

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

TUKYSA 50 mg filmdoboz
TUKYSA 150 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

TUKYSA 50 mg filmdoboz
50 mg tukatinibet tartalmaz filmdobozként.

TUKYSA 150 mg filmdoboz
150 mg tukatinibet tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyagok
27,64 mg nátriumot és 30,29 mg káliumot tartalmaz 150 mg hatóanyagtartalmú filmdobozként.
A TUKYSA 300 mg-os dózisa 55,3 mg nátriumot és 60,6 mg káliumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták).

TUKYSA 50 mg filmdoboz

Sárga, kerek filmdoboz, „TUC” felirattal az egyik oldalon, „50” felirattal a másikon. Az 50 mg-os tabletták átmérője körülbelül 8 mm.

TUKYSA 150 mg filmdoboz

Sárga, ovális filmdoboz, „TUC” felirattal az egyik oldalon, „150” felirattal a másikon. A 150 mg-os tabletták hossza közel 17 mm, szélessége körülbelül 7 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TUKYSA trastuzumabbal és kapecitabinnal kombinációban HER2-pozitív helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik korábban legalább 2 anti-HER2 kezelési sémában részesültek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A TUKYSA-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas kezelőorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A tukatinib ajánlott dózisa 300 mg (két 150 mg-os tabletta) naponta kétszer, folyamatosan, trasztuzumabbal és kapecitabinnal kombinálva, az 1. táblázatban leírt dózisokban. Az együttesen alkalmazott trasztuzumabbal és kapecitabinnal kapcsolatos további információkért tekintse át azok alkalmazási előírásait. A kezelés összetevői bármilyen sorrendben alkalmazhatók.

1. táblázat: Ajánlott adagolás

Kezelés	Dózis	Kezelési napok	Az adagolás ideje az étkezésekhez viszonyítva
Tukatinib	300 mg <i>per os</i> naponta kétszer	Folyamatosan	Étkezéssel vagy attól függetlenül
Kapecitabin	1000 mg/m ² <i>per os</i> naponta kétszer	Minden 21 napos ciklus 1–14. napján	Étkezés után 30 percen belül
Trasztuzumab Intravénás adagolás			
Kezdő dózis	8 mg/ttkg intravénásan	1. nap	
További dózisok	6 mg/ttkg intravénásan	21 naponta	Nem értelmezhető
VAGY			
Szubkután adagolás	600 mg szubkután	21 naponta	

A TUKYSA-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni kell.

Kihagyott dózis

Egy dózis kihagyása esetén a következő dózist a következő előírt időpontban kell bevenni.

Az adagolás módosítása

A tukatinib dózisának javasolt módosításai nemkívánatos események esetén (lásd 4.8 pont) a 2. és 3. táblázatban láthatóak. Az együttesen alkalmazott trasztuzumab és kapecitabin által feltételezhetően okozott toxicitások miatti dózismódosításokkal kapcsolatban tekintse át azok alkalmazási előírásait.

2. táblázat: A tukatinib dózisának ajánlott csökkentése nemkívánatos esemény esetén

Dózisszint	Tukatinib-dózis
Javasolt kezdő dózis	300 mg naponta kétszer
Első dóziscsökkentés	250 mg naponta kétszer
Második dóziscsökkentés	200 mg naponta kétszer
Harmadik dóziscsökkentés	150 mg naponta kétszer ¹

¹ Végleg abba kell hagyni a TUKYSA-kezelést, ha a beteg nem tolerálja a napi kétszer 150 mg szájon át adott dózist.

3. táblázat: A tukatinib dózisának ajánlott módosításai nemkívánatos esemény esetén

Nemkívánatos esemény	Súlyosság ¹	A tukatinib dózisának módosítása
Hasmenés	1. és 2. fokú	Nincs szükség a dózis módosítására.
	3. fokú (hasmenés elleni kezelés nélkül)	A megfelelő kezelést el kell kezdeni vagy intenzívebbé kell tenni. Függessze fel a tukatinib alkalmazását, amíg a nemkívánatos hatás $\leq$ 1. fokúvá nem enyhül, majd folytassa a tukatinib-kezelést a korábbi dózissal.
	3. fokú (hasmenés elleni kezelés mellett)	A megfelelő kezelést el kell kezdeni vagy intenzívebbé kell tenni. Függessze fel a tukatinib alkalmazását, amíg a nemkívánatos hatás $\leq$ 1. fokúvá nem enyhül, majd folytassa a tukatinib-kezelést a következő alacsonyabb dózissal.
	4. fokú	Végleg állítsa le a tukatinib alkalmazását.
Emelkedett GPT-, GOT- vagy összbilirubinszint ²	1. fokú bilirubinszint-emelkedés (a bilirubinszint a normál tartomány felső határértékénél [ULN] nagyobb, legfeljebb $1,5 \times \text{ULN}$)	Nincs szükség a dózis módosítására.
	2. fokú bilirubinszint-emelkedés ($> 1,5 \times \text{ULN} - 3 \times \text{ULN}$)	Függessze fel a tukatinib alkalmazását, amíg a nemkívánatos hatás $\leq$ 1. fokúvá nem enyhül, majd folytassa a tukatinib-kezelést azonos dózissal.
	3. fokú GPT- vagy GOT-szint-emelkedés ($> 5 \times \text{ULN} - 20 \times \text{ULN}$) VAGY 3. fokú bilirubinszint-emelkedés ($> 3 \times \text{ULN} - 10 \times \text{ULN}$)	Függessze fel a tukatinib alkalmazását, amíg a nemkívánatos hatás $\leq$ 1. fokúvá nem enyhül, majd folytassa a tukatinib-kezelést a következő alacsonyabb dózissal.
	4. fokú GPT- vagy GOT-szint-emelkedés ($> 20 \times \text{ULN}$) VAGY 4. fokú bilirubinszint-emelkedés ($> 10 \times \text{ULN}$)	Végleg állítsa le a tukatinib alkalmazását.
	A GPT- vagy GOT-szint $> 3 \times \text{ULN}$ ÉS A bilirubinszint $> 2 \times \text{ULN}$	Végleg állítsa le a tukatinib alkalmazását.
Egyéb nemkívánatos események	1. és 2. fokú	Nincs szükség a dózis módosítására.
	3. fokú	Függessze fel a tukatinib alkalmazását, amíg a nemkívánatos hatás $\leq$ 1. fokúvá nem enyhül, majd folytassa a tukatinib-kezelést a következő alacsonyabb dózissal.
	4. fokú	Végleg állítsa le a tukatinib alkalmazását.

1. A fokozatok a Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.03 verzióján alapulnak

2. Rövidítések: ULN = normál tartomány felső határértéke; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz (más néven alanin-aminotranszferáz, ALAT); GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz (más néven aszpartát-aminotranszferáz, ASAT)

Együttadás CYP2C8-inhibitorral

Egyidejű alkalmazás erős CYP2C8-inhibitorral kerülendő. Ha az együttes alkalmazás egy erős CYP2C8-inhibitorral nem kerülhető el, a tukatinib kezdő dózisát le kell csökkenteni napi kétszer 100 mg-ra. Az erős CYP2C8-inhibitorral végzett kezelés befejezése után az eliminációs félidő 3-szorosának letelte után a tukatinib-kezelést az inhibitor alkalmazása előtti dózissal kell folytatni (lásd 4.4 és 4.5 pont). Közepesen erős CYP2C8-inhibitor alkalmazása esetén szorosabb monitorozás javasolt a TUKYSA toxicitása tekintetében.

Különleges betegcsoportok

Idősek

≥ 65 éves betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). A tukatinibet nem vizsgálták 80 év feletti betegeknél.

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C) esetén napi kétszer 200 mg-os csökkentett kezdő dózis alkalmazása javasolt.

Gyermekek és serdülők

A TUKYSA biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A TUKYSA orálisan alkalmazandó. A tablettákat egészben kell lenyelni és tilos megrágni, összetörni vagy eltörni lenyelés előtt (lásd 5.2 pont).

