

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane  
TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### TUKYSA 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg tukatynibu.

### TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg tukatynibu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletki).

### TUKYSA 50 mg tabletki powlekane

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

### TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

## Dawkowanie

Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w dawkach określonych w tabeli 1. Więcej informacji na temat jednocześnie stosowanych produktów leczniczych można uzyskać w charakterystyce produktów leczniczych (ChPL) trastuzumabu i kapecytabiny. Składniki leczenia można podawać w dowolnej kolejności.

**Tabela 1: Zalecane dawkowanie**

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

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

### Pominięcie dawki

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

### Modyfikacja dawki

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Jednoczesne podawanie z inhibitorami CYP2C8

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

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

##### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Badania laboratoryjne

##### *Zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT oraz zwiększenie stężenia bilirubiny*

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

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

### *Zwiększenie stężenia kreatyniny bez zaburzeń czynności nerek*

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

### Biegunka

W trakcie leczenia tukatynibem zgłaszano występowanie biegunki, w tym zdarzenia ciężkie, takie jak odwodnienie, niedociśnienie, ostre uszkodzenie nerek i zgon (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia biegunki należy podać leki przeciwbiegunkowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W razie wystąpienia biegunki o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć dawkę lub przerwać na stałe leczenie (patrz punkt 4.2). W przypadku utrzymywania się współistniejącej biegunki o nasileniu 2. stopnia ze współistniejącymi nudnościami i (lub) wymiotami o nasileniu  $\geq 2$ . stopnia należy również niezwłocznie wdrożyć postępowanie medyczne. Należy przeprowadzić badania diagnostyczne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aby wykluczyć zakaźne przyczyny biegunki 3. lub 4. stopnia, lub biegunki jakiegokolwiek stopnia z powikłaniami (odwodnienie, gorączka, neutropenia).

### Toksyczny wpływ na zarodek i płód

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

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

### Wrażliwe substraty CYP3A

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

### Substraty P-gp

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

### Silne induktory CYP3A/umiarkowane induktory CYP2C8

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnym induktorem CYP3A lub umiarkowanym induktorem CYP2C8.

#### Silne/umiarkowane inhibitory CYP2C8

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

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

#### Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

#### Wpływ innych produktów leczniczych na tukatynib

##### *Induktory CYP3A/CYP2C8*

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

##### *Inhibitory CYP2C8*

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

##### *Inhibitory CYP3A*

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

##### *Inhibitory pompy protonowej*

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

## Wpływ tukatynibu na inne produkty lecznicze

### *Substraty CYP3A*

Tukatynib jest silnym inhibitorem CYP3A. W klinicznym badaniu interakcji międzylekowych ustalono, że jednoczesne podawanie tukatynibu z midazolamem (wrażliwym substratem CYP3A) prowadziło do zwiększenia stężenia midazolamu (3,0-krotne zwiększenie  $C_{max}$  (90% CI: 2,6; 3,4) oraz 5,7-krotne zwiększenie AUC (90% CI: 5,0; 6,5)). Jednoczesne podawanie tukatynibu z wrażliwymi substratami CYP3A, takimi jak alfentanil, awanafil, buspiron, daryfenacyna, darunawir, ebastyna, ewerolimus, ibrutynib, lomitapid, lowastatyna, midazolam, naloksegol, sakwinawir, symwastatyna, sirolimus, takrolimus, typranawir, triazolam i wardenafil, może zwiększać ich ekspozycję ogólnoustrojową, co może zwiększać toksyczność związaną z substratem CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania tukatynibu z substratami CYP3A w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę substratu CYP3A w oparciu o informacje zawarte w ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

### *Substraty P-gp*

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

### *Substraty CYP2C8*

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

### *Substraty MATE1/2K*

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

### *Substraty CYP2C9*

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tukatynib może wywierać szkodliwe działania farmakologiczne podczas stosowania u kobiet w okresie ciąży i (lub) na płód/novorodka. Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym, aby unikały zachodzenia w ciążę oraz stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od zakończenia leczenia. Pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym, również należy zalecić stosowanie skutecznej



metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od zakończenia leczenia (patrz punkt 4.4).

