

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės
TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg tukatinibo.

TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg tukatinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 27,64 mg natrio ir 30,29 mg kalio.
300 mg TUKYSA dozėje yra 55,3 mg natrio ir 60,6 mg kalio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės

Apvali, geltona, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „TUC“, kitoje pusėje – „50“.
50 mg tabletė yra maždaug 8 mm skersmens.

TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės

Ovali, geltona, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „TUC“, kitoje pusėje – „150“.
150 mg tabletė yra maždaug 17 mm ilgio ir 7 mm pločio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

TUKYSA derinys su trastuzumabu ir kapecitabinu skirtas suaugusių pacientų, sergančių žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, toliau – HER2) teigiamu vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kai anksčiau buvo taikomi bent 2 ankstesni prieš HER2 nukreipti gydymo režimai, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą TUKYSA turi skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg tukatinibo (dvi 150 mg tabletės), nepertraukiamai vartojama du kartus per parą derinant su trastuzumabu ir kapecitabinu, 1 lentelėje nurodytomis dozėmis. Daugiau žr. kartu vartojamų trastuzumabo ir kapecitabino preparato charakteristikų santraukoje (PCS). Šiuos vaistinius preparatus galima vartoti bet kuria eilės tvarka.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas

Gydymas	Dozė	Gydymo dienos	Vartojimo laikas, susijęs su valgymu
Tukatinibas	300 mg per burną du kartus per parą	Nepertraukiamai	Valgant arba nevalgant
Kapecitabinas	1 000 mg/m ² per burną du kartus per parą	1-14 dienomis kas 21 dieną	Per 30 minučių po valgio
Trastuzumabas Leidžiama į veną Pradinė dozė Tolesnės dozės ARBA Leidžiama po oda	8 mg/kg į veną 6 mg/kg į veną 600 mg po oda	1-ąją dieną Kas 21 dieną Kas 21 dieną	Netaikoma

Gydymą TUKYSA reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Praleista dozė

Praleidęs dozę, pacientas turi vartoti kitą dozę pagal įprastą vaistinio preparato vartojimo grafiką.

Dozės koregavimas

Rekomenduojamas tukatinibo dozės koregavimas pacientams, kuriems yra nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.8 skyriuje), nurodytas 2 ir 3 lentelėse. Kaip koreguoti dozes pasireiškus toksiniam poveikiui, kurį, kaip įtariama, sukėlė kartu vartojami trastuzumabas ir kapecitabinas, žr. šių vaistinių preparatų PCS.

2 lentelė. Rekomenduojamas tukatinibo dozės mažinimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozės lygis	Tukatinibo dozė
Rekomenduojama pradinė dozė	300 mg du kartus per parą
Pirmasis dozės mažinimas	250 mg du kartus per parą
Antrasis dozės mažinimas	200 mg du kartus per parą
Trečiasis dozės mažinimas	150 mg du kartus per parą ¹

¹Reikia visiškai nutraukti TUKYSA vartojimą pacientams, kurie netoleruoja 150 mg per burną du kartus per parą.

3 lentelė. Rekomenduojamas tukatinibo dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas¹	Tukatinibo dozės koregavimas
Viduriavimas	1 ir 2 laipsnio	Dozės koreguoti nereikia.
	3 laipsnio negydant vaistiniais preparatais nuo viduriavimo	Skirkite arba intensyvinkite tinkamą gydymą vaistiniais preparatais. Laikina nutraukite tukatinibo vartojimą, kol viduriavimas sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada tęskite gydymą ta pačia tukatinibo doze.
	3 laipsnio gydant vaistiniais preparatais nuo viduriavimo	Skirkite arba intensyvinkite tinkamą gydymą vaistiniais preparatais. Laikina nutraukite tukatinibo vartojimą, kol viduriavimas sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada tęskite gydymą vienu lygiu mažesne tukatinibo doze.
	4 laipsnio	Visiškai nutraukite tukatinibo vartojimą.
Padidėjęs ALT, AST aktyvumas arba padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ²	1 laipsnio bilirubino koncentracija (nuo $>VNR$ iki $>1,5 \times VNR$)	Dozės koreguoti nereikia.
	2 laipsnio bilirubino koncentracija (nuo $>1,5$ iki $3 \times VNR$)	Laikina nutraukite tukatinibo vartojimą, kol reakcija sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada tęskite gydymą ta pačia tukatinibo doze.
	3 laipsnio ALT arba AST aktyvumas (nuo >5 iki $20 \times VNR$) ARBA 3 laipsnio bilirubino koncentracija (nuo >3 iki $10 \times VNR$)	Laikina nutraukite tukatinibo vartojimą, kol reakcija sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada tęskite gydymą vienu lygiu mažesne tukatinibo doze.
	4 laipsnio ALT arba AST aktyvumas ($>20 \times VNR$) ARBA 4 laipsnio bilirubino koncentracija ($>10 \times VNR$)	Visiškai nutraukite tukatinibo vartojimą.
	ALT arba AST aktyvumas $>3 \times VNR$ IR Bilirubino koncentracija $>2 \times VNR$	Visiškai nutraukite tukatinibo vartojimą.
Kitos nepageidaujamos reakcijos	1 ir 2 laipsnio	Dozės koreguoti nereikia.
	3 laipsnio	Laikina nutraukite tukatinibo vartojimą, kol reakcija sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada tęskite gydymą vienu lygiu mažesne tukatinibo doze.
	4 laipsnio	Visiškai nutraukite tukatinibo vartojimą.