A TUKYSA tablettákat körülbelül 12 óránként kell alkalmazni, naponta mindig ugyanabban az időben étkezéssel vagy attól függetlenül. A TUKYSA bevehető a kapecitabinnal egyidőben.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Laboratóriumi vizsgálatok

Emelkedett GPT-, GOT- és bilirubinszint

Emelkedett GPT-, GOT- és bilirubinszintet jelentettek a tukatinib-kezelés alatt (lásd 4.8 pont). A GPT-, GOT- és összbilirubinszintet 3 hetente, vagy amikor klinikailag indokolt, monitorozni kell. A nemkívánatos esemény súlyosságától függően a tukatinib-kezelést fel kell függeszteni, majd a dózist csökkenteni kell vagy a tukatinib-kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Emelkedett kreatininszint, károsodott veseműködés nélkül

A szérum-kreatininszint emelkedését (30%-os átlagos emelkedés) figyelték meg a kreatinin renális tubuláris transzportjának gátlása miatt, a glomeruláris funkció befolyásolása nélkül (lásd 4.8 pont). A

vesefunkció esetleges károsodásának meghatározására alternatív, nem a kreatininszinten alapuló markerek – mint a BUN, a cisztatin C vagy a számított GFR – használata megfontolható.

Hasmenés

A tukatinib-kezelés alatt beszámoltak hasmenésről, ideértve a súlyos hasmenést, amely kiszáradással, hypotensióval, akut vesekárosodással és halállal járhat (lásd 4.8 pont). Hasmenés esetén, amennyiben klinikailag indokolt, hasmenés elleni kezelés javasolt. ≥ 3 . fokú hasmenés esetén a tukatinib-kezelést fel kell függeszteni, majd a dózist csökkenteni kell vagy a tukatinib-kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont). Azonnal orvosi ellátásra van szükség egyidejűleg ≥ 2 . fokú hányingerrel és/vagy hányással járó 2. fokú hasmenés tartós fennállása esetén is. Amennyiben az klinikailag indokolt, diagnosztikus vizsgálatok javasoltak a 3. vagy 4. fokú hasmenés, vagy bármilyen súlyosságú, szövődményes (dehidrációval, lázzal vagy neutropeniával járó) hasmenés esetén a fertőzőes eredet kizárására.

Embryo-foetalis toxicitás

Állatkísérletek eredményei és a hatásmechanizmus alapján a tukatinib káros hatást gyakorolhat a magzatra, ha terhes nőnél alkalmazzák. Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a tukatinib vemhes nyulaknál az organogenezis során alkalmazva magzati rendellenességeket okozott a javasolt klinikai dózisok során mért expozícióhoz hasonló anyai expozíciók esetén. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatról. Fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak a kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után legalább 1 hétig (lásd 4.6 pont). Fogamzóképes nők férfi partnereinek szintén javasolni kell, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak a kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után legalább 1 hétig.

Szenzitív CYP3A-szubsztrátok

A tukatinib erős CYP3A-inhibitor. Így a tukatinib kölcsönhatásba léphet a CYP3A által metabolizált gyógyszerekkel, ami a másik gyógyszer plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont). Amikor a tukatinibet más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, a CYP3A-gátlókkal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlásokkal kapcsolatban el kell olvasni a másik készítmény alkalmazási előírását. Kerülni kell a tukatinib és a CYP3A-szubsztrátok egyidejű alkalmazását, ha a minimális koncentrációváltozások súlyos vagy életveszélyes nemkívánatos eseményekhez vezethetnek. Ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, a CYP3A-szubsztrát dózisának csökkentése javasolt az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer alkalmazási előírása szerint.

P-gp-szubsztrátok

A tukatinib P-gp-szubsztrát gyógyszerekkel való együttes alkalmazása megemelte a P-gp-szubsztrát plazmakoncentrációját, ami fokozhatja a P-gp-szubsztráthoz kapcsolódó toxicitást. A P-gp-szubsztrátok (ideértve a szenzitív intestinaális szubsztrátokat, mint a dabigatránt is) dózisának csökkentése megfontolandó az egyidejűleg alkalmazott készítmény alkalmazási előírásának megfelelően, és a P-gp-szubsztrátok óvatosan alkalmazandók, ha minimális koncentrációváltozások súlyos vagy életveszélyes toxicitást okozhatnak.

Erős CYP3A-induktorok/közepesen erős CYP2C8-induktorok

A tukatinib erős CYP3A-induktorral vagy közepesen erős CYP2C8-induktorral való együttadása csökkentette a tukatinib koncentrációját, ami csökkentheti a tukatinib-aktivitást. A tukatinib erős CYP3A-induktorral vagy közepesen erős CYP2C8-induktorral való egyidejű alkalmazása kerülendő.

Erős/közepesen erős CYP2C8-inhibitorok

A tukatinib erős CYP2C8-inhibitorral való egyidejű alkalmazása növelte a tukatinib koncentrációját, ami növelheti a tukatinib toxicitásának kockázatát. Az erős CYP2C8-gátlókkal történő egyidejű

alkalmazás kerülendő (lásd 4.2 pont).

Nem áll rendelkezésre klinikai adat a közepesen erős CYP2C8-inhibitorok egyidejű alkalmazásának tukatinib-koncentrációkra gyakorolt hatásáról. Közepesen erős CYP2C8-inhibitor alkalmazása esetén szorosabb monitorozás javasolt a tukatinib toxicitása tekintetében.

Információ a segédanyagokról

Ez a gyógyszer 55,3 mg nátriumot tartalmaz 300 mg-os dózisonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,75%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 60,6 mg káliumot tartalmaz 300 mg-os dózisonként, amit figyelembe kell venni vesekárosodás vagy káliumszegény étrend esetén.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tukatinibet elsődlegesen a CYP2C8 enzim metabolizálja. A tukatinib a CYP3A anyagcserén alapuló inaktívátora, és gátolja a metformin és a kreatinin renális transzportereit. A tukatinib a P-gp szubsztrátja.

Más gyógyszerek hatása a tukatinibre

CYP3A-induktorok/CYP2C8 induktorok

Egy klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálat igazolta, hogy a 300 mg tukatinib egyszeri dózisának és a rifampicinnek (erős CYP3A-induktor és közepesen erős CYP2C8 induktor) egyidejű alkalmazása a tukatinib koncentrációjának csökkenését okozta (0,6-szeres C_{max} [90%-os CI: 0,5; 0,8] és 0,5-szeres AUC [90%-os CI: 0,4; 0,6]). A tukatinib és az erős CYP3A-induktorok vagy közepesen erős CYP2C8-induktorok, például rifampicin, fenitoin, közöséges orbáncfű vagy karbamazepin egyidejű alkalmazása kerülendő, mivel ez csökkentheti a tukatinib aktivitását (lásd 4.4 pont).

CYP2C8-inhibitorok

Egy klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálat igazolta, hogy a 300 mg tukatinib egyszeri dózisának és a gemfibrozilnak (erős CYP2C8-inhibitor) egyidejű alkalmazása a tukatinib koncentrációjának növekedését okozta (1,6-szeres C_{max} [90%-os CI: 1,5; 1,8] és 3,0-szoros AUC [90%-os CI: 2,7; 3,5]). A tukatinib és erős CYP2C8-inhibitorok, például gemfibrozil egyidejű alkalmazása kerülendő, mivel ez növelheti a tukatinib toxicitásának kockázatát (lásd 4.4 pont).

CYP3A-inhibitorok

Egy klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálat igazolta, hogy a 300 mg tukatinib egyszeri dózisának és az itraconazolnak (erős CYP3A-inhibitor) egyidejű alkalmazása a tukatinib koncentrációjának növekedését okozta (1,3-szeres C_{max} [90%-os CI: 1,2; 1,4] és 1,3-szeres AUC [90%-os CI: 1,3; 1,4]). Nincs szükség dózismódosításra.

Protonpumpagátlók

A tukatinibbel végzett klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokban nem észleltek gyógyszerkölsönhatást, ha a tukatinibet omeprazollal (protonpumpagátlóval) kombinálták. Nincs szükség dózismódosításra.

