

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg tukatiniibi.

TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg tukatiniibi.

Teadaolevat toimet omavad abiained
Üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27,64 mg naatriumi ja 30,29 mg kaaliumi.
Üks TUKYSA 300 mg annus sisaldab 55,3 mg naatriumi ja 60,6 mg kaaliumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused kollased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „TUC” ja teisel küljel „50”. 50 mg tableti läbimõõt on ligikaudu 8 mm.

TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalsed kollased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „TUC” ja teisel küljel „150”. 150 mg tablett on ligikaudu 17 mm pikk ja 7 mm lai.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TUKYSA kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga on näidustatud HER2-positiivse paikselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnaäärmevähiga raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe HER2-vastase raviskeemiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi TUKYSA’ga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite manustamises kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 300 mg tukatiniibi (kaks 150 mg tabletti) kaks korda ööpäevas, manustatuna järjepidevalt koos trastuzumabi ja kapetsitabiiniga tabelis 1 kirjeldatud annustes. Lisateabe saamiseks

samaaegselt manustatava trastuzumabi ja kapetsitabiini kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet. Raviskeemi kuuluvate ravimite manustamise järjekord ei ole oluline.

Tabel 1. Soovitavad annused

Ravi	Annus	Ravipäevad	Ajastus seoses söögikordadega
Tukatiniib	300 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	Järjepidevalt	Koos toiduga või ilma
Kapetsitabiin	1000 mg/m ² suukaudselt kaks korda ööpäevas	1...14 päeval, iga 21 päeva järel	30 minuti jooksul pärast sööki
Trastuzumab			
Intravenoosne annustamine			
Algannus	8 mg/kg intravenoosselt	1. päev	
Järgmised annused	6 mg/kg intravenoosselt	Iga 21 päeva järel	Ei kohaldata
VÕI			
Subkutaanne annustamine	600 mg subkutaanselt	Iga 21 päeva järel	

Ravi TUKYSA'ga tuleb jätkata haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahelejäädud annus

Kui annus jäi võtmata, peab patsient võtma järgmise annuse tavalisel plaanilisel ajal.

Annuse kohandamine

Tukatiniibi annuse kohandamissoovitused patsientidele, kellel on tekkinud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), on esitatud tabelites 2 ja 3. Lisateabe saamiseks annuse kohandamise kohta toksilisuse korral, mille tekkes kahtlustatakse koosmanustatavat trastuzumabi ja kapetsitabiini, vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tabel 2. Tukatiniibi annuse vähendamissoovitused kõrvaltoimete tekke korral

Annuse suurus	Tukatiniibi annus
Soovitav algannus	300 mg kaks korda ööpäevas
Annuse esimene vähendamine	250 mg kaks korda ööpäevas
Annuse teine vähendamine	200 mg kaks korda ööpäevas
Annuse kolmas vähendamine	150 mg kaks korda ööpäevas ¹

¹ Patsientidel, kes ei talu TUKYSA annust 150 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas, tuleb ravi jäädavalt lõpetada.

Tabel 3. Tukatiniibi annuse kohandamissoovitused kõrvaltoimete tekke korral

Kõrvaltoime	Raskusaste ¹	Tukatiniibi annuse kohandamine
Kõhulahtisus	1. ja 2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste ilma kõhulahtisuse ravita	Alustada või intensiivistada asjakohast medikamentooset ravi. Katkestada tukatiniibi kasutamine, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 1. astmeni, seejärel jätkata ravi tukatiniibiga eelnevalt kasutatud annuses.
	3. aste koos kõhulahtisuse raviga	Alustada või intensiivistada asjakohast medikamentooset ravi. Katkestada tukatiniibi kasutamine, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 1. astmeni, seejärel jätkata ravi tukatiniibiga järgmise väiksema annusega.
	4. aste	Tukatiniibi kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada.
ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine või üldbilirubiinisalduse suurenemine ²	1. astme bilirubiin ($> \text{ULN}$ kuni $1,5 \times \text{ULN}$)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	2. astme bilirubiin ($1,5 \dots 3 \times \text{ULN}$)	Katkestada tukatiniibi kasutamine, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 1. astmeni, seejärel jätkata ravi tukatiniibiga sama annusega.
	3. astme ALAT või ASAT ($> 5 \dots 20 \times \text{ULN}$) VÕI 3. astme bilirubiin ($> 3 \dots 10 \times \text{ULN}$)	Katkestada tukatiniibi kasutamine, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 1. astmeni, seejärel jätkata ravi tukatiniibiga järgmise väiksema annusega.
	4. astme ALAT või ASAT ($> 20 \times \text{ULN}$) VÕI 4. astme bilirubiin ($> 10 \times \text{ULN}$)	Tukatiniibi kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada.
	ALAT või ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ JA Bilirubiin $> 2 \times \text{ULN}$	Tukatiniibi kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada.
Muud kõrvaltoimed	1. ja 2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste	Katkestada tukatiniibi kasutamine, kuni kõrvaltoime taandub $\leq$ 1. astmeni, seejärel jätkata ravi tukatiniibiga järgmise väiksema annusega.
	4. aste	Tukatiniibi kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada.

¹ Raskusaste määratud Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia ühtsete kriteeriumide (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) versiooni 4.03 kohaselt

² Lühendid: ULN = normi ülempiir (*upper limit of normal*); ALAT =alaniini aminotransferaas;
ASAT = aspartaadi aminotransferaas

Manustamine koos CYP2C8 inhibiitoritega

Kasutamist koos CYP2C8 tugevate inhibiitoritega tuleb vältida. Kui manustamist koos CYP2C8 tugeva inhibiitoriga ei ole võimalik vältida, tuleb tukatiniibi algannust vähendada – 100 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas. Kui ravi katkestamisest CYP2C8 tugeva inhibiitoriga on möödunud 3 eritumise

poolväärtusaega, võib jätkata tukatiniibiga annuses, mida kasutati enne inhibiitoriga ravi alustamist (vt lõik 4.4 ja lõik 4.5). Kui ravimit kasutatakse koos CYP2C8 mõõdukate inhibiitoritega, tuleb patsiente hoolikamalt jälgida TUKYSA toksilisuse nähtude osas.

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Patsientidel vanuses üle 80 aasta ei ole tukatiniibi uuritud.

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel on soovitatav alustada ravi väiksema annusega – 200 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Lapsed

TUKYSA ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

TUKYSA on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb tervelt alla neelata; neid ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega poolitada (vt lõik 5.2).

TUKYSA't tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega, iga päev samal kellaajal, koos toiduga või ilma. TUKYSA't võib võtta samaaegselt kapetsitabiiniga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laboratoorsed analüüsid

ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja bilirubiinisalduse suurenemine

Ravi ajal tukatiniibiga on teataud ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse ning bilirubiinisalduse suurenemisest (vt lõik 4.8). ALAT-i, ASAT-i ja üldbilirubiini näitajaid tuleb kontrollida iga kolme nädala tagant või kliiniliste näidustuste kohaselt. Olenevalt kõrvaltoimete raskusest tuleb ravi tukatiniibiga katkestada ning seejärel alustada väiksema annusega või jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Kreatiniinisalduse suurenemine ilma neerufunktsiooni kahjustuseta

Täheldatud on neerutuubulite kaudse kreatiniintranspordi pärssimise tõttu suurenenud kreatiniinisaldust seerumis (keskmine suurenemine 30%), mis glomerulaarfunktsiooni ei mõjutanud (vt lõik 4.8). Neerufunktsiooni määramiseks võib kaaluda ka alternatiivseid markereid, nagu vere jääklämmastik (*blood urea nitrogen*, BUN), tsüstatiin C või kalkuleeritud glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*glomerular filtration rate*, GFR), mis ei tugine kreatiniininäitajatel.