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

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tukatynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego TUKYSA nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tukatynibu. Przed rozpoczęciem leczenia tukatynibem należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, trzeba wytłumaczyć pacjentce potencjalne zagrożenie dla płodu i noworodka.

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie leczenia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia ( $\geq 5\%$ ) były biegunka (13%), zwiększenie aktywności ALAT (6%) i zwiększenie aktywności AspAT (5%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 29% pacjentów leczonych tukatynibem oraz obejmowały biegunkę (4%), wymioty (3%) i nudności (2%).

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane przedstawione w tym punkcie uwzględniają ekspozycję na produkt leczniczy TUKYSA 431 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali produkt leczniczy TUKYSA w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w dwóch badaniach, tj. HER2CLIMB i ONT-380-005

(patrz punkt 5.1). Mediana czasu ekspozycji na produkt leczniczy TUKYSA w tych badaniach wynosiła 7,4 miesiące (zakres: <0,1; 43,6).

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

**Tabela 4: Działania niepożądane**

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

1. Zapalenie jamy ustnej obejmuje ból jamy ustno-gardłowej, owrzodzenie jamy ustnej, ból jamy ustnej, owrzodzenie warg, uczucie pieczenia jamy ustnej, pęcherze na języku, pęcherz na wardze, zaburzenia czucia w jamie ustnej, owrzodzenie języka, owrzodzenie aftowe

2. Wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, trądzikowe zapalenie skóry, rumień, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę kropkową, wysypkę ropną, wysypkę rumieniową, złuszczenie skóry, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry, rumień dłoni, rumień stóp i toksyczność skórna

3. Zwiększenie stężenia bilirubiny obejmuje również hiperbilirubinemię

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT, lub zwiększenie stężenia bilirubiny*

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

##### *Biegunka*

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

#### *Zwiększenie stężenia kreatyniny bez zaburzeń czynności nerek*

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

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Elektrofizjologia serca*

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

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, z czynnym produktem porównawczym, globalnym badaniu (HER2CLIMB). U pacjentów włączonych do badania występował miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny HER2-dodatni rak piersi lub HER2-dodatni rak piersi z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu oraz otrzymywali oni w przeszłości leczenie trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyna (T-DM1) w monoterapii lub w skojarzeniu, jako terapię neoadjuwantową, adjuwantową lub leczenie przerzutów. Nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2 potwierdzano badaniami laboratoryjnymi. Pacjenci z przerzutami do mózgu, w tym z nieleczonymi lub postępującymi zmianami, kwalifikowali się do badania pod warunkiem, że ich stan neurologiczny był stabilny i nie wymagał niezwłocznej radioterapii lub zabiegu chirurgicznego mózgu. Pacjenci, którzy wymagali niezwłocznej interwencji miejscowej mogli otrzymać leczenie miejscowe a następnie zostać zakwalifikowani do badania. W badaniu uczestniczyli pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu i pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, w stanie stabilnym lub w okresie progresji od czasu ostatniej radioterapii lub zabiegu chirurgicznego mózgu. Z badania wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym (całkowita dawka dobową deksametazonu  $\geq 2$  mg lub jej równowartość) w celu kontrolowania objawów przerzutów do OUN w ciągu  $<28$  dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leczenia. Z badania wykluczono również pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Z badania wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej HER2 z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymywali lapatynib przez  $\leq 21$  dni i u których leczenie przerwano z innych powodów niż progresja choroby lub ciężka toksyczność. W przypadku pacjentek z guzami z dodatnimi receptorami hormonalnymi, terapia hormonalna w ramach terapii skojarzonej była niedozwolona, z wyjątkiem agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę stosowanych w ramach zahamowania czynności jajników u kobiet przed menopauzą.