A tukatinib hatása más gyógyszerekre

CYP3A-szubsztrátok

A tukatinib erős CYP3A-inhibitor. Egy klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálat igazolta, hogy a tukatinib és a midazolám (szenzitív CYP3A-szubsztrát) egyidejű alkalmazása a midazolám koncentrációjának növekedését okozta (3,0-szoros C_{max} [90%-os CI: 2,6; 3,4] és 5,7-szeres AUC [90%-os CI: 5,0; 6,5]). A tukatinib egyidejű alkalmazása olyan szenzitív CYP3A-szubsztrátokkal, mint az alfentanil, avanafil, buspiron, darifenacin, darunavir, ebasztin, everolimusz, ibrutinib, lomitapid, lovasztatin, midazolám, naloxegol, szakvinavir, szimvasztatin, szirolimusz, takrolimus, tipranavir, triazolám és vardenafil, növelheti ezek szisztémás expozícióját, ami növelheti a CYP3A-

szubsztráthoz kapcsolódó toxicitást. A tukatinib és a CYP3A-szubsztrátok egyidejű alkalmazása kerülendő, ha a minimális koncentrációváltozások súlyos vagy életveszélyes toxicitáshoz vezethetnek. Ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, a CYP3A-szubsztrát dózisének csökkentése javasolt az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer alkalmazási előírása szerint.

P-gp-szubsztrátok

Egy klinikai gyógyszerköcsönhatási vizsgálat igazolta, hogy a tukatinib és a digoxin (szenzitív P-gp-szubsztrát) egyidejű alkalmazása a digoxin koncentrációjának növekedését okozta (2,4-szeres C_{max} [90%-os CI: 1,9; 2,9] és 1,5-szeres AUC [90%-os CI: 1,3; 1,7]). A tukatinib és a P-gp-szubsztrát együttes alkalmazása emelheti a P-gp-szubsztrát plazmakoncentrációját, ami fokozhatja a P-gp-szubsztráthoz kapcsolódó toxicitást. A P-gp-szubsztrátok (ideértve a szenzitív intestinalis szubsztrátokat, mint a dabigatránt is) dózisének csökkentése megfontolandó az egyidejűleg alkalmazott készítmény alkalmazási előírásának megfelelően, és a P-gp-szubsztrátok óvatosan alkalmazandók, ha minimális koncentrációváltozások súlyos vagy életveszélyes toxicitást okozhatnak (lásd 4.4 pont).

CYP2C8-szubsztrátok

Egy klinikai gyógyszerköcsönhatási vizsgálat igazolta, hogy a tukatinib és a repaglinid (CYP2C8-szubsztrát) egyidejű alkalmazása a repaglinid koncentrációjának növekedését okozta (1,7-szeres C_{max} [90%-os CI: 1,4; 2,1] és 1,7-szeres AUC [90%-os CI: 1,5; 1,9]). Nincs szükség dózismódosításra.

MATE1/2K-szubsztrátok

Egy klinikai gyógyszerköcsönhatási vizsgálat igazolta, hogy a tukatinib és a metformin (MATE1/2-K-szubsztrát) egyidejű alkalmazása a metformin koncentrációjának növekedését okozta (1,1-szeres C_{max} [90%-os CI: 1,0; 1,2] és 1,4-szeres AUC [90%-os CI: 1,2; 1,5]). A tukatinib csökkentette a metformin renális clearance-ét anélkül, hogy befolyásolta volna a glomerulusfiltrációs rátát (GFR) johexol-clearance és a szérum cisztatin C mérése alapján. Nincs szükség dózismódosításra.

CYP2C9-szubsztrátok

A tukatinibbel végzett klinikai gyógyszerköcsönhatási vizsgálatokban nem észleltek gyógyszerköcsönhatást, ha a tukatinibet tolbutamiddal (szenzitív CYP2C9-szubsztrát) adták együtt. Nincs szükség dózismódosításra.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Állatkísérletek eredményei alapján a tukatinib káros farmakológiai hatásokat okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák és/vagy káros hatása lehet a magzatra / újszülöttnél. Fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy kerüljék a teherbeesést, és hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak a kezelés alatt és legalább 1 hétig azt követően. Fogamzóképes nők tukatinib-kezelésben részesülő férfi partnereinek szintén javasolni kell, hogy hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak a kezelés alatt és legalább 1 hétig azt követően (lásd 4.4 pont).

Kérjük, olvassa el a trasztuzumab és a kapecitabin alkalmazási előírásainak 4.6 pontját is.

Terhesség

A tukatinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A TUKYSA-t nem szabad alkalmazni terhesség alatt, kivéve, ha a terhes nő klinikai állapota szükségessé teszi a tukatinib alkalmazását. A fogamzóképes nőknél a tukatinib-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség. Ha a beteg terhes lesz a kezelés alatt, el kell magyarázni a magzatot / újszülöttet érintő lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tukatinib / metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülöttet /

csecsemőt érintő kockázat nem zárható ki. A TUKYSA alkalmazásának ideje alatt fel kell függeszteni a szoptatást. A kezelés után 1 héttel folytatható a szoptatás.

Termékenység

Nem végeztek férfiakkal vagy nőknél termékenységi vizsgálatokat. Állatkísérletek eredményei alapján a tukatinib károsíthatja a termékenységet fogamzóképes nőknél (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TUKYSA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg klinikai állapotát figyelembe kell venni a beteg ítélőképességet, motoros vagy kognitív képességeket igénylő feladatok elvégzésére való képességének felmérésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kezelés során leggyakrabban jelentett 3. és 4. fokozatú nemkívánatos események ($\geq 5\%$) a hasmenés (13%), a GPT-szint emelkedése (6%) és a GOT-szint emelkedése (5%) voltak.

Súlyos nemkívánatos események a tukatinib-kezelésben részesülő betegek 29%-ánál fordultak elő, beleértve a hasmenést (4%), a hányást (3%) és a hányingert (2%).

A TUKYSA-kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos események a betegek 6%-ánál fordultak elő; a leállításhoz vezető leggyakoribb nemkívánatos események a hasmenés (1%) és a GPT-szint emelkedése (1%) voltak. A TUKYSA dózisának csökkentéséhez vezető nemkívánatos események a betegek 23%-ánál fordultak elő; a dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb nemkívánatos események a hasmenés (6%), az emelkedett GPT-szint (5%) és az emelkedett GOT-szint (4%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ebben a szakaszban összefoglalt adatok 431, lokálisan előrehaladott, inoperábilis vagy metasztatikus HER2-pozitív emlőrákban szenvedő beteg TUKYSA-expozícióján alapulnak, akiknél a TUKYSA-t trasztuzumabbal és kapecitabinnal kombinációban alkalmazták két vizsgálatban, a HER2CLIMB és az ONT-380-005 vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). A TUKYSA-expozíció medián időtartama ezekben a vizsgálatokban 7,4 hónap volt (tartomány: <0,1, 43,6).

A kezelés során megfigyelt nemkívánatos események gyakorisági kategóriáinként kerülnek felsorolásra ebben a pontban. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg).

4. táblázat: Nemkívánatos események

Szervrendszer	Gyakoriság	Nemkívánatos esemény
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Orrvérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, hányinger, hányás, stomatitis ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Kiütés ²
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett GOT-, GPT-, szérumbilirubinszint ³ , testtömegcsökkenés

1. A stomatitis magában foglalja a stomatitist, az oropharyngealis fájdalmat, szájfekélyt,

- orális fájdalmat, ajakfekélyt, glossodyniát, a nyelv hólyagos elváltozását, az ajak hólyagos elváltozását, orális dysesthesiát, nyelvfekélyt, aftás fekélyt.
2. A bőrkiütés magában foglalja a maculopapulosus kiütést, a kiütést, az acneiform dermatitist, az erythemát, a macularis bőrkiütést, a papulosus bőrkiütést, a pustulosus bőrkiütést, a viszkető bőrkiütést, az erythematous bőrkiütést, a bőrhámlást, a csalánkiütést, az allergiás dermatitist, a tenyéren kialakuló erythemát, a talpon kialakuló erythemát és a bőrtotoxicitást.
 3. A szérumbilirubinszint emelkedése magában foglalja a hyperbilirubinaemiát is.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett GPT-, GOT- vagy bilirubinszint

A HER2CLIMB vizsgálatban a betegek 41%-ánál emelkedett a GPT, GOT vagy bilirubin szintje tukatinibbel, trasztuzumabbal és kapecitabinnal végzett kombinációs kezelés esetén. A betegek 9%-ánál jelentkezett 3. fokú vagy súlyosabb esemény. Az emelkedett GPT-, GOT- vagy bilirubinszint a betegek 9%-ánál vezetett dóziscsökkentéshez, és a betegek 1,5%-ánál a kezelés abbahagyásához. Bármilyen fokú GPT-, GOT- vagy bilirubinszint-emelkedés megjelenésének medián ideje 37 nap volt; ezek az esetek 84%-ában rendeződtek, ennek medián ideje 22 nap volt. Meg kell fontolni a monitorozást és a dózismódosítást (beleértve a kezelés abbahagyását is) (lásd 4.4 pont).