Kõhulahtisus

Ravi ajal tukatiniibiga on teatatud kõhulahtisusest, sh rasked juhud, nagu dehüdratsioon, hüpotensioon, äge neerukahjustus ja surm (vt lõik 4.8). Kõhulahtisuse tekkimise korral tuleb manustada kõhulahtisust leevendavaid ravimeid kliiniliste näidustuste kohaselt. Tugeva kõhulahtisuse korral (≥ 3 aste) tuleb ravi tukatiniibiga katkestada ning seejärel alustada väiksema annusega või jäädavalt lõpetada (vt

lõik 4.2). Kiiret arstiabi tuleb osutada ka püsiva samaaegse 2. astme kõhulahtisuse ja samaaegse ≥ 2 . astme iivelduse ja/või oksendamise korral. Kolmanda või 4. astme kõhulahtisuse või tüsistustega (dehüdratsioon, palavik, neutropeenia) kõhulahtisuse (mis tahes raskusaste) nakkuslike põhjuste välistamiseks tuleb teha diagnostilisi analüüse kliiniliste näidustuste kohaselt.

Embrüofetaalne toksilisus

Loomkatsetest saadud andmete ja ravimi toimemehhanismi põhjal võib eeldada, et rasedale manustatud tukatiniib kahjustab loodet. Loomade reproduktiooniuringutes põhjustas tiinetele küülikutele organogeneesi ajal manustatud tukatiniib kõrvalekaldeid loote arengus emasloomade ekspositsiooni korral, mis sarnanes kliinilise ekspositsiooniga soovitatud annuse korral. Rasedaid tuleb hoiatada lootel esineda võivate riskide osas. Fertiilses eas naisi tuleb juhendada kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravimi viimase annuse võtmist (vt lõik 4.6). Meessoost patsiente, kelle naissoost partnerid on fertiilses eas, tuleb samuti juhendada kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravimi viimase annuse võtmist.

CYP3A tundlikud substraadid

Tukatiniib on CYP3A tugev inhibiitor. Seega võib tukatiniibil tekkida koostoimeid CYP3A vahendusel metaboliseeritavate ravimitega, mis võivad põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemist (vt lõik 4.5). Kui tukatiniibi manustatakse koos muude ravimitega, tuleb tutvuda nende ravimipreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetes toodud soovitusetega koosmanustamise osas CYP3A inhibiitoritega. Tukatiniibi kasutamist koos CYP3A substraatidega tuleb vältida, kuna ka väikseimad muutused nende ravimite kontsentratsioonis võivad põhjustada raskeid või eluohtlikke kõrvaltoimeid. Kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb CYP3A substraadi annust vähendada koosmanustatava ravimipreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt.

P-gp substraadid

Tukatiniibi kasutamisel koos P-gp substraadiga suurenes P-gp substraadi kontsentratsioon plasmas, mis võib suurendada P-gp substraatidega seostatud toksilisust. Kaaluda tuleb P-gp substraadi (sh tundlike seedetrakti substraatide, nagu dabigatraan) annuse vähendamist kooskõlas kooskasutatava ravimipreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega ning P-gp substraate tuleb manustada ettevaatusega, kuna ka väikseimad muutused nende ravimite kontsentratsioonis võivad põhjustada tõsist või eluohtlikku toksilisust.

CYP3A tugevad indutseerijad / CYP2C8 mõõdukad indutseerijad

Tukatiniibi kasutamisel koos CYP3A tugeva indutseerija või CYP2C8 mõõduka indutseerijaga vähenes tukatiniibi kontsentratsioon, mis võib nõrgendada tukatiniibi toimet. Kasutamist koos CYP3A tugeva indutseerija või CYP2C8 mõõduka indutseerijaga tuleb vältida.

CYP2C8 tugevad/mõõdukad inhibiitorid

Tukatiniibi kasutamisel koos CYP2C8 tugeva inhibiitoriga suurenes tukatiniibi kontsentratsioon, mis võib suurendada tukatiniibi toksilisuse tekkeriski. Kasutamist koos CYP2C8 tugevate inhibiitoritega tuleb vältida (vt lõik 4.2).

CYP2C8 mõõdukate inhibiitorite samaaegse kasutamise mõju kohta tukatiniibi kontsentratsioonidele kliinilised andmed puuduvad. Kui ravimit kasutatakse koos CYP2C8 tugevate inhibiitoritega, tuleb patsiente hoolikamalt jälgida tukatiniibi toksilisuse nähtude osas.

Teave abiainetega kohta

Ravim sisaldab 55,3 mg naatriumi 300 mg annuses. See on võrdne 2,75%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 60,6 mg kaaliumi 300 mg annuses. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tukatiniib metaboliseerub peamiselt CYP2C8 vahendusel. Tukatiniib on CYP3A metabolismipõhine inaktiveerija ning inhibeerib metformiini ja kreatiniini renaalseid transportereid. Tukatiniib on P-gp substraat.

Teiste ravimite toime tukatiniibile

CYP3A/CYP2C8 indutseerijad

Ravimi koostoimete kliinilises uuringus põhjustas 300 mg tukatiniibi üksikannuse manustamine koos rifampitsiiniga (CYP3A tugev indutseerija ja CYP2C8 mõõdukas indutseerija) tukatiniibi kontsentratsiooni vähenemist ($C_{\max}$ 0,6 korda (90% CI: 0,5; 0,8) ning AUC 0,5 korda (90% CI: 0,4; 0,6)). Tukatiniibi manustamist koos CYP3A tugevate indutseerijate või CYP2C8 mõõdukate indutseerijatega, nagu rifampitsiin, fenütoiin, naistepuna või karbamasepiin, tuleb vältida, kuna see võib põhjustada tukatiniibi toime nõrgenemist (vt lõik 4.4).

CYP2C8 inhibiitorid

Ravimi koostoimete kliinilises uuringus põhjustas 300 mg tukatiniibi üksikannuse manustamine koos gemfibrosiiliga (CYP2C8 tugev inhibiitor) tukatiniibi kontsentratsiooni suurenemist ($C_{\max}$ 1,6 korda (90% CI: 1,5; 1,8) ning AUC 3,0 korda (90% CI: 2,7; 3,5)). Tukatiniibi manustamist koos selliste CYP2C8 inhibiitoritega nagu gemfibrosiil tuleb vältida, kuna see võib suurendada tukatiniibi toksilisuse tekkeriski (vt lõik 4.4).

CYP3A inhibiitorid

Ravimi koostoimete kliinilises uuringus põhjustas 300 mg tukatiniibi üksikannuse manustamine koos itrakonasooliga (CYP3A tugev inhibiitor) tukatiniibi kontsentratsiooni suurenemist ($C_{\max}$ 1,3 korda (90% CI: 1,2; 1,4) ning AUC 1,3 korda (90% CI: 1,3; 1,4)). Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Prootonpumba inhibiitorid

Tukatiniibiga tehtud ravimi koostoimete kliiniliste uuringute andmeil tukatiniibi ja omeprasooli (prootonpumba inhibiitor) kooskasutamisel ravimi koostoimeid ei täheldatud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Tukatiniibi toime teistele ravimitele

CYP3A substraadid

Tukatiniib on CYP3A tugev inhibiitor. Ravimi koostoimete kliinilises uuringus põhjustas tukatiniibi manustamine koos midasolaamiga (CYP3A tundlik substraat) midasolaami kontsentratsiooni suurenemist ($C_{\max}$ 3,0 korda (90% CI: 2,6; 3,4) ning AUC 5,7 korda (90% CI: 5,0; 6,5)). Tukatiniibi manustamine koos CYP3A tundlike substraatidega, nagu alfentaniil, avanafiil, buspiroon, darifenatsiin, darunaviir, ebastiin, everoliimus, ibrutiniib, lomitapiid, lovastatiin, midasolaam, naloksegoon, sakvinaviir, simvastatiin, siroliimus, takroliimus, tipranaviir, triasolaam ja vardenafiil, võib suurendada nende süsteemset ekspositsiooni, mis omakorda võib suurendada CYP3A substraatidega seotud toksilisust. Tukatiniibi kasutamist koos CYP3A substraatidega tuleb vältida, kuna ka väikseimad muutused nende ravimite kontsentratsioonis võivad põhjustada tõsist või eluohtlikku toksilisust. Kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb CYP3A substraadi annust vähendada koosmanustatava ravimipreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt.