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

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

Tukatynib lub placebo 300 mg doustnie dwa razy na dobę podawano do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Trastuzumab podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 8 mg/kg mc. 1. dnia 1. cyklu. Następnie stosowano dawkę podtrzymującą wynoszącą 6 mg/kg mc. 1. dnia każdego, kolejnego 21-dniowego cyklu. Alternatywną opcją dawkowania trastuzumabu była ustalona dawka wynosząca 600 mg podawana podskórnie 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Kapecytabinę podawano w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> doustnie dwa razy na dobę od 1. do 14 dnia każdego 21-dniowego cyklu.

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

Drugorzędowe punkty końcowe oceniano u wszystkich zrandomizowanych pacjentów (N=612) i obejmowały całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS), PFS wśród pacjentów z przerzutami do mózgu występującymi obecnie lub w wywiadzie (PFS<sub>BrainMets</sub>) i potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR).

W tabeli 5 i na rycinach od 1 do 3 podsumowano wyniki dotyczące skuteczności.

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

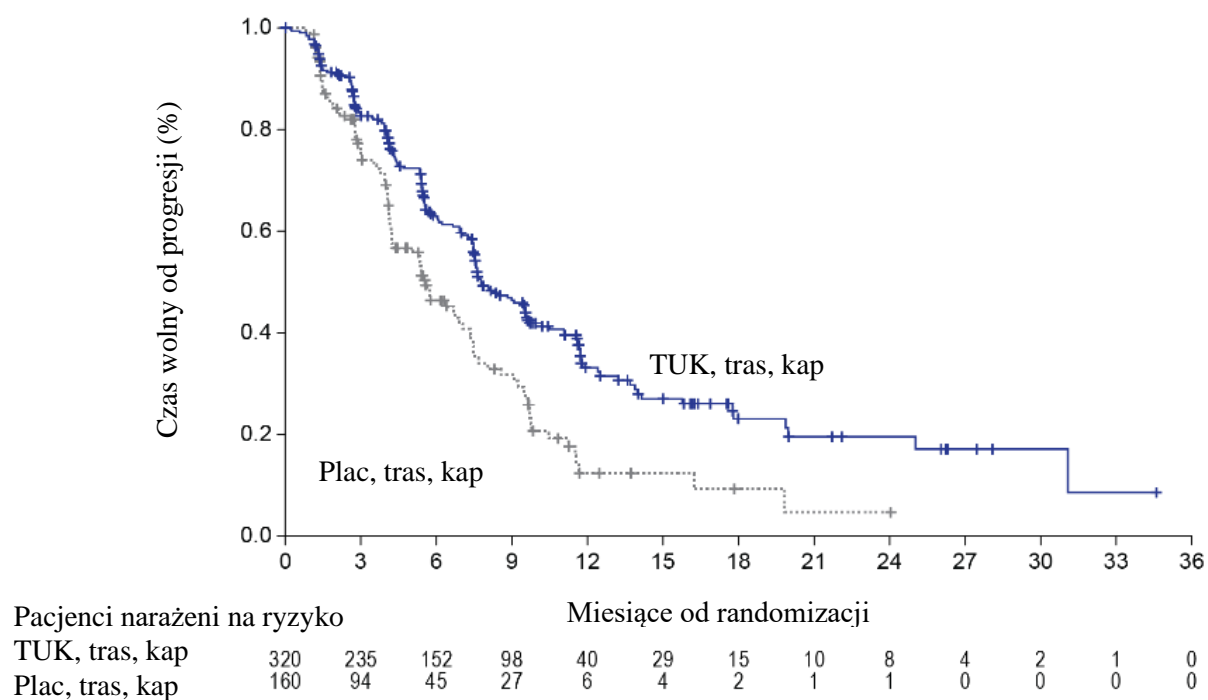
**Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności z badania HER2CLIMB**