Hasmenés

A HER2CLIMB vizsgálatban a betegek 82%-ánál jelentkezett hasmenés tukatinibbel, trasztuzumabbal és kapecitabinnal végzett kombinációs kezelés esetén. A betegek 13%-ánál jelentkezett 3. fokú vagy súlyosabb hasmenés. Két olyan beteg volt, akinél 4. fokú hasmenés alakult ki, majd elhunytak; a hasmenés szerepet játszott a halál kialakulásában. A hasmenés a betegek 6%-ánál vezetett dóziscsökkentéshez, és a betegek 1%-ánál a kezelés abbahagyásához. Bármilyen fokú hasmenés megjelenésének medián ideje 12 nap volt; a hasmenéses esetek 81%-a rendeződött, a tünet rendeződésének medián ideje 8 nap volt. Hasmenés elleni szerek profilaktikus alkalmazására nem volt szükség. Azon kezelési ciklusok közül, amelyek során hasmenés előfordulását jelentették, hasmenés elleni gyógyszereket ezeknek kevesebb mint felénél alkalmaztak. A hasmenés elleni kezelés medián időtartama ciklusonként 3 nap volt (lásd 4.4 pont).

Emelkedett kreatininszint, károsodott veseműködés nélkül

A tukatinibbel kezelt betegeknél a szérumbilirubinszint emelkedését figyelték meg a kreatinin renális tubuláris transzportjának gátlása miatt, a glomeruláris funkció befolyásolása nélkül. Klinikai vizsgálatokban a szérumbilirubinszint emelkedése (átlagos növekedés 30%) a tukatinib-kezelés első ciklusában jelentkezett, a kezelés alatt emelkedett, de stabil maradt, és a kezelés befejezése után reverzibilis volt.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A HER2CLIMB vizsgálatban a tukatinibet kapott betegek közül 82 beteg volt ≥ 65 éves, közülük 8 beteg volt ≥ 75 éves. A súlyos nemkívánatos események incidenciája 34% volt a ≥ 65 éves betegeknél, míg a 65 évnél fiatalabb betegeknél ez az arány 28% volt. Túl kevés volt a ≥ 75 éves beteg a biztonságossági eltérések értékeléséhez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincs specifikus antidotuma, és a hemodialízis előnye a tukatinib-túladagolás kezelésében ismeretlen. Túladagolás esetén a tukatinib-kezelés abbahagyása és általános szupportív kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitorok, ATC kód: L01EH03.

Hatásmechanizmus

A tukatinib a HER2 tirozin-kináz reverzibilis, potens és szelektív inhibitora. A sejtjelátviteli vizsgálatokban a tukatinib >1000-szer szelektívebb a HER2-re, mint az epidermális növekedési faktor receptorra. *In vitro* a tukatinib gátolja a HER2 és HER3 foszforilációját, és ezáltal gátolja a további jelátvitelt és sejtproliferációt, és a HER2 által vezérelt tumorsejtek halálát okozza. *In vivo* a tukatinib gátolja a HER2 által vezérelt tumorok növekedését, és a tukatinib és trastuzumab kombinációja fokozott daganatellenes hatással rendelkezik *in vitro* és *in vivo* az egyes gyógyszerek hatásához viszonyítva külön-külön.

Farmakodinámiás hatások

Szívelektrofiziológia

Naponta kétszer 300 mg tukatinib többszöri dózisa egészséges alanyoknál nem volt hatással a QTc-intervallumra egy TQT vizsgálatban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tukatinib hatásosságát trastuzumabbal és kapecitabinnal kombinálva egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, aktív komparátoros, globális vizsgálatban (HER2CLIMB) értékelték. A vizsgálatba bevont betegeknek lokálisan előrehaladott, inoperábilis vagy metasztatikus HER2-pozitív emlőrákja volt, agyi metasztázisokkal vagy anélkül, és korábban trastuzumab-, pertuzumab- és trastuzumab-emptanzin- (T-DM1) kezelést kaptak külön-külön vagy kombinálva, neoadjuváns vagy adjuváns kezelésként vagy áttétes betegségre. A HER2 túlzott expresszióját vagy amplifikációját központi laboratóriumi elemzéssel igazolták.

Az agyi metasztázisban szenvedő betegek – ideértve a kezeletlen vagy progrediáló laesiókkal rendelkezőket is – alkalmasak voltak a vizsgálatba bevonásra, ha neurológiailag stabilak voltak és nem igényeltek azonnali agyi besugárzást vagy műtétet. Azok a betegek, akik azonnali helyi beavatkozást igényeltek, helyi kezelésben részesülhettek, és később bevonásra kerülhettek a vizsgálatba. A vizsgálatba olyan betegeket is bevontak, akiknél kezeletlen agyi metasztázis állt fenn; vagy kezelt agyi metasztázis állt fenn, és az agyi áttétek stabilak voltak vagy progrediáltak az utolsó agyi besugárzás vagy műtét óta. A betegeket kizárták a vizsgálatból, ha szisztémás kortikoszteroidokat (összesen napi ≥ 2 mg dexametazon vagy azzal ekvivalens gyógyszer) kaptak a központi idegrendszeri áttétek tüneteinek kezelésére <28 nappal a vizsgálati kezelés első dózisa előtt. A vizsgálatból kizárták a leptomeningealis betegségben szenvedő betegeket is. Azokat a betegeket, akiket korábban HER2-tirozin-kináz-inhibitorokkal kezeltek, kizárták a vizsgálatból, kivéve azokat a betegeket, akik lapatinibet kaptak legfeljebb 21 napig, és a kezelést a betegség progressziójától vagy súlyos toxicitástól eltérő okok miatt állították le. Hormonreceptor-pozitív daganatos betegeknél nem volt megengedett az endokrin terápia egyidejű alkalmazása, kivéve a premenopausális nőknél a petefészek szuppressziójához alkalmazott GnRH-agonistákat.

Összesen 612 beteget randomizáltak 2:1 arányban a tukatinib trastuzumabbal és kapecitabinnal való kombinációjára (N = 410) vagy placebo trastuzumabbal és kapecitabinnal való kombinációjára (N = 202). A randomizálást az agyi metasztázisok jelenléte vagy anamnézisbeli előfordulása (igen vs. nem), az ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátusz (0 vs. 1) és földrajzi elhelyezkedés (Amerikai Egyesült Államok, Kanada, vagy a világ más része) szerint rétegezték.

A betegek demográfiai adatai kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 54 év (tartomány: 25–82) volt; 116 (19%) beteg volt 65 éves vagy idősebb. 444 beteg volt fehér bőrű

(73%) és 607 beteg volt nő (99%). 314 beteg (51%) ECOG-teljesítménystátusza volt 1, és 298 beteg (49%) ECOG-teljesítménystátusza volt 0. A betegek hatvan százaléka ösztrogén- és/vagy progeszteronreceptor-pozitív betegségben szenvedett. A betegek negyvennyolc százalékánál volt jelen agyi metasztázis vagy szerepelt az anamnézisükben; közülük 23%-nál kezeletlen agyi áttétek, 40%-nál kezelt, de stabil agyi metasztázisok, 37%-nál pedig kezelt, radiológiai progressziót mutató agyi metasztázisok voltak jelen. Ezen kívül a betegek 49%-ánál tüdőmetasztázis, 35%-ánál májáttét, 14%-nál bőrmetsztázis volt jelen. A korábban kapott szisztémás kezelési vonalak számának mediánja 4 (tartomány: 2–17) volt; azoknál a betegnél, akiknél metasztázis állt fenn, ez a medián 3 (tartomány: 1–14) volt. Minden beteg kapott korábban trasztuzumab-alapú kezelést és trasztuzumab emtanzint, és két beteg kivételével minden beteg kapott korábban pertuzumab-alapú kezelést.

