYSA obsahuje sodík a draslík“).
- Filmový obal - poly(vinylalkohol), oxid titaničitý, makrogol, mastenec, žltý oxid železitý.

Ako vyzerá TUKYSA a obsah balenia

TUKYSA 50 mg filmom obalené tablety (tablety) sú okrúhle, žlté a s vyrazeným označením „TUC“ na jednej strane a „50“ na opačnej strane.

TUKYSA 150 mg filmom obalené tablety (tablety) sú oválne, žlté a s vyrazeným označením „TUC“ na jednej strane a „150“ na opačnej strane.

TUKYSA sa dodáva v blistroch z hliníkovej fólie. Každé balenie obsahuje:

TUKYSA 50 mg filmom obalené tablety

- 88 tabliet (11 blisterov v každom po 8 tabliet).

TUKYSA 150 mg filmom obalené tablety

- 84 tabliet (21 blisterov v každom po 4 tablety).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Česká republika

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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.