P-gp substraadid

Ravimi koostoimete kliinilises uuringus põhjustas tukatiniibi manustamine koos digoksiiniga (P-gp tundlik substraat) digoksiini kontsentratsiooni suurenemist ($C_{\max}$ 2,4 korda (90% CI: 1,9; 2,9) ning AUC 1,5 korda (90% CI: 1,3; 1,7)). Tukatiniibi kasutamine koos P-gp substraadiga võib suurendada P-gp substraadi kontsentratsioon plasmas, mis omakorda võib suurendada P-gp substraatidega seostatud toksilisust. Kaaluda tuleb P-gp substraadi (sh tundlike seedetrakti substraatide, nagu

dabigatraani) annuse vähendamist kooskõlas kooskasutatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega ning P-gp substraate tuleb manustada ettevaatusega, kuna ka väikseimad muutused nende ravimite kontsentratsioonis võivad põhjustada tõsist või eluohtlikku toksilisust (vt lõik 4.4).

CYP2C8 substraadid

Ravimi koostoimete kliinilises uuringus põhjustas tukatiniibi manustamine koos repagliniidiga (CYP2C8 substraat) repagliniidi kontsentratsiooni suurenemist ($C_{\max}$ 1,7 korda (90% CI: 1,4; 2,1) ning AUC 1,7 korda (90% CI: 1,5; 1,9)). Annuse kohandamine ei ole vajalik.

MATE1/2K substraadid

Ravimi koostoimete kliinilises uuringus põhjustas tukatiniibi manustamine koos metformiiniga (MATE1/2-K substraat) metformiini kontsentratsiooni suurenemist ($C_{\max}$ 1,1 korda (90% CI: 1,0; 1,2) ning AUC 1,4 korda (90% CI: 1,2; 1,5)). Tukatiniib vähendas metformiini neerukliirensit, avaldamata samas toimet glomerulaarfiltratsiooni kiirusele (*glomerular filtration rate*, GFR) (mõõtmisel tuginedi ioheksooli kliirensile ja tsüstatiin C kontsentratsioonile seerumis). Annuse kohandamine ei ole vajalik.

CYP2C9 substraadid

Tukatiniibiga tehtud ravimi koostoimete kliiniliste uuringute andmeil tukatiniibi ja tolbutamiidi (CYP2C9 tundlik substraat) kooskasutamisel ravimi koostoimeid ei täheldatud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et raseduse ajal manustatud tukatiniib võib põhjustada farmakoloogiliselt kahjulikku toimet naisele ja/või lootele / sündimata lapsele. Fertiilses eas naisi tuleb juhendada vältima rasestumist ja kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Meessoost patsiente, kelle naissoost partnerid on fertiilses eas, tuleb samuti juhendada kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.4).

Vt ka trastuzumabi ja kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.6.

Rasedus

Tukatiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Raseduse ajal võib TUKYSA't kasutada ainult juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi tukatiniibiga. Enne ravi alustamist tukatiniibiga tuleb veenduda, et fertiilses eas naised ei oleks rasedad. Kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb talle selgitada võimalikke ohte lootele / sündimata lapsele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tukatiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada TUKYSA'ga ravi ajal. Rinnaga toitmist võib jätkata 1 nädala möödumisel ravi lõpetamisest.

Fertiilsus

Meeste ega naistega ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et tukatiniib võib kahjustada fertiilses eas naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TUKYSA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi suutlikkust teha toiminguid, mis nõuavad otsustusvõimet ning motoorseid ja

kognitiivseid võimeid, tuleb arvestada patsiendi kliinilise seisundiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravi ajal kõige sagedamini teatatud 3. ja 4. astme kõrvaltoimed ($\geq 5\%$) on kõhulahtisus (13%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (6%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine (5%).

Tõsisemaid kõrvaltoimeid, sh kõhulahtisus (4%), oksendamine (3%) ja iiveldus (2%), esines 29%-l tukatiniibiga ravitud patsientidest.

Kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi TUKYSA'ga lõpetada, esines 6%-l patsientidest; kõige sagedamad ravi katkestamist nõudnud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (1%) ja ALAT-i aktiivsuse suurenemine (1%). Kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli TUKYSA annust vähendada, esines 23%-l patsientidest; kõige sagedamad annuse vähendamist nõudnud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (6%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (5%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine (4%).

Kõrvaltoimete tabel

Selles lõigus kokkuvõetud andmed on kogutud 431-lt TUKYSA'ga ravi saanud patsiendilt, kellel oli paikselt kaugelearenenud mitteopereeritav või metastaatiline HER2-positiivne rinnanäärmevähk ja kes said TUKYSA't kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga. Andmeid koguti kahe uuringu lõikes – HER2CLIMB ja ONT-380-005 (vt lõik 5.1). TUKYSA'ga saadud ravi kestuse mediaan nende uuringute lõikes oli 7,4 kuud (vahemik $< 0,1 \dots 43,6$).

Ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed on loetletud selles lõigus esinemissageduse kategooriate kaupa. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Epistaksis
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, stomatiit ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve ²
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia
Uuringud	Väga sage	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres ³ , kehakaalu vähenemine

¹ Stomatiit hõlmab stomatiiti, neeluvalu, suuhaavandeid, suuvalu, huulte haavandeid, glossodüüniat, villide teket keelel, villide teket huultel, suuõõne düsesteesiast, keele haavandeid, aftoosseid haavandeid

² Lööve hõlmab makulopapuloosset löövet, löövet, aknetaalist dermatiiti, erüteemi, makulaarset löövet, papuloosset löövet, pustuloosset löövet, pruriitilist löövet, erütematoosset löövet, naha koorumist, urtikaariat, allergilist dermatiiti, palmarset erüteemi, plantaarset erüteemi ja naha toksilisust

³ Bilirubiinisalduse suurenemine veres hõlmab ka hüperbilirubineemiat

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine või bilirubiinisalduse suurenemine
Uuringus HER2CLIMB suurenesid ALAT-i, ASAT-i või bilirubiini näitajad 41%-l patsientidest, kes said ravi tukatiniibiga kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga. Kolmanda astme ja raskemaid kõrvaltoimeid esines 9%-l patsientidest. ALAT-i, ASAT-i või bilirubiini näitajate suurenemise tõttu vähendati annust 9%-l patsientidest ja katkestati ravi 1,5%-l patsientidest. Mediaanaeg ALAT-i,

ASAT-i või bilirubiini näitajate suurenemiseni mis tahes raskusastmeni oli 37 päeva; 84% kõrvaltoimetest taandus mediaanajaga 22 päeva. Kaaluda tuleb patsientide jälgimist ja annuse kohandamist (sh ravi katkestamist) (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisus

Uuringus HER2CLIMB tekkis kõhulahtisus 82%-l patsientidest, kes said ravi tukatiniibiga kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga. Kolmanda astme ja raskemaid kõhulahtisuse juhte esines 13%-l patsientidest. Kaks patsienti, kellel tekkis 4. astme kõhulahtisus, surid; surma põhjuste hulgas oli ka kõhulahtisus. Kõhulahtisuse tõttu vähendati annust 6%-l patsientidest ja katkestati ravi 1%-l patsientidest. Mediaanaeg mis tahes raskusastme kõhulahtisuse tekkeni oli 12 päeva; 81% kõhulahtisuse juhtudest taandus mediaanajaga 8 päeva. Profülaktika kõhulahtisust leevendavate ravimitega ei olnud vajalik. Kõhulahtisust leevendavaid ravimeid kasutati vähem kui poolte ravitsükli korral, mille käigus teatati kõhulahtisuse juhtudest. Kõhulahtisust leevendavate ravimite kasutamise mediaankestus oli 3 päeva tsükli kohta (vt lõik 4.4).