Napi kétszer 300 mg tukatinibet vagy placebót kaptak a betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A trasztuzumabot intravénásan 8 mg/ttkg telítődózisban alkalmazták az 1. ciklus 1. napján, majd minden ezt követő 21 napos ciklus 1. napján 6 mg/ttkg fenntartó dózist alkalmaztak. A trasztuzumab alternatív adagolási módja egy rögzített 600 mg dózis volt, szubkután, minden 21 napos ciklus 1. napján alkalmazva. Napi kétszer 1000 mg/m² kapecitabint alkalmaztak szájon át minden 21 napos ciklus 1–14. napján.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt vak független központi értékeléssel (blinded independent central review, BICR) meghatározva az első 480 randomizált betegnél. Ebben a populációban a tukatinib-expozíció medián időtartama 7,3 hónap (tartomány: <0,1–35,1) volt a tukatinib + trasztuzumab + kapecitabin karon kezelt betegekénél; ezzel szemben a placebo-expozíció a placebo + trasztuzumab + kapecitabin kezelési karon 4,4 hónap volt (tartomány: <0,1–24,0). Hasonló eltéréseket figyeltek meg a trasztuzumab és a kapecitabin expozíciójában.

A másodlagos végpontokat valamennyi randomizált betegnél (N = 612) értékelték, ideértve a teljes túlélést (overall survival, OS), a PFS értékét azon betegek körében, akiknél a kórelőzményben szerepelt agyi metasztázis vagy akiknél agyi metasztázis jelen volt (PFS_{BrainMets}), és a megerősített objektív válaszarányt (objective response rate, ORR).

Az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpont eredmények hasonlóak voltak az előre meghatározott alcsoportokban: hormonreceptor státusz, agyi metasztázisok fennállása vagy jelenléte az anamnézisben, az ECOG-státusz és a régió. A vizsgáló által meghatározott PFS hasonló volt, mint a BICR által meghatározott PFS.

Az elsődleges elemzésből származó hatásossági eredményeket az 5. táblázat és az 1. és 2. ábra foglalja össze.

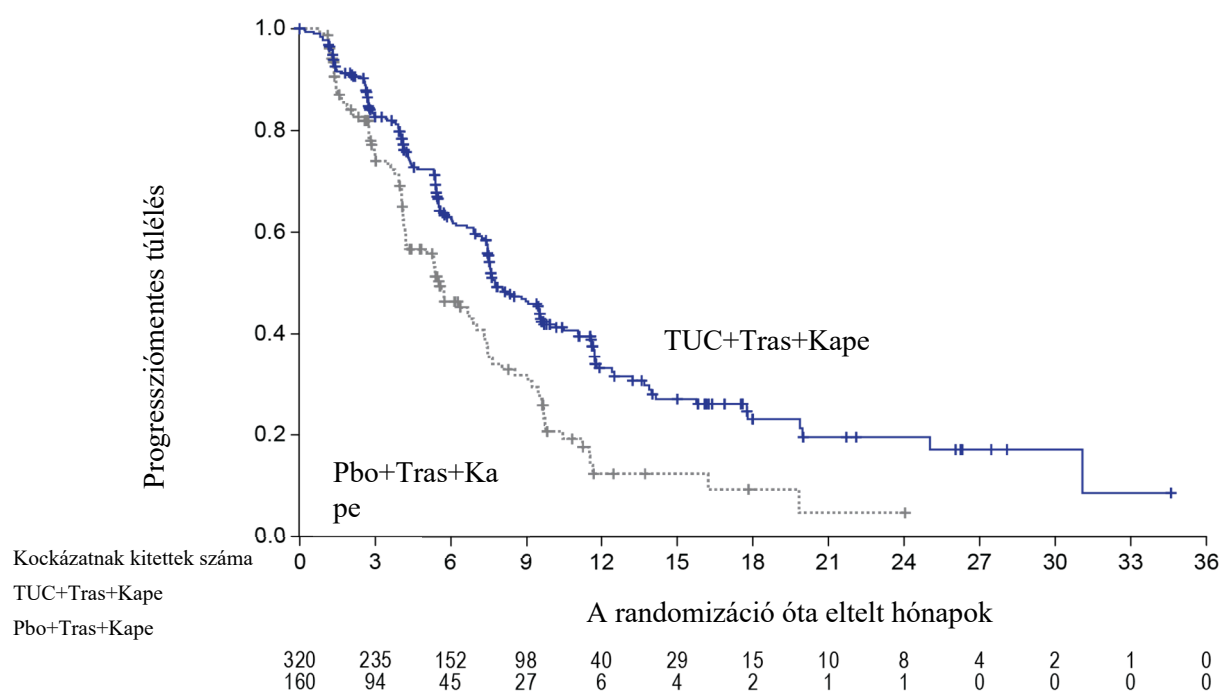
5. táblázat: A HER2CLIMB vizsgálat elsődleges elemzésének hatásossági eredményei

	Tukatinib + Trasztuzumab + Kapecitabin	Placebo + Trasztuzumab + Kapecitabin
PFS¹	N=320	N=160
Események száma (%)	178 (56)	97 (61)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
p-érték ³	<0,00001	
Medián (hónap) (95%-os CI) ⁴	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N=410	N=202
Halálesetek száma, n (%)	130 (32)	85 (42)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
p-érték ³	0,00480	
Medián OS, hónapok (95%-os CI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N=198	N=93
Események száma (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
p-érték ³	<0,00001	
Medián (hónap) (95%-os CI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
ORR mérhető betegségben szenvető betegeknél	N=340	N=171
ORR (95%-os CI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
p-érték ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Medián DOR hónapokban kifejezve (95%-os CI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