¹Laipsniai paremti Nacionalinio vėžio instituto bendrosios nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 4.03 versija

²Santrumpos: VNR = viršutinė normos riba; ALT = alaninaminotransferazė; AST = aspartataminotransferazė

Vartojimas kartu su CYP2C8 inhibitoriais

Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais. Jei vartojimo kartu su stipriu CYP2C8 inhibitoriumi negalima išvengti, reikia sumažinti pradinę tukatinibo dozę iki 100 mg per burną du kartus per parą. Nutraukus stipraus CYP2C8 inhibitoriaus vartojimą 3 pusinės eliminacijos laikus, reikia vėl skirti tukatinibo dozę, kuri buvo vartojama prieš pradedant vartoti inhibitorių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Reikia atidžiau stebėti TUKYSA toksinį poveikį vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriais.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Pacientams, kuriems yra ≥ 65 metų, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vyresniems kaip 80 metų pacientams tukatinibas neištirtas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* skalę), rekomenduojama skirti mažesnę – 200 mg pradinę dozę du kartus per parą.

Vaikų populiacija

TUKYSA saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

TUKYSA skirtas vartoti per burną. Tabletę reikia praryti visą, prieš praryjant negalima jos kramtyti, traiškyti arba dalyti (žr. 5.2 skyrių).

TUKYSA reikia vartoti maždaug kas 12 valandų, tuo pat metu kiekvieną dieną, valgant arba nevalgius. TUKYSA galima vartoti tuo pat metu su kapecitabinu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Laboratoriniai tyrimai

Padidėjęs ALT, AST aktyvumas ir padidėjusi bilirubino koncentracija

Gydymo tukatinibu metu nustatytas padidėjęs ALT, AST aktyvumas ir padidėjusi bilirubino koncentracija (žr. 4.8 skyrių). Reikia tikrinti ALT, AST aktyvumą ir bendrojo bilirubino koncentraciją kas tris savaites arba pagal kliniškes indikacijas. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia sustabdyti gydymą tukatinibu, tada sumažinti dozę arba visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjusi kreatinino koncentracija be inkstų funkcijos sutrikimo

Dėl inkstų kanalėliuose slopinamo kreatinino transportavimo buvo nustatyta padidėjusi kreatinino koncentracija serume (vidutinis padidėjimas 30 %), nors glomerulų funkcija nebuvo pažeista (žr. 4.8 skyrių). Nustatant, ar inkstų funkcija yra sutrikusi, galima atsižvelgti į kitus žymenis, pvz., BUN, cistatino C arba apskaičiuotą GFG, kurie nėra paremti kreatininu.

Viduriavimas

Gydymo tukatinibu metu nustatytas viduriavimas, įskaitant sunkius atvejus, pvz., dehidrataciją, hipotenziją, ūminį inkstų pažeidimą ir mirtį (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireiškė viduriavimas, reikia skirti vaistinius preparatus nuo viduriavimo pagal klinikines indikacijas. Esant ≥ 3 laipsnio viduriavimui, reikia sustabdyti gydymą tukatinibu, tada sumažinti dozę arba visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Jeigu 2 laipsnio viduriavimas užsitęsia ir pasireiškia kartu su ≥ 2 laipsnio pykinimu ir (arba) vėmimu, taip pat reikia nedelsiant imtis minėtų medicininių priemonių. Reikia atlikti diagnostinius tyrimus pagal klinikines indikacijas, kad atmestumėte 3 arba 4 laipsnio viduriavimo arba bet kurio laipsnio viduriavimo su komplikacijomis (dehidratacija, karščiavimu, neutropenija) infekcinių priežasčių galimybę.