Suurenenud kreatiniinisaldus ilma neerufunktsiooni kahjustuseta

Tukatiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud kreatiniinisalduse suurenemist seerumis. Seda põhjustab kreatiniini neerutuubulite kaudse transpordi pärssimine; glomerulaarfunktsioonile ravim toimet ei avalda. Kliinilistes uuringutes suurenes kreatiniinisaldus seerumis (keskmiselt 30%) tukatiniibi esimese ravitsükli ajal. Sisaldus püsis kogu ravi ajal suurena, kuid stabiilsena, ning oli pärast ravi lõpetamist pöörduv.

Patsientide erirühmad

Eakad

Uuringus HER2CLIMB olid 82 tukatiniibiga ravi saanud patsienti ≥ 65 -aastased; neist 8 patsienti olid ≥ 75 -aastased. Patsientidel, kes olid ≥ 65 -aastased, oli tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus 34% võrreldes 28%-ga alla 65-aastastel patsientidel. Ohutuse erinevuste hindamiseks oli ≥ 75 -aastaseid patsiente liiga vähe.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifiline antidoot puudub ja hemodialüüsist saadav kasu tukatiniibi üleannustamise ravis ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb ravi tukatiniibiga katkestada ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajate ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EH03

Toimemehhanism

Tukatiniib on pöörduv, tugev ja selektiivne HER2 türosiinkinaasi inhibiitor. Rakkudevahelise signaalsüsteemi analüüsides on tukatiniib HER2 suhtes > 1000 korda selektiivsem kui epidermaalse kasvufaktori retseptor. *In vitro* inhibeerib tukatiniib HER2 ja HER3 fosforüleerimist, mis omakorda inhibeerib allasuunalist rakkudevahelist signaalsüsteemi ja rakkude proliferatsiooni ning indutseerib HER2 üleekspressioonist põhjustatud kasvajakrakkude surma. *In vivo* inhibeerib tukatiniib HER2

üleekspressiooniga tuumorite kasvu. Tukatiniibi ja trastuzumabi kombinatsioon näitas kasvavastase toime tugevnemist nii *in vitro* kui ka *in vivo* võrreldes kummagi ravimi monoteraapiaga.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Tervete uuritavatega tehtud TQT uuringus ei avaldanud korduvalt manustatud tukatiniib annuses 300 mg kaks korda ööpäevas toimet QTc intervallile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tukatiniibi efektiivsust kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga hinnati randomiseeritud topeltpimedas, platseebokontrolliga ja aktiivse võrdlusravimiga üleilmses uuringus (HER2CLIMB). Uuringusse kaasatud patsientidel oli paikset kaugelearenenud mitteopereeritav või metastaatiline HER2-positiivne rinnaäärmevähk, ajumetastaasidega või ilma; patsiendid olid saanud eelnevalt neoadjuvant-, adjuvant- või metastaasiravi trastuzumabi, pertuzumabi või trastuzumabemtansiiniga (T-DM1), kas ainuravimina või osana kombinatsioonravist. HER2 üleekspressioon või amplifikatsioon kinnitati kesklaboris tehtud analüüsiga.

Ajumetastaasidega, sh varem ravimata või progresseerunud haiguskolletega patsiendid sobisid uuringus osalema eeldusel, et nad olid neuroloogiliselt stabiilses seisundis ega vajanud viivitamatut ajukiiritusravi ega -operatsiooni. Viivitamatut paikset sekkumist vajavaid patsiente võidi kõigepealt ravida (lokaalne teraapia) ning seejärel uuringusse kaasata. Uuringus osalesid nii ravimata ajumetastaasidega patsiendid kui ka ravitud, stabiilsete või viimase ajukiiritusravi või -operatsiooni järgselt progresseerunud ajumetastaasidega patsiendid. Patsiendid, kes said < 28 päeva enne uuringuravimi esimese annuse manustamist kesknärvisüsteemi metastaaside sümptomite leevendamiseks süsteemseid kortikosteroide (deksametasooni või sellega võrdväärset ravimit ööpäevases koguanuses ≥ 2 mg), jäeti uuringust välja. Lisaks jäeti uuringust välja leptomeningeaalse haigusega patsiendid. Uuringust jäeti välja eelnevalt HER2 türosiini kinaasi inhibiitoritega ravitud patsiendid; erandiks olid patsiendid, kelle ravi lapatiniibiga kestis ≤ 21 päeva ning kelle ravi katkestati muudel põhjustel kui haiguse progresseerumine või raske toksilisus. Hormoonretseptor-positiivse kasvaja kinnitatud diagnoosiga patsientide puhul oli samaaegne endokriinravi keelatud, välja arvatud ravi gonadotropiini vabastava hormooni agonistidega munasarjade supressiooniks premenopausis naistel.

Kokku 612 patsienti randomiseeriti suhtes 2 : 1 saama tukatiniibi kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga (N = 410) või platseebot kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga (N = 202). Randomiseeritud patsiendid stratifitseeriti ajumetastaaside olemasolu või anamneesi (jah vs. ei), Ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) sooritusvõime skoori (0 vs. 1) ja piirkonna (USA, Kanada või ülejäänud maailm) järgi.

Patsientide demograafilised andmed olid ravirühmade vahel tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 54 aastat (vahemik 25...82); 116 (19%) patsienti olid 65-aastased või vanemad. Valge rassi esindajaid oli 444 (73%) ja naisi 607 (99%). ECOG-i sooritusvõime skoor oli 314 patsiendil (51%) 1 ja 298 patsiendil (49%) 0. Kuuekümnel protsendil patsientidest oli östrogenretseptor- ja/või progesteronretseptor-positiivne haigus. Neljakümne kaheksal protsendil patsientidest olid ajumetastaasid või nende anamnees; neist 23%-l olid ravimata ajumetastaasid, 40%-l ravitud ja stabiilsed ajumetastaasid ning 37%-l ravitud, kuid röntgenoloogiliselt kinnitatud progressiooniga ajumetastaasid. Peale selle oli 49%-l patsientidest kopsumetastaasid, 35%-l maksametastaasid ja 14%-l nahametastaasid. Patsientide eelnevate süsteemsete raviskeemide mediaanarv oli 4 (vahemik 2...17) ja eelnevate süsteemsete metastaasiraviskeemide mediaanarv oli 3 (vahemik 1...14). Kõik patsiendid olid saanud eelnevalt trastuzumabipõhist ravi ja trastuzumabemtansiini, samas kui kõik, välja arvatud kaks patsienti, olid saanud eelnevalt pertuzumabipõhist ravi.