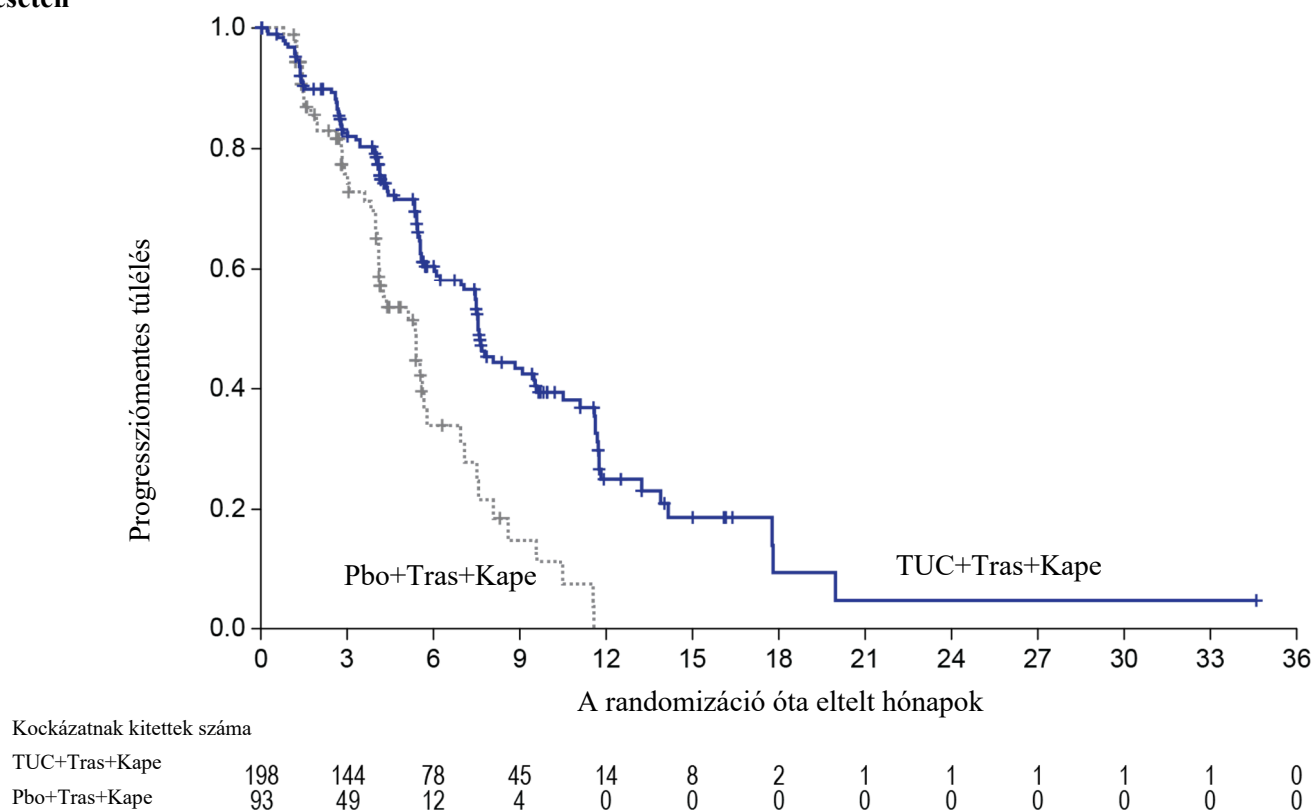
BICR = vak független központi értékelés (blind independent central review); CI = konfidenciaintervallum; PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival); OS = teljes túlélés (overall survival); ORR = objektív válaszarány (objective response rate); CR = teljes válasz (complete response); PR = részleges válasz (partial response); DOR = válasz időtartama (duration of response).

1. Első 480 randomizált beteg esetében végzett primer PFS-elemzés. A PFS Kaplan–Meier-elemzés alapján került meghatározásra.
2. A relatív hazard és a 95%-os konfidenciaintervallumok a rétegzett Cox-féle arányos kockázatsökkentési modell alapján kerültek meghatározásra, figyelembe véve a rétegzési tényezőket (agyi metasztázisok jelenléte vagy korábbi agyi metasztázisok az anamnézisben, ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] státusz és földrajzi elhelyezkedés)
3. Kétoldalas p-érték a rétegzési tényezőket szabályozó ismételt randomizációs eljárás alapján
4. Az elemzés olyan betegeket foglal magában, akik anamnézisében parenchymális agyi metasztázis szerepel, vagy akiknél parenchymális agyi metasztázis van jelen a kiinduláskor, ideértve a cél laesiókat és nem célzott léziókat is. Kizárólag duralis laesióban szenvedő betegekre nem vonatkozik.
5. Kétoldalas 95% pontos konfidenciaintervallum a Clopper–Pearson-módszerrel számítva
6. Cochran–Mantel–Haenszel-tesztrel végzett kontrollálás a rétegzési tényezőkre (ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] státusz és földrajzi elhelyezkedés)
7. A kiegészítő log-log transzformációs módszerrel számolva

1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (BICR alapján)



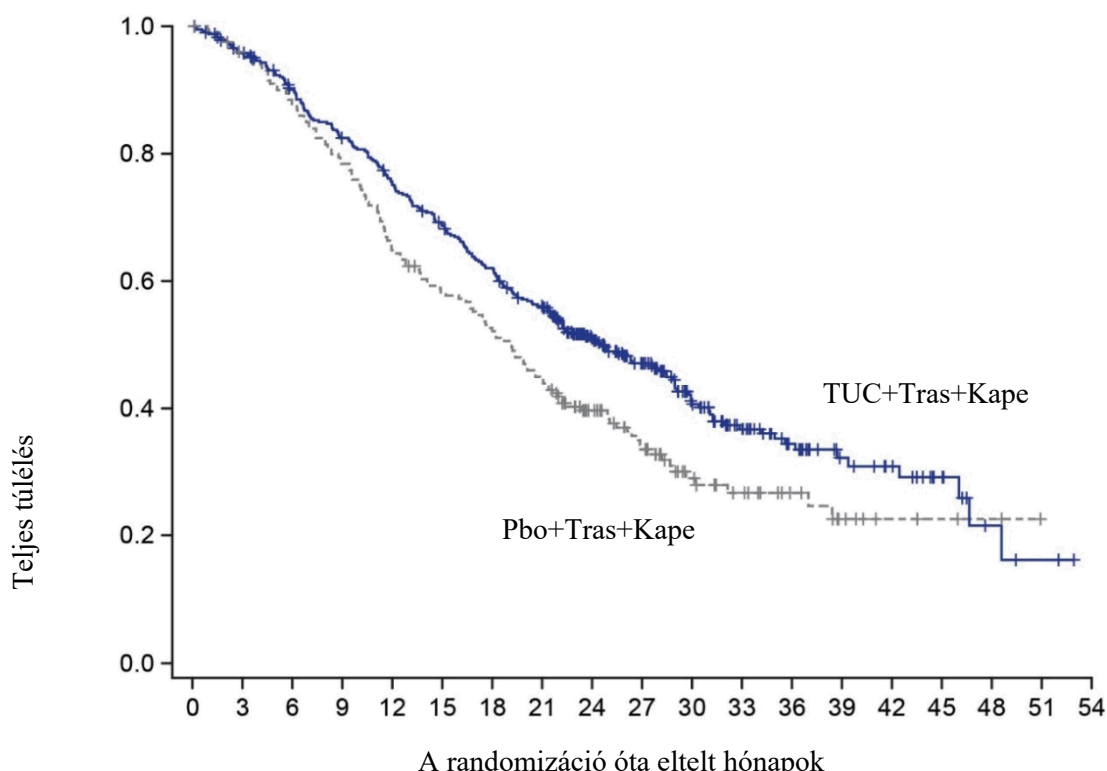
2. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (BICR alapján) agyi metasztázis esetén



A protokoll szerint a végső OS-elemzést körülbelül két évvel az utolsó beteg randomizálása után, 370 eset alapján végezték el, ami 29,6 hónapos medián utánkövetési időnek felelt meg. A medián OS 24,7 hónap (95%-os CI: 21,6; 28,9) volt a tukatinib + trasztuzumab + kapecitabin karon lévő betegeknél, összehasonlítva a placebo + trasztuzumab + kapecitabin karon lévő betegeknél megfigyelt

19,2 hónappal (95%-os CI: 16,4; 21,4) (HR [relatív hazard] = 0,725; 95%-os CI: 0,585; 0,898). A végső teljes túlélés-elemzést a 3. ábra mutatja.

3. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (végső elemzés)



Kockázatnak kitettek száma

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a TUKYSA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől malignus emlőrák esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A plazma-tukatinib-expozíció (AUC_{inf} és C_{max}) dózisarányos növekedést mutatott szájon át adott 50-300 mg-os dózisok tartományában (az ajánlott dózis 0,17–1-szerese). A tukatinib 1,7-szeres AUC_{inf} - és 1,5-szeres C_{max} -akkumulációt mutatott naponta kétszer 300 mg tukatinib 14 napig történő alkalmazását követően. A dinamikus egyensúlyi állapot kialakulásáig körülbelül 4 nap telt el.

Felszívódás

Egyetlen, 300 mg-os tukatinib-dózis szájon át történő alkalmazása után a csúcs-plazmakoncentráció kialakulásáig eltelt medián idő 2,0 óra volt (1,0–4,0 óra).

Étel hatása

A tukatinib egyszeri dózisának 11 alanyánál, nagy zsírtartalmú (körülbelül 58% zsír, 26% szénhidrát és 16% fehérje) étkezés után történő alkalmazását követően az átlagos AUC_{inf} 1,5-szeresére nőtt, a t_{max} 1,5 órától 4,0-re változott, és a C_{max} nem változott. Az ételnek a tukatinib farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem volt klinikailag jelentős, ezért a tukatinib szedhető étkezéstől függetlenül.