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

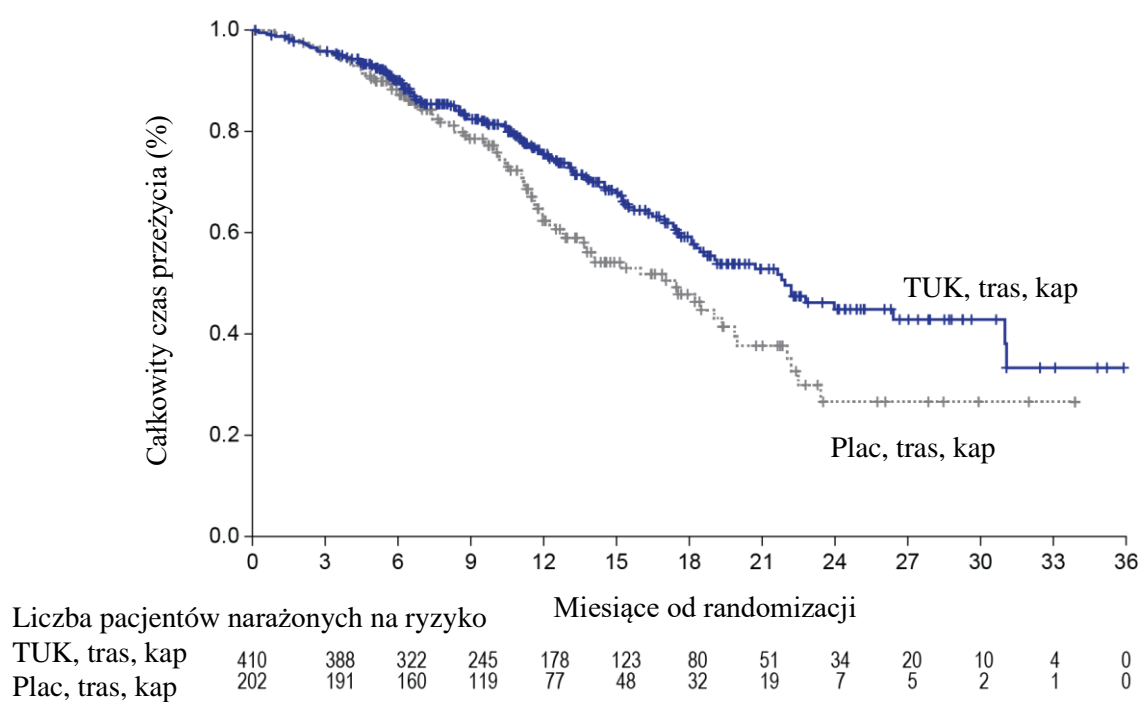
BICR=zaślepiena niezależna ocena centralna; CI=przedział ufności; PFS=czas wolny od progresji; OS=całkowity czas przeżycia; ORR=odsetek obiektywnych odpowiedzi; CR=odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR=odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); DOR=czas trwania odpowiedzi (ang. *duration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

1. Pierwszorzędowa analiza PFS przeprowadzona u pierwszych 480 zrandomizowanych pacjentów. PFS w oparciu o analizy Kaplana-Meiera.
2. Współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności w oparciu o stratyfikowany model regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa z kontrolą czynników stratyfikacji (przerzuty do mózgu obecnie lub w wywiadzie, stan w skali ECOG i region świata)
3. Dwustronna wartość p w oparciu o procedurę ponownej randomizacji z kontrolą czynników stratyfikacji
4. Analiza obejmuje pacjentów z przerzutami do mięszu mózgu obecnie lub w wywiadzie w punkcie początkowym, w tym zmiany mierzalne i niemierzalne. Nie obejmuje pacjentów ze zmianami tylko w oponie twardej.
5. Dwustronny 95% dokładny przedział ufności obliczony z użyciem metody Cloppera-Pearsona
6. Test Cochran-Mantela-Haenszela z kontrolą czynników stratyfikacji (przerzuty do mózgu obecnie lub w wywiadzie, stan w skali ECOG i region świata)
7. Wynik obliczony z użyciem modelu transformacji komplementarnej funkcji log-log