Tukatiniibi või platseebot annuses 300 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas manustati kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Trastuzumabi manustati intravenoosselt; 1. tsükli 1. päeval manustati küllastusannus 8 mg/kg, seejärel jätkati iga järgmise 21-päevase tsükli 1. päeval säilitusannusega 6 mg/kg. Teise võimalusena kasutati trastuzumabi 600 mg fikseeritud

annuses, mida manustati subkutaanselt iga 21-päevase tsükli 1. päeval. Kapetsitabiini annuses 1000 mg/m² suu kaudu kaks korda ööpäevas manustati iga 21-päevase tsükli 1. kuni 14. päeval.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) esimese 480 randomiseeritud patsiendi hulgas; hinnangu andis pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamiskomisjon (*blinded independent central review*, BICR). Selles populatsioonis oli tukatiniibi ekspositsiooni kestuse mediaan tukatiniibi + trastuzumabi + kapetsitabiini ravirühma patsientidel 7,3 kuud (vahemik < 0,1; 35,1) võrreldes 4,4 kuuga (vahemik < 0,1; 24,0) platseebo + trastuzumabi + kapetsitabiini ravirühmas. Sarnaseid erinevusi täheldati ka trastuzumabi ja kapetsitabiini ekspositsioonide korral.

Teisesid tulemusnäitajaid, mis olid muu hulgas üldine elulemus (*overall survival*, OS), PFS patsientide hulgas, kellel olid ajumetastaasid või nende anamnees (PFS_{BrainMets}), ja kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), hinnati kõigil randomiseeritud patsientidel (N = 612).

Esmased ja peamised teised tulemusnäitajad olid eelnevalt määratletud alarühmade lõikes ühtsed: hormoonretseptori olek, ajumetastaaside olemasolu või anamnees, ECOG-i skoor ja piirkond. Uuringuarsti määratud PFS oli kooskõlas BICR-i hinnatud PFS-iga.

Esmase analüüsi efektiivsusega seotud tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5 ja joonistel 1 ja 2.

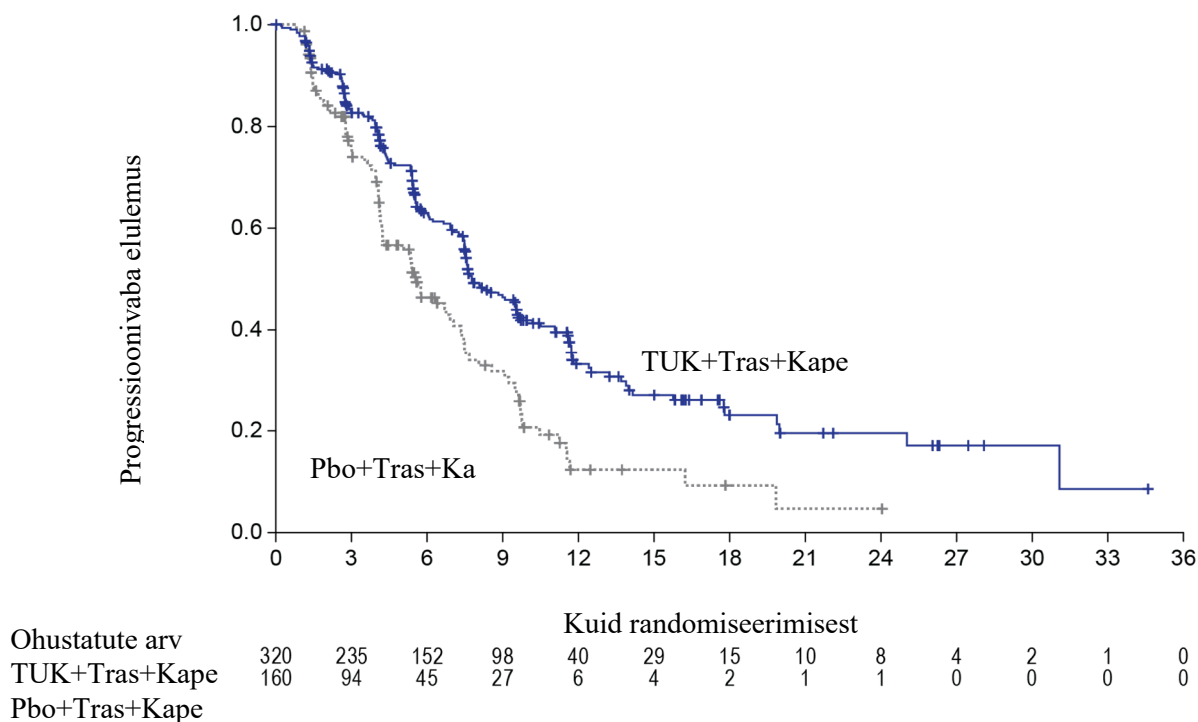
Tabel 5. Uuringu HER2CLIMB efektiivsuse tulemused (esmane analüüs)

	Tukatiniib + trastuzumab + kapetsitabiin	Platseebo + trastuzumab + kapetsitabiin
PFS¹	N = 320	N = 160
Juhtude arv (%)	178 (56)	97 (61)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
P-väärtus ³	< 0,00001	
Mediaan (kuudes) (95% CI) ⁴	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N = 410	N = 202
Surmajuhtude arv, n (%)	130 (32)	85 (42)
Riskisuhe (95% CI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
P-väärtus ³	0,00480	
OS-i mediaan kuudes (95% CI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N = 198	N = 93
Juhtude arv (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Riskisuhe (95% CI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P-väärtus ³	< 0,00001	
Mediaan (kuudes) (95% CI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Kinnitatud ORR hinnatava haigusega patsientidel	N = 340	N = 171
ORR (95% CI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P-väärtus ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
DOR-i mediaan kuudes (95% CI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

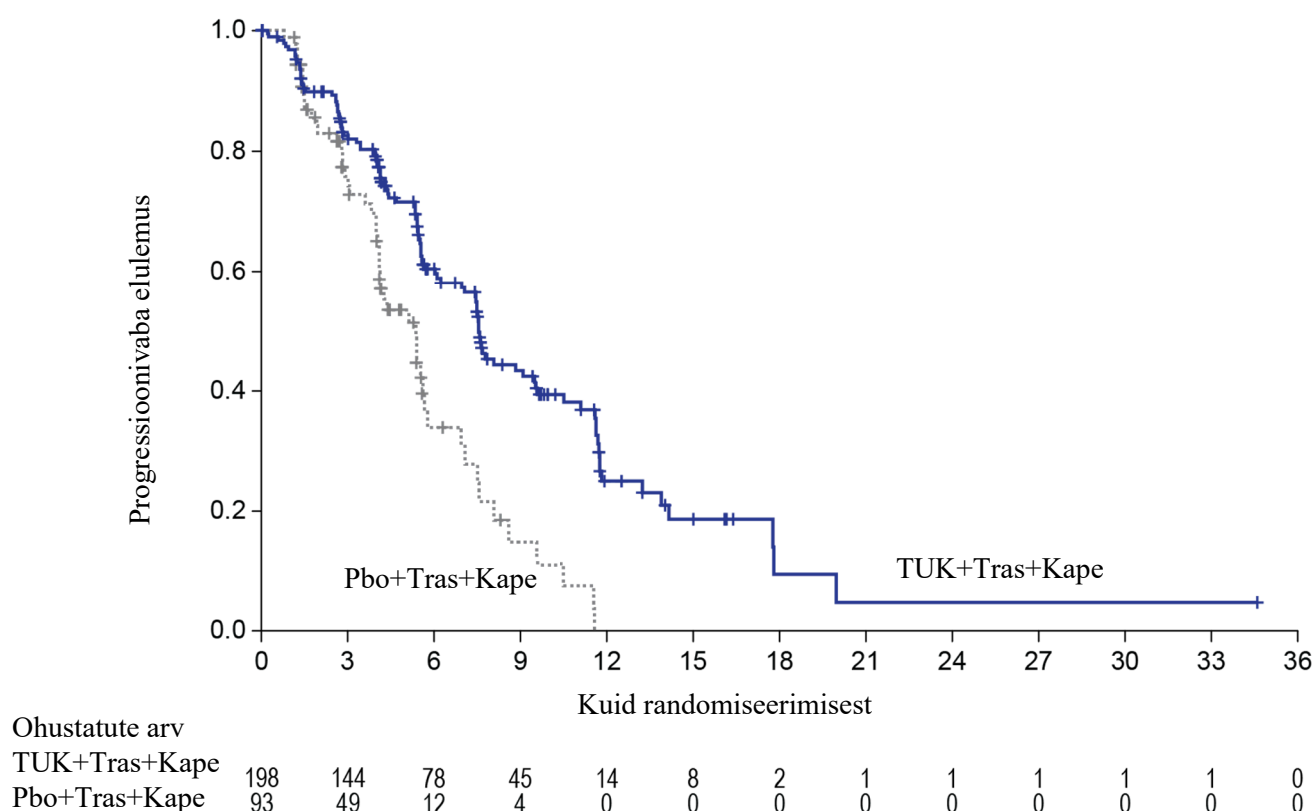
BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamiskomisjon, CI = usaldusintervall, PFS = progressioonivaba elulemus, OS = üldine elulemus, ORR = objektiivne ravivastus, CR = täielik ravivastus, PR = osaline ravivastus, DOR = ravivastuse kestus.