Eloszlás

A tukatinib látszólagos eloszlási térfogata egészséges egyéneknél közel 1670 l volt egyszeri 300 mg-os dózis alkalmazása után. Klinikailag releváns koncentrációknál a tukatinib plazmafehérjékhez való kötődése 97,1%-os.

Biotranszformáció

A tukatinibet először a CYP2C8 enzim metabolizálja, kisebb mértékben a CYP3A enzim és az aldehyd-oxidáz.

In vitro gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok

A tukatinib a CYP2C8 és CYP3A szubsztrátja.

A tukatinib a CYP2C8 és CYP3A reverzibilis inhibitora és időfüggő módon gátolja a CYP3A enzimet klinikailag releváns koncentrációban.

A tukatinib alacsony potenciállal gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és UGT1A1 enzimet klinikailag releváns koncentrációkban.

A tukatinib a P-gp és BCRP szubsztrátja. A tukatinib nem szubsztrátja az OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K és BSEP transzportereknek.

A tukatinib gátolja a MATE1/MATE2-K-mediálta metformin-transzportot és az OCT2/MATE1-mediálta kreatinin-transzportot. A tukatinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a szérum-kreatininszint növekedését a kreatinin tubuláris szekréciójának OCT2 és a MATE1 mediálta gátlása okozza.

Elimináció

Egyszeri, 300 mg-os orális dózis alkalmazását követően a tukatinib közel 8,5 órás mértani átlag felezési idővel ürül ki a plazmából, és látszólagos clearance-e 148 l/óra egészséges alanyoknál.

Kiválasztás

A tukatinib elsősorban a hepatobiliáris útvonalon ürül, a vesén keresztüli ürülés nem jelentős.

Egyszeri, 300 mg-os orális ¹⁴C-tukatinib dózis alkalmazása után a teljes, radioaktív izotóppal jelzett dózis közel 85,8%-a ürült a széklettel (az alkalmazott dózis 15,9%-a változatlan tukatinib formájában) és 4,1%-a a vizelettel; 312 órával a dózis alkalmazása után a teljes visszanyerhetőség 89,9% volt. A plazma radioaktivitásának körülbelül 75,6%-a a változatlan hatóanyagnak, 19%-a azonosított metabolitoknak volt tulajdonítható, és körülbelül 5%-a nem volt hozzárendelhető.

Különleges betegcsoportok

A demográfiai jellemzők szerint végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (<65 év [N = 211]; ≥65 év [N = 27]), albuminszint (25,0–52,0 g/l), kreatinin-clearance (CLcr 60–89 ml/perc [N = 89]; CLcr 30–59 ml/perc [N = 5]), testtömeg (40,7–138,0 kg) és a rassz (fehér bőrű [N = 168], fekete bőrű [N = 53] vagy ázsiai [N = 10]) nem volt klinikailag jelentős hatással a tukatinib-expozícióra. Nincsenek adatok súlyosan károsodott veseműködésű betegekről.

Vesekárosodás

A tukatinib farmakokinetikáját nem vizsgálták külön vizsgálatban vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Az enyhe (Child–Pugh A) és a közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásnak nem volt klinikailag releváns hatása a tukatinib-expozícióra. A tukatinib AUC_{inf}-értéke 1,6-szeresére növekedett súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél a normál májfunkciójú betegekhez képest. Nincsenek adatok súlyosan károsodott májfunkciójú, emlőrákban szenvedő betegekről.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitási vizsgálatokat a tukatinibbel nem végeztek.

Genotoxicitási vizsgálatok standard sorozatában a tukatinib nem bizonyult klasztogénnek vagy mutagénnek.

Patkányoknál végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban csökkent sárgatestszámot, sárgatestcisztákat, a petefészek intersticiális sejteinek számbeli növekedését, a méh atrófiáját és a hüvely epithéliumának nyáktermelő sejtekké történő transzformációját figyelték meg napi kétszer adott ≥ 6 mg/ttkg dózis mellett, amely megfelel a javasolt dózis esetén az AUC₀₋₁₂ alapján mért humán expozíció 0,09-szeresének. Nem figyeltek meg szövettani hatást hím vagy nőstény közösleges makákók vagy hím patkányok reprodukció traktusában a javasolt dózis esetén az AUC₀₋₁₂ alapján mért humán expozíció 8-szorosával (majmoknál) vagy 13-szorosával (patkányoknál) megegyező expozíciót okozó dózisok esetén.

Embriofoetalis vizsgálatokat nyulakon és patkányokon végeztek. Vemhes nyulaknál megnövekedett reszorpciót, az élő magzatok százalékos arányának csökkenését, valamint a csontvázat, a belső szerveket és a külső megjelenést érintő rendellenességeket figyeltek meg a magzatokban ≥ 90 mg/ttkg/nap dózis mellett; ebben a dózisban az anyai expozíció megközelítőleg megegyezik az emberek számára javasolt dózisok esetén az AUC alapján mért humán expozícióval. Vemhes patkányoknál ≥ 90 mg/ttkg/nap dózisok mellett csökkent anyai testtömeg és lassabb testtömeg-növekedés volt megfigyelhető. ≥ 120 mg/ttkg/nap dózisok mellett a magzatoknál csökkent testtömeget és késleltetett csontosodást figyelték meg; ennél a dózissal az anyai expozíció körülbelül hatszor magasabb az ajánlott dózis melletti humán expozíciónál az AUC alapján.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

kopovidon (E1208)

krospovidon (E1202)

nátrium-klorid

kálium-klorid (E508)

nátrium-hidrogén-karbonát (E500)

vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)

magnézium-sztearát

mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)

titán-dioxid (E171)

makrogol 4000 (E1521)

talkum (E553b)

sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

oPA/Al/PVC buboréksomagolás alumínium fóliával lezárva.

TUKYSA 50 mg filmtabletta

Minden doboz 88 db filmtablettát tartalmaz (11 buboréksomagolás, minden buboréksomagolás 8 db tablettát tartalmaz).

TUKYSA 150 mg filmtabletta

Minden doboz 84 db filmtablettát tartalmaz (21 buboréksomagolás, minden buboréksomagolás 4 db tablettát tartalmaz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2021. február 11

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FA KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

vagy:

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

TUKYSA 50 mg filmdoboz
tukatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg tukatinibet tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és káliumot tartalmaz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

88 db filmdoboz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1526/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

TUKYSA 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSIKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

TUKYSA 50 mg tabletta
tukatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

TUKYSA 150 mg filmtabletta
tukatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg tukatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és káliumot tartalmaz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

84 db filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1526/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

TUKYSA 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

TUKYSA 150 mg tabletta
tukatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

TUKYSA 50 mg filmdoboz TUKYSA 150 mg filmdoboz tukatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TUKYSA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TUKYSA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a TUKYSA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TUKYSA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a TUKYSA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a TUKYSA?

A TUKYSA az emlődaganat kezelésére szolgáló gyógyszer. A TUKYSA hatóanyaga a tukatinib, ami egy úgynevezett protein-kináz-gátló, és gátolja bizonyos rákos sejtek növekedését a szervezetében.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a TUKYSA?

A TUKYSA emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmas, ha:

- a beteg rákos sejtjein megtalálható egy receptor (célpont), az úgynevezett humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2-pozitív emlőrák);
- az eredeti daganat továbbterjedt, más szerveket is érint (például az agyat), vagy műtéttel nem távolítható el;
- a beteg korábban kapott más, emlőrák elleni kezeléseket.

A TUKYSA-t két másik rákellenes gyógyszerrel, **trasztuzumabbal** és **kapecitabinnal** kell alkalmazni. Ezeknek a gyógyszereknek külön betegtájékoztatójuk van. **Kérje meg kezelőorvosát**, hogy tájékoztassa Önt ezekről.

Hogyan működik a TUKYSA?

A TUKYSA gátolja a HER2 receptorokat a rákos sejteken. A HER2 olyan jeleket hoz létre, amelyek segíthetik a daganat növekedését; ennek gátlása lelassíthatja vagy megállíthatja a rákos

sejtek növekedését, illetve el is pusztíthatja a rákos sejteket.

