

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

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TUKYSA 50 mg potahované tablety  
TUKYSA 150 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### TUKYSA 50 mg potahované tablety

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

### TUKYSA 150 mg potahované tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

## Dávkování

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

**Tabulka 1: Doporučené dávkování**

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

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

### Vynechaná dávka

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

### Úprava dávky

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

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

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

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

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

Nežádoucí účinek	Závažnost <sup>1</sup>	Úprava dávkování tukatinibu
Průjem	1. a 2. stupeň	Úprava dávky není nutná.
	3. stupeň bez protiprůjmové léčby	Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou medikamentózní léčbu. Přerušete podávání tukatinibu až do zlepšení na ≤ 1. stupeň, poté pokračujte stejnou úrovní dávky tukatinibu.
	3. stupeň s protiprůjmovou léčbou	Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou medikamentózní léčbu. Přerušete podávání tukatinibu až do zlepšení na ≤ 1. stupeň, poté pokračujte další nižší úrovní dávky tukatinibu.
	4. stupeň	Tukatinib natrvalo vysad'te.
Zvýšené ALT, AST nebo celkový bilirubin <sup>2</sup>	Bilirubin 1. stupně (> ULN až 1,5 × ULN)	Úprava dávky není nutná.
	Bilirubin 2. stupně (> 1,5 až 3 × ULN)	Přerušete podávání tukatinibu až do zlepšení na ≤ 1. stupeň, poté pokračujte stejnou úrovní dávky tukatinibu.
	ALT nebo AST 3. stupně (> 5 až 20 × ULN) NEBO Bilirubin 3. stupně (> 3 to 10 × ULN)	Přerušete podávání tukatinibu až do zlepšení na ≤ 1. stupeň, poté pokračujte další nižší úrovní dávky tukatinibu.
	ALT nebo AST 4. stupně (> 20 × ULN) NEBO Bilirubin 4. stupně (> 10 × ULN)	Tukatinib natrvalo vysad'te.
	ALT nebo AST > 3 × ULN A Bilirubin > 2 × ULN	Tukatinib natrvalo vysad'te.
Další nežádoucí účinky	1. a 2. stupeň	Úprava dávky není nutná.
	3. stupeň	Přerušete podávání tukatinibu až do zlepšení na ≤ 1. stupeň, poté pokračujte další nižší úrovní dávky tukatinibu.
	4. stupeň	Tukatinib natrvalo vysad'te.

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

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

#### Současné podávání s inhibitory CYP2C8

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

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

#### Laboratorní testy

##### *Zvýšené ALT, AST a bilirubin*

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

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

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

#### Průjem

Během léčby tukatinibem byl hlášen průjem, včetně závažných příhod, jako je dehydratace, hypotenze, akutní poškození ledvin a úmrtí (viz bod 4.8). Pokud se vyskytne průjem, je třeba podávat antidiaroeika podle klinické indikace. U stupně závažnosti průjmu  $\geq 3$  je třeba léčbu tukatinibem

přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2). Medikamentózní léčbu je třeba okamžitě zahájit také v případě přetrvávajícího souběžného průjmu 2. stupně se souběžnou nauzeou a/nebo zvracením  $\geq 2$ . stupně. Podle klinické indikace se mají provést diagnostické testy pro vyloučení infekčních příčin průjmu 3. nebo 4. stupně nebo průjmu jakéhokoli stupně s komplikujícími projevy (dehydratace, horečka, neutropenie).

### Embryofetální toxicita

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

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

### Citlivé substráty CYP3A

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

### Substráty P-gp

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

### Silné induktory CYP3A/středně silné induktory CYP2C8

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

### Silné/středně silné inhibitory CYP2C8

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

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

### Informace o pomocných látkách

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

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

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

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

##### Účinky jiných léčivých přípravků na tukatinib

###### *Induktory CYP3A/CYP2C8*

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

###### *Inhibitory CYP2C8*

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

###### *Inhibitory CYP3A*

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

###### *Inhibitory protonové pumpy*

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

##### Účinky tukatinibu na jiné léčivé přípravky

###### *Substráty CYP3A*

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

###### *Substráty P-gp*

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

snížení dávky substrátů P-gp (včetně citlivých substrátů, které se absorbují ve střevech, jako je dabigatran) a substráty P-gp podávat s opatrností, pokud mohou minimální změny koncentrace vést k závažným nebo život ohrožujícím toxicitám (viz bod 4.4).