1. Esmane PFS-analüüs, tehtud esimese 480 randomiseeritud patsiendiga. PFS-i andmed tuginevad Kaplani-Meieri analüüsidel.
2. Riskitiheduste suhe ja 95% usaldusvahemik põhinevad Coxi proportsionaalsete riskide stratifitseeritud regressioonimudelil, millega hinnatakse stratifitseerimise tegureid (ajumetastaaside olemasolu või anamnees, ECOG-i skoor ja maailma piirkond).
3. Kahepoolne p-väärtus tugineb stratifitseerimise tegureid hindaval uuesti randomiseerimise menetlusel.
4. Analüüs hõlmab patsiente, kellel olid enne ravi algust parenhümaalsed ajumetastaasid (sihthaiguskolletega või mittesihthaiguskolletega) või nende anamnees. Analüüsi ei kaasatud patsiente, kellel esinesid haiguskolded ainuüksi aju kõvakestal.
5. Kahepoolne 95% täpne usaldusintervall, mille arvutamisel kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
6. Cochran-Manteli-Haenszeli test, millega hinnatakse stratifitseerimise tegureid (ajumetastaaside olemasolu või anamnees, ECOG-i skoor ja maailma piirkond).
7. Arvutamisel kasutati täiendavat log-log teisendusmeetodit.

Joonis 1. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (BICR-i hinnangu põhjal)

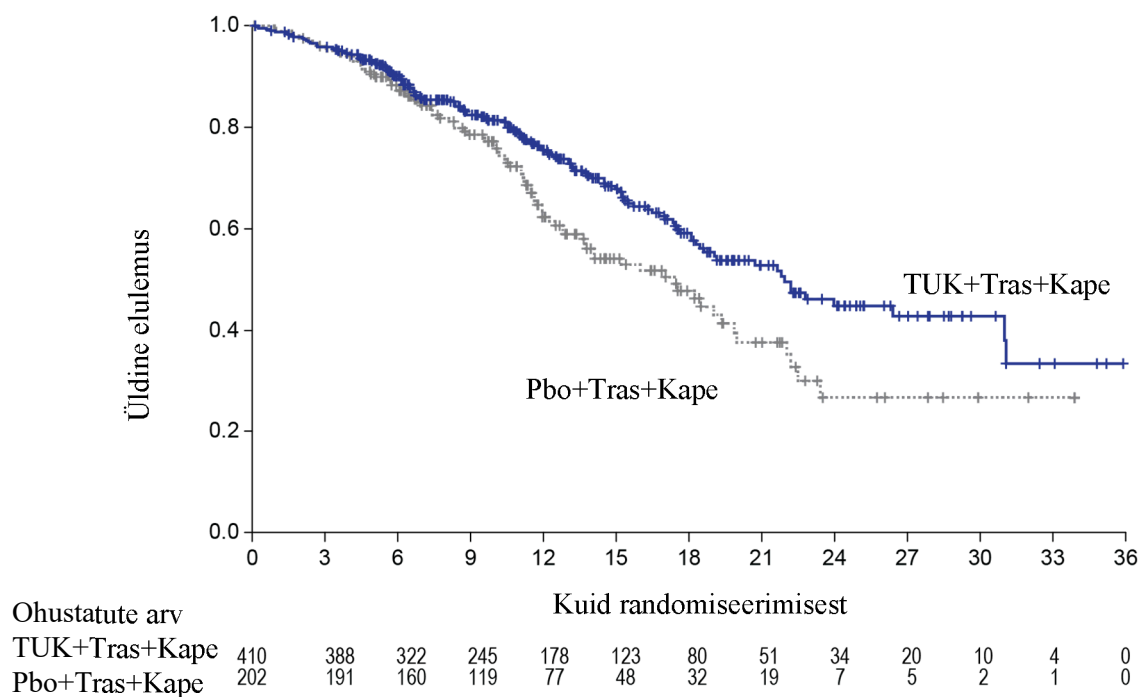


Joonis 2. Ajumetastaasidega patsientide progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (BICR-i hinnangu põhjal)



Uuringuplaani kohaselt tehti ligikaudu kaks aastat pärast viimase patsiendi randomiseerimist (järelkontrolli kestuse mediaan 29,6 kuud) 370 juhtumi põhjal üldise elulemuse lõplik analüüs. Tukatiniibi + trastuzumabi + kapetsitabiini rühmas oli üldise elulemuse mediaan 24,7 kuud (95% CI: 21,6; 28,9) võrreldes 19,2 kuuga (95% CI: 16,4; 21,4) platseebo + trastuzumabi + kapetsitabiini rühmas (HR = 0,725; 95% CI: 0,585; 0,898). Üldise elulemuse lõplik analüüs on esitatud joonisel 3.

Joonis 3. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama TUKYSA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärme pahaloomuliste kasvaja korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tukatiniibi ekspositsioon plasmas (AUC_{inf} ja C_{max}) suurenes 50...300 mg suukaudsete annuste (0,17...1 korda suurem kui soovitatav annus) kasutamisel annusega proportsionaalselt. Pärast tukatiniibi manustamist annuses 300 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul täheldati tukatiniibi 1,7-kordset akumulereerumist (AUC) ja 1,5-kordset akumulereerumist (C_{max}). Püsikontsentratsiooni saavutamiseni kulub ligikaudu 4 päeva.

Imendumine

Pärast tukatiniibi ühekordse suukaudse 300 mg annuse manustamist oli plasma tippkontsentratsiooni saavutamise mediaanaeg ligikaudu 2,0 tundi (vahemik 1,0...4,0 tundi).

Toidu mõju

Pärast tukatiniibi ühekordse annuse manustamist 11 uuritavale pärast suure rasvasisaldusega einet (ligikaudu 58% rasva, 26% süsivesikuid ja 16% valke) suurenes keskmine AUC_{inf} 1,5 korda, T_{max} pikenes 1,5 tunnilt 4,0 tunnile ja C_{max} jäi muutumatuks. Toidu mõju tukatiniibi farmakokineetikale ei olnud kliiniliselt oluline, seega võib tukatiniibi manustada olenemata toidukordadest.