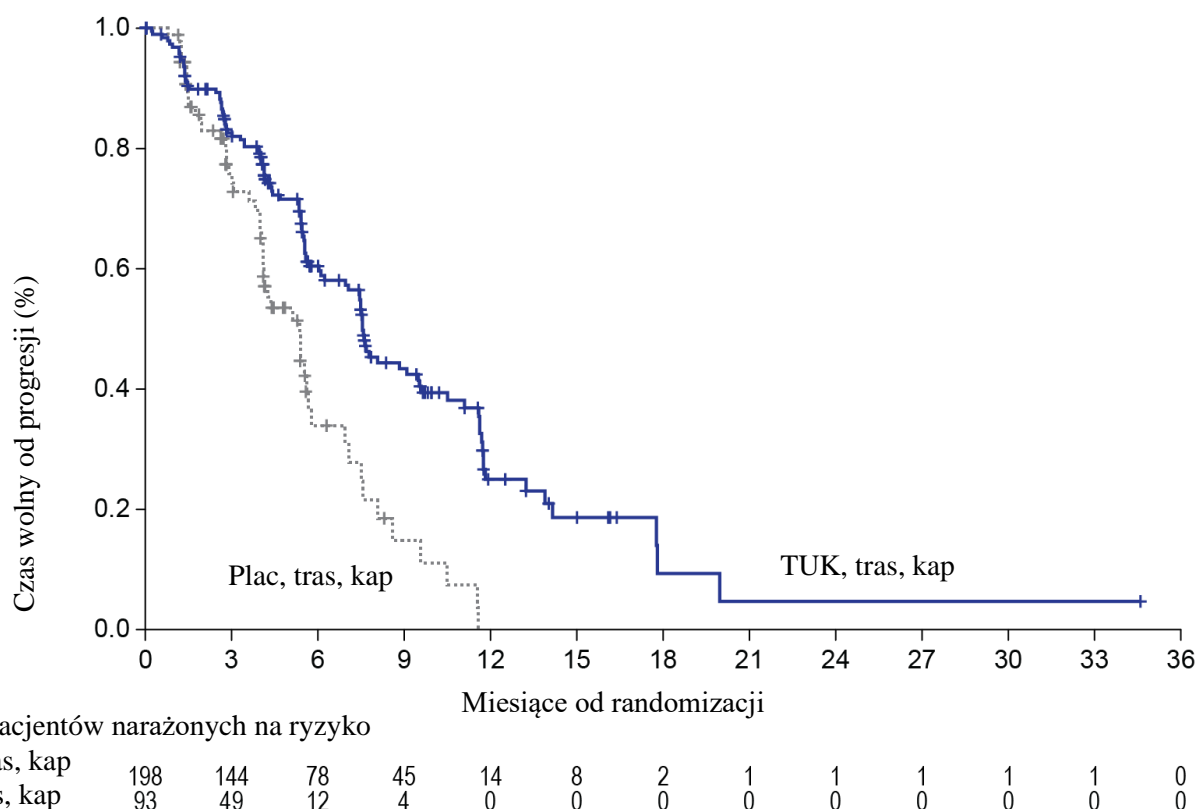
**Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji (wg BICR)**



**Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia**



**Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji (wg BICR) u pacjentów z przerzutami do mózgu**



#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TUKYSA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży u pacjentów ze złośliwym rakiem piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

#### Wchłanianie

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

#### *Wpływ jedzenia*

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



## Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji tukatynibu wynosiła około 1 670 l u zdrowych uczestników po podaniu pojedynczej dawki 300 mg. Wiązanie białek osocza wynosiło 97,1% w klinicznie istotnych stężeniach.

## Metabolizm

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

### *Badania interakcji międzylekowych in vitro*

Tukatynib jest substratem CYP2C8 i CYP3A.