#### *Substráty CYP2C8*

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

#### *Substráty MATE1/2K*

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

#### *Substráty CYP2C9*

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

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

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

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

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

### Těhotenství

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

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

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



dovednosti, je nutné zvážit klinický stav pacienta.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky pozorované během léčby jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorií frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4. Nežádoucí účinky**

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

1. Stomatitida zahrnuje zánět sliznice dutiny ústní, orofaryngeální bolest, ulcerace ústní sliznice, bolest v ústech, ulcerace rtů, bolest jazyka, puchýře na jazyku, puchýře na rtu, orální dysestézie, ulcerace jazyka, aftózní vředy
2. Vyrážka zahrnuje makulopapulózní vyrážku, vyrážku, akneiformní dermatitidu, erytém, makulární vyrážku, papulózní vyrážku, pustulární vyrážku, svědivou vyrážku, erytematózní vyrážku, exfoliaci kůže, kopřivku, alergickou dermatitidu, palmární erytém, plantární erytém a kožní toxicitu
3. Zvýšená hladina bilirubinu v krvi zahrnuje rovněž hyperbilirubinemii

##### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Ve studiích HER2CLIMB došlo ke zvýšení ALT, AST nebo bilirubinu u 41 % pacientů léčených tukatinibem v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem. U 9 % pacientů se vyskytly příhody 3. stupně a vyšších stupňů. Zvýšené ALT, AST nebo bilirubin vedly ke snížení dávky u 9 % pacientů a vysazení léčby u 1,5 % pacientů. Medián doby nástupu zvýšené ALT, AST nebo bilirubinu jakéhokoli

stupně byl 37 dní; 84 % příhod vymizelo s mediánem doby do vymizení v délce 22 dní. Je nutné zvážít sledování a úpravu dávky (včetně vysazení) (viz bod 4.4).

#### *Průjem*

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

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

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

Tukatinib je reverzibilní, silný a selektivní inhibitor tyrosinkinázy HER2. V testech buněčné signalizace je tukatinib více než  $>1000$ násobně selektivnější pro HER2 ve srovnání s receptorem epidermálního růstového faktoru. *In vitro* inhibuje tukatinib fosforylaci HER2 a HER3, což má za následek inhibici signalizace buněčných toků a buněčné proliferace a indukuje smrt v nádorových buňkách řízených HER2. *In vivo* inhibuje tukatinib růst nádorů řízených HER2 a kombinace tukatinibu a trastuzumabu vykazovala ve srovnání se samotným léčivým přípravkem zvýšenou protinádorovou aktivitu *in vitro* a *in vivo*.

## Farmakodynamické účinky

### *Srdeční elektrofyziologie*

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

## Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

Tukatinib nebo placebo 300 mg se podávalo perorálně dvakrát denně až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Trastuzumab byl podáván intravenózně 1. den 1. cyklu jako nasycovací dávka 8 mg/kg, následovaná udržovací dávkou 6 mg/kg 1. den každého následujícího 21denního cyklu. Alternativní možností dávkování trastuzumabu byla fixní dávka 600 mg podávaná subkutánně 1. den každého 21denního cyklu. Kapecitabin, 1 000 mg/m<sup>2</sup>, byl podáván perorálně 1. až 14. den každého 21denního cyklu.

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

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

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

Výsledky účinnosti z primární analýzy jsou sumarizovány v tabulce 5 a na obrázcích 1 a 2.