2. Tudnivalók a TUKYSA szedése előtt

Ne szedje a TUKYSA-t:

- ha allergiás a tukatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- A TUKYSA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha májproblémában szenved. A kezelés alatt kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni annak ellenőrzésére, hogy a mája megfelelően működik-e.
- A TUKYSA súlyos hasmenést okozhat. Amint első jelét észleli annak, hogy Önnél hasmenés (laza széklet) alakul ki, vagy a hasmenés tartósan fennáll, és hányingerrel és/vagy hányással társul, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- Ha terhes nő szedi, a TUKYSA károsíthatja a magzatot. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a TUKYSA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Lásd a „Terhesség és szoptatás” részt alább.

Gyermekek és serdülők

A TUKYSA nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél. A TUKYSA biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és TUKYSA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a TUKYSA hatását, illetve a TUKYSA befolyásolhatja egyes gyógyszerek működését. Ilyen gyógyszerek lehetnek az alábbiak:

- közönséges orbáncfű – a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény;
- itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- rifampicin – bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- darunavir, szakvinavir, tipranavir – a súlyos immunhiányt okozó humán immundeficiencia-vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- fenitoin, karbamazepin – epilepszia, vagy az arc fájdalmas betegsége, az úgynevezett trigeminusz neuralgia kezelésére, vagy más gyógyszerekkel végzett kezelés hatástalansága esetén a súlyos hangulatzavar kontrollálására alkalmazott gyógyszerek;
- buspiron – bizonyos mentális problémák kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- szirolimusz, takrolimusz – szervátültetés után a szervezet immunválaszának kontrollálására alkalmazott gyógyszerek;
- digoxin – szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- lomitapid, lovasztatin – kóros koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- alfentanil – fájdalomcsillapításra alkalmazott gyógyszer;
- avanafil, vardenafil – merevedési zavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- darifenacin – vizelet-visszatartási zavar kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- midazolám, triazolám – görcsrohamok, szorongásos zavarok, pánik, nyugtalanság és álmatlanság kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- repaglinid – 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- ebasztin – csak bizonyos hónapokban jelentkező (szezonális) vagy egész évben fennálló (perenniális) allergiás orrnyálkahártya-gyulladás és emellett esetlegesen fennálló kötőhártya-gyulladás kezelésére alkalmazott úgynevezett antihisztamin;

- everolimusz, ibrutinib – bizonyos rákos megbetegedések kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- naloxegol – székrekedés kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Terhesség és szoptatás

A TUKYSA terhes nőknél alkalmazva káros hatással lehet a magzatra. A TUKYSA-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa terhességi tesztet végez Önnél.

- Ha Ön **terhes, fennáll Önnél a terhesség lehetősége** vagy **gyermeket szeretne**, a TUKYSA alkalmazása előtt **beszéljen kezelőorvosával**. A kezelőorvos mérlegeli majd a kezelés lehetséges előnyeit a magzatra vonatkozó kockázatokkal szemben.
- **Használjon megbízható fogamzásgátló módszert**, hogy elkerülje a terhességet a TUKYSA szedése alatt és az utolsó adag bevétele után legalább 1 hétig.
- **Ha Ön férfi, és női szexuális partnere fogamzóképes, használjon megbízható fogamzásgátló módszert**, hogy elkerülje a terhességet a TUKYSA szedése alatt és az utolsó adag bevétele után legalább 1 hétig.
- Ha a TUKYSA **szedése alatt teherbe esik, beszéljen kezelőorvosával**. A kezelőorvos fontolóra veszi a kezelés folytatásának lehetséges előnyeit és a magzatra vonatkozó kockázatot.

Nem ismert, hogy a TUKYSA bejut-e az anyatejbe.

- Ha **szoptat** vagy **szoptatást tervez**, a készítmény szedése előtt **kérjen tanácsot kezelőorvosától**. A TUKYSA-kezelés alatt és az utolsó adag bevétele után legalább 1 hétig nem szoptathat. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy a kezelés alatt mi lenne a legjobb módja gyermeke táplálásának.

Ha bármilyen kérdése van, a TUKYSA szedése előtt **kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TUKYSA várhatóan nincs hatással a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Az Ön felelőssége azonban annak eldöntése, hogy vezethet-e gépjárművet vagy végezhet-e más olyan tevékenységeket, amelyek fokozott összpontosítást igényelnek.

A TUKYSA nátriumot és káliumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer 55,3 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 300 mg-os adagonként, ami megfelel az ajánlott, táplálékkal bevitt maximális napi nátriummennyiség 2,75%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 60,6 mg káliumot tartalmaz 300 mg-os adagonként, amit figyelembe kell venni vesekárosodás vagy káliumszegény étrend esetén.

3. Hogyan kell szedni a TUKYSA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerész által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A készítmény ajánlott adagja 300 mg (két 150 mg-os tabletta) naponta kétszer, szájon át alkalmazva.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa módosítja a TUKYSA adagját, ha bizonyos mellékhatásokat tapasztal. Az alacsonyabb adag miatt előfordulhat, hogy kezelőorvosa 50 mg-os tablettát ír fel Önnek.

Az alkalmazás módja

A TUKYSA bevehető étkezés közben és attól függetlenül is.

- A tablettákat egészben, egyesével kell lenyelni.

- Az adagokat 12 óránként, minden nap ugyanabban az időben kell bevenni.
- A tablettákat tilos megrágni vagy összetörni.
- Ha a TUKYSA bevétele után hány, ne vegyen be még egy adagot, hanem folytassa a kezelést a következő adaggal annak előírt időpontjában.

Ha az előírtnál több TUKYSA-t vett be

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Lehetőség szerint mutassa meg a dobozt.

Ha elfelejtette bevenni a TUKYSA-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a következő adagot annak előírt időpontjában.

Ha abbahagyja a TUKYSA szedését

A TUKYSA hosszú távú kezelésre szolgál, folyamatosan kell alkalmazni. **Ne hagyja abba a TUKYSA szedését** anélkül, hogy beszélne arról kezelőorvosával.

A TUKYSA-kezelés alatt

- A tapasztalt mellékhatásoktól függően kezelőorvosa az adag csökkentését vagy a kezelés átmeneti felfüggesztését írhatja elő Önnek.
- A TUKYSA-kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy a mája megfelelően működik-e.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatások jelentkezhetnek a gyógyszer alkalmazása esetén:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés;
- hányinger;
- hányás;
- afták, szájnyálkahártya-gyulladás, fekélyek a szájban;
- májproblémák, amelyek viszketést, a szem és a bőr sárga elszíneződését, sötét vizeletet, valamint a has jobb felső részén jelentkező fájdalmat vagy kellemetlen érzést okozhatnak;
- kiütés;
- ízületi fájdalom;
- fogyás;
- orrvérzés.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TUKYSA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a TUKYSA?

A hatóanyaga a tukatinib. 50 mg vagy 150 mg tukatinibet tartalmaz filmtablettaként.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag – kopovidon, kroszpovidon, nátrium-klorid, kálium-klorid, nátrium-hidrogén-karbonát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz (lásd 2. pont „A TUKYSA nátriumot és káliumot tartalmaz”).
- Filmbevonat – poli(vinil-alkohol), titán-dioxid, makrogol, talkum, sárga vas-oxid.

Milyen a TUKYSA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A TUKYSA 50 mg filmtabletta (tabletta) kerek, sárga, egyik oldalán „TUC” felirattal, másik oldalán „50” felirattal.

A TUKYSA 150 mg filmtabletta (tabletta) ovális, sárga, egyik oldalán „TUC” felirattal, másik oldalán „150” felirattal.

A TUKYSA alumínium buboréksomagolásban kapható. A buboréksomagolás tartalma:

TUKYSA 50 mg filmtabletta

- 88 db tabletta (11 buboréksomagolás; minden buboréksomagolás 8 db tablettát tartalmaz).

TUKYSA 150 mg filmtabletta

- 84 db tabletta (21 buboréksomagolás; minden buboréksomagolás 4 db tablettát tartalmaz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

vagy:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22 765715

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.