Jaotumine

Tervetel uuritavatel oli tukatiniibi näiline jaotusruumala pärast ühekordse 300 mg annuse manustamist ligikaudu 1670 l. Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides seondus ravim plasmavalkudega 97,1% ulatuses.

Biotransformatsioon

Tukatiniib metaboliseerub peamiselt CYP2C8 vahendusel ning vähemal määral CYP3A ning aldehüüdi oksüdaasi vahendusel.

In vitro ravimi koostoimeuuringud

Tukatiniib on CYP2C8 ja CYP3A substraat.

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides on tukatiniib CYP2C8 ja CYP3A pöörduv inhibiitor ning CYP3A ajast sõltuv inhibiitor.

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides on tukatiniibil väike potentsiaal inhibeerida CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja UGT1A1.

Tukatiniib on P-gp ja BCRP (*breast cancer resistance protein*, rinnavähi resistentsusvalk) substraat.

Tukatiniib ei ole OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K ega BSEP substraat.

Tukatiniib inhibeerib MATE1/MATE2-K vahendatavat metformiini transporti ja OCT2/MATE1 vahendatavat kreatiniini transporti. Tukatiniibi kliinilistes uuringutes täheldatud kreatiniinisalduse suurenemist seerumis põhjustab neerutuubulite kaudse, OCT2 ja MATE1 vahendusel toimuva kreatiniini transpordi inhibeerimine.

Eritumine

Pärast ühekordse 300 mg suukaudse annuse manustamist tervetele uuritavatele on tukatiniibi plasmast eritumise poolväärtusaja geomeetriline keskmine ligikaudu 8,5 tundi ja näiline kliirens 148 l/h.

Väljutamine

Tukatiniib eritub peamiselt hepatobiliaarselt; neerude kaudu eritub ravimit ebaolulisel määral. Pärast ¹⁴C-tukatiniibi ühekordse suukaudse 300 mg annuse manustamist eritus ligikaudu 85,8% kogu radioaktiivselt märgistatud annusest väljaheitega (15,9% manustatud annusest eritus muutumatul kujul tukatiniibina) ja 4,1% uriiniga; kokku eritus 312 tunni jooksul pärast manustamist 89,9% ravimist. Plasmas jäi ligikaudu 75,6% radioaktiivsusest muutumatuks, 19% omistati tuvastatud metaboliitidele ja ligikaudu 5% jäi omistamata.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil ei omanud demograafilised andmed, vanus (< 65 aastat (N = 211); ≥ 65 aastat (N = 27)), albumiin (25.0...52,0 g/l), kreatiniini kliirens (CL_{cr} 60...89 ml/min (N = 89); CL_{cr} 30...59 ml/min (N = 5)), kehakaal (40,7...138,0 kg) ega rassiline kuuluvus (valge rassi esindajad (N = 168), musta rassi esindajad (N = 53) või Aasia päritolu uuritavad (N = 10)) kliiniliselt olulist mõju tukatiniibi ekspositsioonile. Raske neerufunktsiooni kahjustusega uuritavate kohta andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Tukatiniibi farmakokineetikat ei ole sihtotstarbelises neerukahjustuse uuringus hinnatud.

Maksakahjustus

Kergel (Childi-Pugh' klass A) ja mõõdukal (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusel puudus kliiniliselt oluline toime tukatiniibi ekspositsioonile. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega suurenes raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega uuritavatel tukatiniibi AUC_{inf} 1,6 korda. Raske maksafunktsiooni kahjustusega rinnanäärme vähiga patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tukatiniibiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid tehtud.

Standardsete genotoksilisuse analüüside andmeil ei olnud tukatiniib klastogeenne ega mutageenne.

Rottidega tehtud korduvtoksilisuse uuringutes täheldati ravimi kasutamisel ööpäevastes annustes ≥ 6 mg/kg, mida manustati kaks korda ööpäevas (0,09 korda suurem kui inimestel saavutatud ekspositsioon soovitatud annuse kasutamisel (AUC_{0-12} järgi)) kollaskehade arvu vähenemist / kollaskeha tsüste, munasarja interstitsiaalsete rakkude arvu suurenemist, emaka atroofiat ja tupe epiteelirakkude muutumist lima eritavateks rakkudeks. Annuste korral, mille tagajärjel tekkinud ekspositsioon oli kuni 8 korda (ahvidel) või 13 korda (rottidel) suurem kui inimestel saavutatud ekspositsioon soovitatud annuse kasutamisel (AUC_{0-12} järgi), isaste ja emaste makaakide ning rottide suguelundites histoloogilisi toimeid ei täheldatud.

Embrüofetaalseid uuringuid tehti küülikute ja rottidega. Tiinetel küülikutel täheldati ravimi kasutamisel annustes ≥ 90 mg/kg ööpäevas (emaslooma ekspositsioon on selle annuse korral ligikaudu samaväärne inimestel saavutatud ekspositsiooniga soovitatud annuse kasutamisel (AUC järgi)) embrüote resorbeerumise sagenemist, elusloodete arvu vähenemist ning luustiku, siseelundite ja väliste väärarendite sagenemist. Tiinetel rottidel täheldati ravimi kasutamisel annustes ≥ 90 mg/kg ööpäevas emasloomade kehakaalu vähenemist ja suurenemist. Ravimi kasutamisel annustes ≥ 120 mg/kg ööpäevas (emaslooma ekspositsioon on selle annuse korral ligikaudu 6 korda suurem kui inimestel saavutatud ekspositsioon soovitatud annuse kasutamisel (AUC järgi)) täheldati loote kehakaalu vähenemist ja luustumise aeglustumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Kopovidoon (E1208)

Krospovidoon (E1202)

Naatriumkloriid

Kaaliumkloriid (E508)

Naatriumvesinikkarbonaat (E500)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat

Mikrokristalliline tselluloos

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 4000 (E1521)

Talk (E553b)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumfooliumiga kaetud oPA/Al/PVC blister.

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ühes karbis on 88 õhukese polümeerikattega tabletti (11 blistrit, igas 8 tabletti).

TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ühes karbis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti (21 blistrit, igas 4 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid: EU/1/20/1526/001

TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid: EU/1/20/1526/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

11. veebruar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

või

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tukatiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg tukatiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi ja kaaliumi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

88 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT
VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1526/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

TUKYSA 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TUKYSA 50 mg tabletid
tukatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tukatiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg tukatiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi ja kaaliumi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

84 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1526/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

TUKYSA 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TUKYSA 150 mg tabletid
tukatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIK KUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid tukatiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on TUKYSA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TUKYSA võtmist
3. Kuidas TUKYSA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TUKYSA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TUKYSA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on TUKYSA

TUKYSA on ravim, mida kasutatakse rinnanäärmevähi raviks. Ravimis sisalduv toimeaine on tukatiniib ja see kuulub proteiini kinaasi inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma, mis takistavad teatud tüüpi vähirakkude arengut kehas.

Milleks TUKYSA't kasutatakse

TUKYSA't kasutatakse rinnanäärmevähiga täiskasvanutel,

- kelle vähirakkudel on tuvastatud retseptor (sihtmärk) nimetusega inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2-positiivne rinnanäärme vähk);
- kelle haigus on levinud algsest kasvujamassist kaugemale või muudesse elunditesse, nt ajju, või kelle kasvajat ei ole võimalik kirurgiliselt eemaldada;
- keda on eelnevalt ravitud teatud muude rinnanäärmevähi ravimitega.

TUKYSA't võetakse koos kahe teiste vähivastase ravimi – **trastuzumabi** ja **kapetsitabiiniga**. Nende ravimite kohta on saadaval eraldi patsiendi infolehed. **Paluge oma arstil** teile neist rääkida.