**Tabulka 5. Výsledky účinnosti ze studie HER2CLIMB (primární analýza)**

	<b>Tukatinib + Trastuzumab + Kapecitabin</b>	<b>Placebo + Trastuzumab + Kapecitabin</b>
<b>PFS<sup>1</sup></b>	<b>n = 320</b>	<b>n = 160</b>
Počet příhod (%)	178 (56)	97 (61)
Poměr rizik (95% IS) <sup>2</sup>	0,54 (0,42; 0,71)	
p-hodnota <sup>3</sup>	< 0,00001	
Medián (měsíce) (95% IS <sup>4</sup> )	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
<b>OS</b>	<b>n = 410</b>	<b>n = 202</b>
Počet úmrtí, n (%)	130 (32)	85 (42)
Poměr rizik (95% IS) <sup>2</sup>	0,66 (0,50; 0,87)	
p-hodnota <sup>3</sup>	0,00480	
Medián OS, měsíce (95% IS)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
<b>PFS<sub>BrainMets</sub><sup>4</sup></b>	<b>n = 198</b>	<b>n = 93</b>
Počet příhod (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Poměr rizik (95% IS) <sup>2</sup>	0,48 (0,34; 0,69)	
p-hodnota <sup>3</sup>	< 0,00001	
Medián (měsíce) (95% IS)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
<b>Potvrzená ORR u pacientů s měřitelným onemocněním</b>	<b>n = 340</b>	<b>n = 171</b>
ORR (95% IS) <sup>5</sup>	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
p-hodnota <sup>6</sup>	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
<b>DOR</b>		
Medián DOR v měsících (95% IS) <sup>7</sup>	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

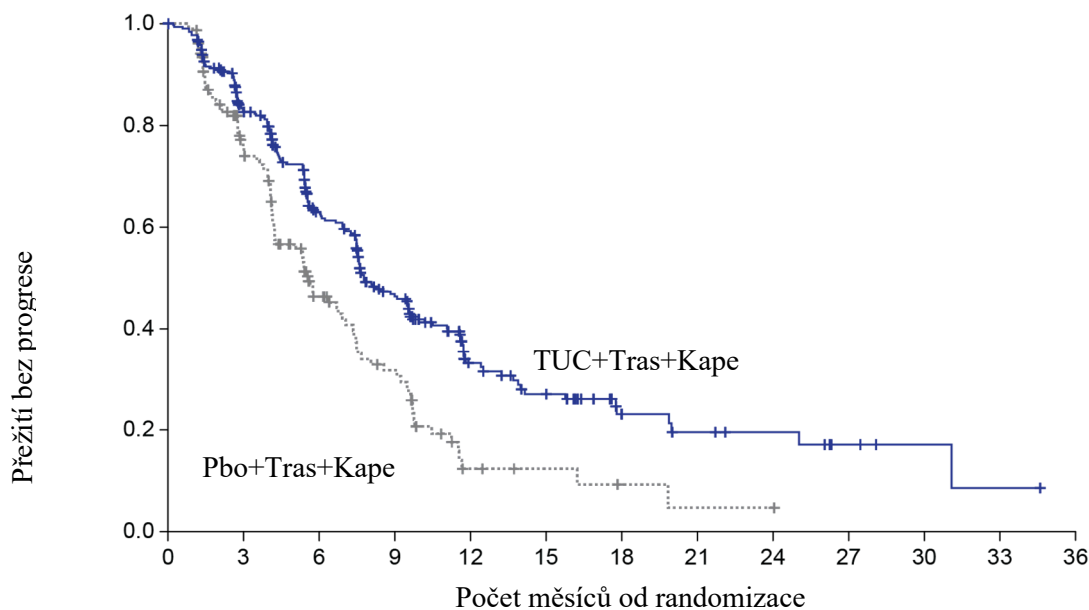
BICR=zaslepené nezávislé centrální hodnocení; IS=interval spolehlivosti; PFS=přežití bez progresu; OS=celkové přežití; ORR=míra objektivní odpovědi; CR=kompletní odpověď; PR=částečná odpověď; DOR=trvání odpovědi.