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

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

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

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

## Eliminacja

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

### *Wydalanie*

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

## Specjalne grupy pacjentów

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Łagodne (klasy A w skali Childa-Pugha) i umiarkowane (klasy B w skali Childa-Pugha) zaburzenia czynności wątroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na tukatynib. AUC<sub>inf</sub> tukatynibu było 1,6-krotnie większe u pacjentów z ciężkimi (klasy C w skali Childa-Pugha)

zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma danych dotyczących pacjentów z rakiem piersi z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzano badań dotyczących rakotwórczości tukatynibu.

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

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów obserwowano zmniejszenie ciała żółtego lub torbiel ciała żółtego, zwiększenie liczby komórek śródmiąższowych jajnika, atrofię macicy i ześluzowacenie nabłonka pochwy, stosując dawki  $\geq 6$  mg/kg mc. na dobę podawane dwa razy na dobę, co stanowi równowartość 0,09-krotności ekspozycji u ludzi w oparciu o AUC<sub>0-12</sub> przy zalecanej dawce. Nie obserwowano żadnego wpływu histologicznego na układ rozrodczy samców i samic małp cynomolgus ani na męski układ rozrodczy u szczurów, stosując dawki powodujące ekspozycję do 8 razy (u małp) i 13 razy (u szczurów) większą niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce w oparciu o AUC<sub>0-12</sub>.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Kopowidon (E1208)

Krospowidon (E1202)

Sodu chlorek

Potasu chlorek (E508)

Sodu wodorowęglan (E500)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

#### Otoczka

Poli(alkohol winylowy) (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

Talk (E553b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z oPA/alu/PVC zamknięty folią aluminiową.

#### **TUKYSA 50 mg tabletki powlekane**

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

#### **TUKYSA 150 mg tabletki powlekane**

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

11 lutego 2021 r

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

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

## **ANEKS II**

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

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

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

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES):</p> <p>W celu dalszego badania skuteczności tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości, MAH powinien przedłożyć analizę końcową całkowitego czasu przeżycia (ang. <i>overall survival</i>, OS) i czasu wolnego od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) z badania HER2CLIMB.</p>	30 czerwca 2023 r.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane  
tukatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg tukatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

88 tabletek powlekanych.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1526/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

TUKYSA 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TUKYSA 50 mg tabletki  
tukatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Seagen B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TUKYSA 150 mg tabletki powlekane  
tukatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg tukatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

84 tabletki powlekane.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1526/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

TUKYSA 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TUKYSA 150 mg tabletki  
tukatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Seagen B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja  
dla pacjenta**

**TUKYSA 50 mg tabletki powlekane  
TUKYSA 150 mg tabletki powlekane  
tukatynib**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

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

**Spis treści ulotki**

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

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

**Co to jest lek TUKYSA**

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

**W jakim celu stosuje się lek TUKYSA**

Lek TUKYSA jest stosowany u dorosłych z rakiem piersi:

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

Lek TUKYSA przyjmuje się z dwoma innymi lekami przeciwnowotworowymi, tj. z **trastuzumabem** i **kapecytabiną**. Dostępne są odrębne ulotki dla pacjentów dołączone do opakowań tych leków. **Należy zapytać lekarza**, aby uzyskać informacje na ich temat.