Kuidas TUKYSA toimib

TUKYSA blokeerib vähirakkudel olevaid HER2 retseptoreid. HER2 väljastab signaale, mis võivad toetada vähirakkude kasvu, ning HER2 blokeerimine võib pidurdada või peatada vähirakkude kasvu või need jäädavalt hävitada.

2. Mida on vaja teada enne TUKYSA võtmist

TUKYSA't ei tohi võtta

- kui olete tukatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Kui teil on probleeme maksaga, pidage enne TUKYSA võtmist nõu oma arstiga. Ravi ajal teeb arst analüüse veendumaks, et teie maks töötab korralikult.
- TUKYSA võib põhjustada rasket kõhulahtisust. Kõhulahtisuse esimeste märkide ilmnemisel ja juhul, kui kõhulahtisus püsib ja sellega kaasneb iiveldus ja/või oksendamine, pidage kohe nõu oma arstiga.
- Rasedate võetav TUKYSA võib kahjustada loodet. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne TUKYSA võtmist nõu oma arstiga. Vt allpool lõik „Rasedus ja imetamine”.

Lapsed ja noorukid

TUKYSA't ei tohi kasutada lastel vanuses alla 18 aasta. TUKYSA ohutust ja efektiivsust ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja TUKYSA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad mõjutada TUKYSA toimet või TUKYSA võib mõjutada nende ravimite toimet. Need on muu hulgas järgmistesse ravimirühmadesse kuuluvad ravimid:

- naistepuna – taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool – kasutatakse seennakkuste raviks;
- rifampitsiin – kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- darunaviir, sakvinaviir, tipranaviir – kasutatakse HIV raviks;
- fenütoiin, karbamasepiin – kasutatakse epilepsia või valuliku näoahaiguse kolmiknärvilise neuralgia raviks või raske meeleoluhäire kontrollimiseks, kui teised ravimid ei toimi;
- buspiroon – kasutatakse vaimse tervise teatud probleemide raviks;
- siroliimus, takroliimus – kasutatakse keha immuunreaktsiooni ohjamiseks pärast elundisiirdamist;
- digoksiin – kasutatakse südamehaiguste raviks;
- lomitapiid, lovastatiin – kasutatakse vere kolesteroolisisalduse kõrvalekallete raviks;
- alfentaniil – kasutatakse valu vaigistamiseks;
- avanafiil, vardenafiil – kasutatakse erektsioonihäirete raviks;
- darifenatsiin – kasutatakse kusepidamatuse raviks;
- midasolaam, triasolaam – kasutatakse krampihooegade, ärevushäirete, paanika, erutuvuse ja unetuse raviks;
- repagliniid – kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks;
- ebastiin – antihistamiin, mida kasutatakse hooajalise ja aastaringse allergilise nohu ja rinokonjunktiviidi (nohu koos silma limaskestast põletikuga) raviks;
- everoliimus, ibrutiniib – kasutatakse teatud vähkkasvajate raviks;
- nalokseguol – kasutatakse kõhukinnisuse raviks.

Rasedus ja imetamine

Rasedate võetakv TUKYSA vöib kahjustada loodet. Arst teeb teile enne TUKYSA määramist rasedustesti.

- Kui te olete **rased**, **arvate end olevat rased** või **kavatsete rasedustada**, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu **oma arstiga**. Arst võrdleb kasu, mida võite ravimist saada, võimaliku riskiga lootele.
- TUKYSA võtmise ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimase annuse võtmist **tuleb kasutada usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid**.

- **Kui te olete meessoost ja teie naissoost seksuaalpartner on rasestumisvõimeline**, tuleb TUKYSA võtmise ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimase annuse võtmist **kasutada usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid**.
- Kui **rasestute** TUKYSA võtmise ajal, **teatage sellest oma arstile**. Arst võrdleb kasu, mida võite ravimi jätkuvast kasutamisest saada, võimaliku riskiga lootele.

Ei ole teada, kas TUKYSA eritub rinnapiima.

- Kui te **imetate** või **kavatsete imetada, pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**. TUKYSA võtmise ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimase annuse võtmist ei tohi rinnaga toita. Pidage nõu oma arstiga, milline on parim viis lapse toitmiseks ravi ajal.

Kui teil tekib enne TUKYSA võtmist küsimusi, **pidage nõu oma arsti või apteekriga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eelduste kohaselt ei mõjuta TUKYSA teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas peate teie ise otsustama, kas olete suuteline autot juhtima või tegema muid, suuremat tähelepanu nõudvaid toiminguid.

TUKYSA sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Ravim sisaldab 55,3 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) 300 mg annuses. See on võrdne 2,75%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 60,6 mg kaaliumi 300 mg annuses. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

3. Kuidas TUKYSA't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Soovitatav annus on 300 mg (kaks 150 mg tabletti) suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Teatud kõrvaltoimete tekkimise korral võib arst teie TUKYSA annust muuta. Arst võib määrata 50 mg tablette, et saaksite võtta ravimit väiksemas annuses.

Manustamisviis

TUKYSA't võib võtta koos toiduga või toidukordade vahel.

- Tabletid tuleb üksteise järel tervelt alla neelata.
- Annused tuleb manustada 12-tunnise vahega, iga päev samal kellaajal.
- Tablette ei tohi närida ega purustada.
- Kui te oksendate pärast TUKYSA võtmist, ärge võtke kahekordset annust, vaid jätkake järgmise plaanilise annusega.

Kui te võtate TUKYSA't rohkem, kui ette nähtud

Pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga. Võimaluse korral tuleb näidata pakendit.

Kui te unustate TUKYSA't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke lihtsalt järgmine annus plaanilisel ajal.

Kui te lõpetate TUKYSA võtmise

Ravi TUKYSA'ga on pikaajaline ja tablette tuleb võtta järjepidevalt. **Ärge lõpetage TUKYSA võtmist ilma arstiga nõu pidamata.**

Mida on vaja teada TUKYSA võtmise ajal

- Olenevalt teil tekkivatest kõrvaltoimetest võib arst soovitada annuse vähendamist või ravi ajutiselt peatamist.
- Lisaks kontrollib arst ravi ajal TUKYSA'ga teie maksafunktsiooni.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi võtmine võib põhjustada järgmiseid kõrvaltoimeid.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- suu limaskesta haavandid, suuõõne põletik, suuhaavandid;
- probleemid maksaga, mis võivad põhjustada sügelust, silmavalgete või naha kollaseks muutumist, uriini tumenemist ja valu/ebamugavustunnet kõhu ülemises parempoolses piirkonnas;
- lõõve;
- liigesevalu;
- kehakaalu vähenemine;
- ninaverejooks.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arsti või apteekriga**.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas TUKYSA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TUKYSA sisaldab

Toimeaine on tukatiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kas 50 mg või 150 mg tukatiniibi.

Teised koostisosad on:

- tableti tuum: kopovidoon, kroskovidoon, naatriumkloriid, kaaliumkloriid, naatriumvesinikkarbonaat, kolloidne veevaba räni, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos (vt lõik 2 „TUKYSA sisaldab naatriumi ja kaaliumi“);
- õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool, talk, kollane raudoksiid.

Kuidas TUKYSA välja näeb ja pakendi sisu

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on ümmargused kollased tabletid, mille ühel küljel on pimetrükkis „TUC” ja teisel küljel „50”.

TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on ovaalsed kollased tabletid, mille ühel küljel on pimetrükkis „TUC” ja teisel küljel „150”.

TUKYSA on saadaval alumiiniumfooliumist blistrites. Üks pakend sisaldab:

TUKYSA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- 88 tabletti (11 blistrit, igas 8 tabletti).

TUKYSA 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- 84 tabletti (21 blistrit, igas 4 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 87 71 500

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.