1. Primární analýza PFS prováděná u prvních 480 randomizovaných pacientů. PFS vycházelo z Kaplan-Meierových analýz.
2. Poměr rizik a 95% intervaly spolehlivosti vycházejí ze stratifikovaného Coxova regresního modelu

proporcionálního rizika řízení stratifikačních faktorů (současné nebo minulé anamnézy mozkových metastáz, stav podle kritérií ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a region světa)

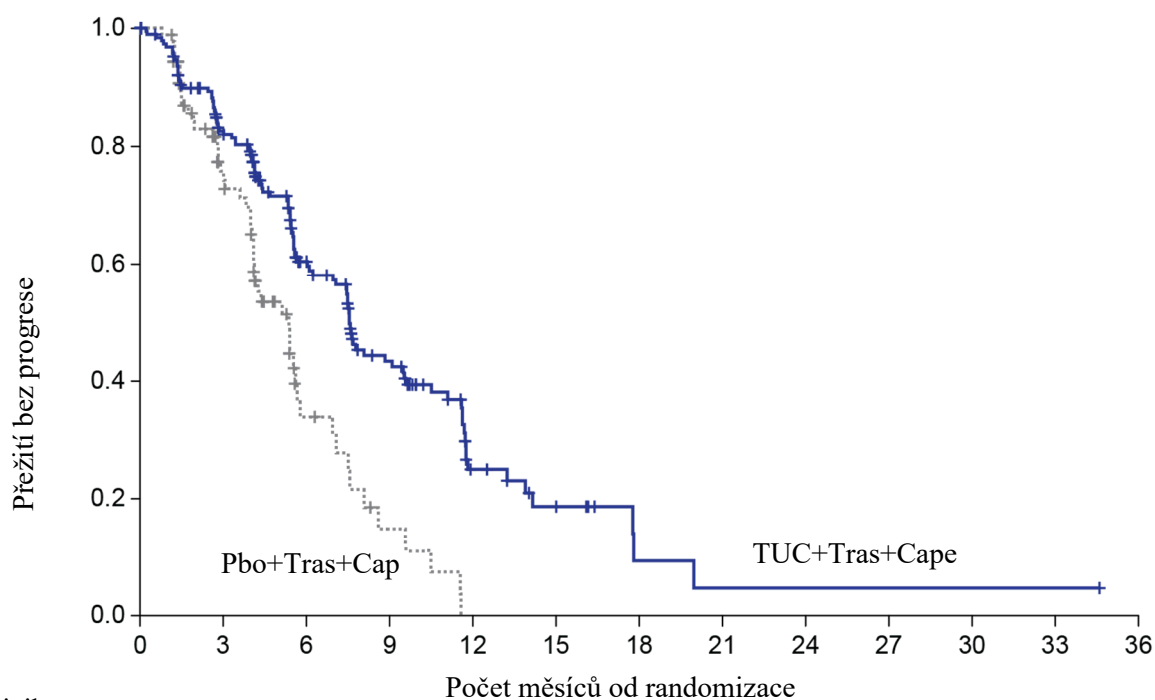
3. Oboustranná p-hodnota vycházející z procedury opakované randomizace řízení stratifikačních faktorů
4. Analýza zahrnuje pacienty s minulou nebo se současnou anamnézou parenchymálních mozkových metastáz ve výchozím stavu, včetně cílových a necílových lézí. Analýza nezahrnuje pacienty pouze s durálními lézemi.
5. Oboustranný 95% přesný interval spolehlivosti, vypočítaný pomocí Clopper-Pearsonovy metody
6. Cochran-Mantel-Haenszelův test řízení stratifikačních faktorů (současné nebo minulé anamnézy mozkových metastáz, stav podle kritérií ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a region světa)
7. Vypočítáno pomocí komplementární log-log transformační metody