## **Jak działa lek TUKYSA**

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

## **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku TUKYSA**

### **Kiedy nie przyjmować leku TUKYSA**

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

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

### **Dzieci i młodzież**

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

### **Lek TUKYSA a inne leki**

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

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

- ziele dziurawca zwyczajnego – produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji,
- itraconazol, ketokonazol, worykonazol, pozakonazol – stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych,
- ryfampicyna – stosowane w leczeniu infekcji bakteryjnych,
- darunawir, sakwinawir, typranawir – stosowane w leczeniu HIV,
- fenytoina, karbamazepina – stosowane w leczeniu padaczki lub bolesnej choroby twarzy o nazwie neuralgia nerwu trójdzielnego lub w celu kontrolowania ciężkich zaburzeń nastroju w sytuacjach, gdy inne leki są nieskuteczne,
- buspiron – stosowany w leczeniu niektórych zaburzeń zdrowia psychicznego,
- sirolimus, takrolimus – stosowane do kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego po przeszczepieniu,
- digoksyna – stosowana w leczeniu problemów z sercem,
- lomitapid, lowastatyna – stosowane w leczenie nieprawidłowego stężenia cholesterolu,
- alfentanyl – stosowany w łagodzeniu bólu,
- awanafil, wardenafil – stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji,
- daryfenacyna – stosowana w leczeniu nietrzymania moczu,
- midazolam, triazolam –stosowane w leczeniu drgawek, zaburzeń lękowych, ataków paniki, pobudzenia i bezsenności,

- repaglinid – stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2,
- ebastyna – lek przeciwhistaminowy stosowany w leczeniu sezonowego i przetrwałego, alergicznego nieżyty nosa oraz zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek,
- ewerolimus, ibrutinib – stosowane w leczeniu określonych rodzajów raka,
- naloksegol – stosowany w leczeniu zaparcia.

### **Ciąża i karmienie piersią**

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

- Jeśli pacjentka jest **w ciąży**, przypuszcza że **może być w ciąży** lub gdy **planuje mieć dziecko**, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku. Lekarz oceni potencjalne korzyści dla pacjentki w porównaniu z ryzykiem dla nienarodzonego dziecka.
- **Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji**, aby uniknąć zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania leku TUKYSA i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.
- **Seksualnie aktywni mężczyźni z partnerkami, które mogą zajść w ciążę powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji**, aby uniknąć ciąży w trakcie przyjmowania leku TUKYSA i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.
- Jeśli pacjentka **zajdzie w ciążę** w trakcie stosowania leku TUKYSA, powinna **poinformować o tym lekarza**. Lekarz oceni potencjalne korzyści dla pacjentki wynikające z dalszego stosowania leku i ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Nie wiadomo, czy lek TUKYSA przenika do mleka ludzkiego.

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

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek TUKYSA zawiera sód i potas**

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

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

### **3. Jak przyjmować lek TUKYSA**

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

### **Dawkowanie**

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

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

### **Sposób podawania**

Lek TUKYSA można przyjmować z jedzeniem lub między posiłkami.

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

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku TUKYSA**

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

### **Pominięcie przyjęcia leku TUKYSA**

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

### **Przerwanie przyjmowania leku TUKYSA**

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

### **Podczas przyjmowania leku TUKYSA**

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

## **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

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

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

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek TUKYSA**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek TUKYSA**

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

Pozostałe składniki to:

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

#### **Jak wygląda lek TUKYSA i co zawiera opakowanie**

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

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

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

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane

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

TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Holandia

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 2 4942 480

**Česká republika**

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

**Danmark**

Seagen Denmark ApS  
Tlf: +45 89 88 83 53

**Deutschland**

Seagen Germany GmbH  
Tel: +49 893 803 6915

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 1030

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Seagen France SAS  
Tél: +33 184 88 80 69

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 9140

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Seagen B.V.  
Tel: +31 202 419041

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22 765715

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 6164 750

**Sverige**

Seagen B.V. (Nederländerna)

Tel: (+46) 108 885 437

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Seagen B.V. (Netherlands)

Tel: +44 330 818 0490

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

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

#### **ANEKS IV**

#### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji tukatynib, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących występowania nudności i wymiotów, uzyskanych z badania klinicznego (badań klinicznych) i zgłoszeń spontanicznych, komitet PRAC uważa, że jeśli u pacjenta utrzymuje się biegunka o umiarkowanym nasileniu razem z nudnościami i (lub) wymiotami, to należy niezwłocznie wdrożyć postępowanie medyczne. Komitet PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zaktualizować druki informacyjne produktów zawierających tukatynib.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji tukatynib komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną tukatynib pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.