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



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

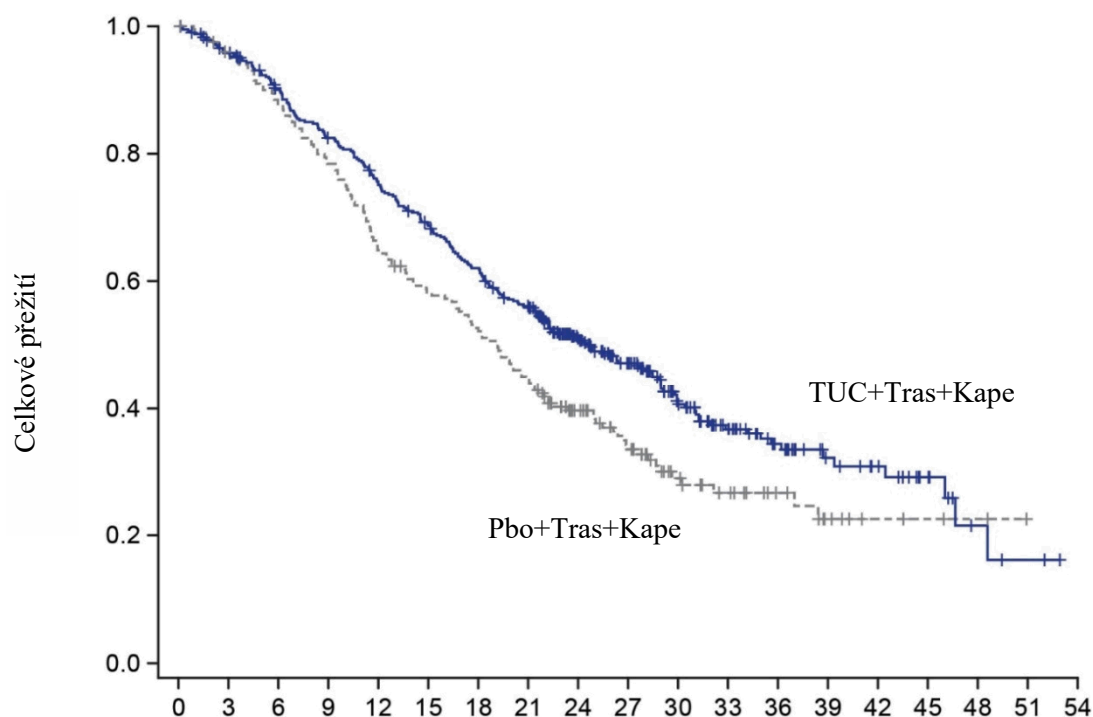
**Obrázek 2. Kaplan Meierovy křivky přežití bez progresce (podle BICR) u pacientů s metastázami v mozku**



Počet s rizikem	Počet měsíců od randomizace												
TUC+Tras+Cape	198	144	78	45	14	8	2	1	1	1	1	1	0
Pbo+Tras+Cape	93	49	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Jak bylo plánováno podle protokolu, přibližně dva roky po randomizaci posledního pacienta byla provedena konečná analýza OS na základě 370 příhod, což odpovídá mediánu sledování 29,6 měsíce. Medián OS byl 24,7 měsíce (95% IS: 21,6, 28,9) u pacientů v ramenu tucatinib + trastuzumab + kapecitabin ve srovnání s 19,2 měsíci (95% IS: 16,4, 21,4) u pacientů v ramenu placebo + trastuzumab + kapecitabin (HR) 0,725, 95% IS: 0,585, 0,898). Konečná analýza OS je znázorněna na obrázku 3.

Obrázek 3. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (konečná analýza)



Počet s rizikem	Počet měsíců od randomizace																		
TUC+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 populace

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

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpce

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

### Vliv jídla

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

### Distribuce

U zdravých jedinců byl po jedné dávce 300 mg zdánlivý distribuční objem tukatinibu přibližně 1 670 l.

Vazba na plazmatické bílkoviny byla v klinicky relevantních koncentracích 97,1 %.

### Biotransformace

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

#### *Studie lékových interakcí in vitro*

Tukatinib je substrátem CYP2C8 a CYP3A.

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

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

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

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

### Eliminace

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

#### *Vylučování*

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

### Zvláštní populace

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

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

Studie karcinogenity s tukatinibem nebyly prováděny.

Ve standardní baterii testů genotoxicity nebyl tukatinib klastogenní nebo mutagenní.



Ve studiích toxicity po opakovaném podávání dávek u potkanů byla pozorována zmenšená cysta žlutého tělíska/corpus luteum, zvýšené intersticiální buňky vaječníků, atrofie dělohy a mucifikace vagíny při dávkách  $\geq 6$  mg/kg/den podávaných dvakrát denně, ekvivalentních 0,09násobku expozice u lidí při doporučené dávce na základě AUC<sub>0-12</sub>. Nebyly pozorovány žádné histologické účinky na samčí nebo samičí reprodukční ústrojí opic druhu cynomolgus nebo na samčí reprodukční ústrojí potkanů při dávkách ekvivalentních 8násobku (u opic) nebo 13násobku (u potkanů) expozice u lidí při doporučené dávce na základě AUC<sub>0-12</sub>.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kopovidon (E 1208)

Krosopovidon (E 1202)

Chlorid sodný

Chlorid draselný (E 508)

Hydrogenuhličitan sodný (E 500)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Magnesium-stearát

Mikrokrystalická celulóza

#### Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 4000 (E 1521)

Mastek (E 553b)

Žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry oPA/Al/PVC kryté hliníkovou fólií.

### TUKYSA 50 mg potahované tablety

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

### TUKYSA 150 mg potahované tablety

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

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

11. února 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

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

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TUKYSA 50 mg potahované tablety  
tukatinib

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

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg tukatinibu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

88 potahovaných tablet.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
K perorálnímu podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

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

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1526/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

TUKYSA 50 mg

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TUKYSA 50 mg tablety  
tukatinib

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG (v podobě loga držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TUKYSA 150 mg potahované tablety  
tukatinib

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

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg tukatinibu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

84 potahovaných tablet.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
K perorálnímu podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

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

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1526/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

TUKYSA 150 mg

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TUKYSA 150 mg tablety  
tukatinib

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG (v podobě loga držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### TUKYSA 50 mg potahované tablety TUKYSA 150 mg potahované tablety tukatinib

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

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

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

#### Co naleznete v této příbalové informaci

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

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

##### Co je přípravek TUKYSA

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

##### K čemu se přípravek TUKYSA používá

Přípravek TUKYSA se používá u dospělých s karcinomem prsu:

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

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

##### Jak přípravek TUKYSA účinkuje

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

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

### Neužívejte přípravek TUKYSA

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

### Upozornění a opatření

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

### Děti a dospívající

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

### Další léčivé přípravky a přípravek TUKYSA

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

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

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

### Těhotenství a kojení

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

- Pokud jste **těhotná**, domníváte se, že **můžete být těhotná**, nebo **plánujete otěhotnět**, poradte se **se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař zváží potenciální přínos

- pro Vás oproti riziku pro nenarozené dítě.
- Během léčby přípravkem TUKYSA a alespoň 1 týden po podání poslední dávky **používejte spolehlivou metodu antikoncepce**, abyste zabránila otěhotnění.
  - **Pokud jste muž a máte sexuální partnerku, která může otěhotnět**, během léčby přípravkem TUKYSA a alespoň 1 týden po podání poslední dávky **používejte spolehlivou metodu antikoncepce**, abyste zabránil otěhotnění.
  - Pokud **otěhotníte** během léčby přípravkem TUKYSA, **informujte svého lékaře**. Lékař zváží potenciální přínos pro Vás při pokračování užívání tohoto přípravku oproti riziku pro nenarozené dítě.

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

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

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

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

Neočekává se, že by přípravek TUKYSA ovlivňoval Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Odpovídáte však za rozhodnutí, zda můžete řídit motorové vozidlo nebo provádět jiné úkony vyžadující zvýšenou koncentraci.

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

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

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

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

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

### **Dávkování**

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

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

### **Způsob podání**

Přípravek TUKYSA lze užívat spolu s jídlem nebo mezi jídly.

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

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

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



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

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

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

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

### **Během užívání přípravku TUKYSA**

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

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

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

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek TUKYSA obsahuje

Léčivou látkou je tukatinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje buď 50 mg nebo 150 mg tukatinibu.

Dalšími složkami jsou:

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

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

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

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

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

TUKYSA 50 mg potahované tablety

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

TUKYSA 150 mg potahované tablety

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

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

**België/Belgique/Belgien**  
**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**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

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

**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 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

**Malta**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd (Ćipru/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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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