Toksinis poveikis embrionui arba vaisiui

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis ir jo veikimo mechanizmu, nėštumo metu vartojamas tukatinibas gali sukelti toksinį poveikį vaisiui. Atliekant poveikio reprodukcijai tyrimus su gyvūnais, organogenezės metu duodant tukatinibo vaikingoms triušių patelėms, nustatyta vaisiaus defektų triušiams, kai ekspozicija vaikingoms patelėms buvo panaši į klinikinę ekspoziciją vartojant rekomenduojamą dozę.

Reikia informuoti nėščias moteris apie galimą riziką vaisiui. Reikia nurodyti vaisingoms moterims naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 1 savaitę po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių). Pacientams vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, taip pat nurodykite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 1 savaitę po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo.

Jautrūs CYP3A substratai

Tukatinibas yra stiprus CYP3A inhibitorius. Todėl tukatinibas gali sąveikauti su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A, dėl to gali padidėti kito vaistinio preparato koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Kai tukatinibas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, reikia žr. kito vaistinio preparato PCS pateikiamas rekomendacijas, kaip vartoti kartu su CYP3A inhibitoriais. Reikia vengti vartoti tukatinibą kartu su CYP3A substratais, kai minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkias arba gyvybei pavojingas nepageidaujamas reakcijas. Jei vartojimo kartu išvengti negalima, reikia sumažinti CYP3A substrato dozę, kaip nurodyta kartu vartojamo vaistinio preparato PCS.

P-gp substratai

Vartojant tukatinibą kartu su P-gp substratu, padidėjo P-gp substrato koncentracija plazmoje, dėl to gali padidėti toksinis poveikis, susijęs su P-gp substratu. Reikia apsvarstyti galimybę sumažinti P-gp substratų (įskaitant jautrius žarnyno substratus, pvz., dabigatraną) dozes, vadovaujantis kartu vartojamo vaistinio preparato PCS, ir P-gp substratus reikia skirti atsargiai, kai minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkų arba gyvybei pavojingą toksinį poveikį.

Stiprūs CYP3A / vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriai

Vartojant tukatinibą kartu su stipriu CYP3A arba vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriumi, sumažėjo tukatinibo koncentracija, dėl to gali sumažėti tukatinibo aktyvumas. Reikia vengti vartoti kartu su stipriu CYP3A induktoriumi arba vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriumi.

Stiprūs / vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriai

Vartojant tukatinibą kartu su stipriu CYP2C8 inhibitoriumi, padidėjo tukatinibo koncentracija, dėl to gali padidėti tukatinibo toksinio poveikio rizika. Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių duomenų apie kartu vartojamų vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorių poveikį tukatinibo koncentracijai nėra. Reikia atidžiau stebėti tukatinibo toksinį poveikį vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriais.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato 300 mg dozėje yra 55,3 mg natrio, tai atitinka 2,75 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Šio vaistinio preparato 300 mg dozėje yra 60,6 mg kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste (laikomasi sumažinto kalio kiekio dietos).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tukatinibą daugiausiai metabolizuoja CYP2C8. Tukatinibas yra metabolizmu paremtas CYP3A inaktyviklis, jis slopina inkstų metformino ir kreatinino nešiklius. Tukatinibas yra P-gp substratas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis tukatinibui

CYP3A / CYP2C8 induktoriai

Klinikinis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant vieną 300 mg tukatinibo dozę kartu su rifampicinu (stipriu CYP3A ir vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriumi), tukatinibo koncentracija sumažėjo (0,6 karto C_{max} (90 % PI: 0,5; 0,8) ir 0,5 karto AUC (90 % PI: 0,4; 0,6)). Reikia vengti vartoti tukatinibą kartu su stipriais CYP3A arba vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriais, pvz., rifampicinu, fenitoinu, jonažolės vaistiniais preparatais arba karbamazepinu, nes tai gali sumažinti tukatinibo aktyvumą (žr. 4.4 skyrių).

CYP2C8 inhibitoriai

Klinikinis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant vieną 300 mg tukatinibo dozę kartu su gemfibroziliu (stipriu CYP2C8 inhibitoriumi), tukatinibo koncentracija padidėjo (1,6 karto C_{max} (90 % PI: 1,5; 1,8) ir 3,0 karto AUC (90 % PI: 2,7; 3,5)). Reikia vengti vartoti tukatinibą kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais, pvz., gemfibroziliu, nes tai gali padidinti tukatinibo toksinio poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

Klinikinis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant vieną 300 mg tukatinibo dozę kartu su itraconazolu (stipriu CYP3A inhibitoriumi), tukatinibo koncentracija padidėjo (1,3 karto C_{max} (90 % PI: 1,2; 1,4) ir 1,3 karto AUC (90 % PI: 1,3; 1,4)). Dozės koreguoti nereikia.

Protonų siurblio inhibitoriai

Remiantis su tukatinibu atliktais klinikiniais vaistinių preparatų sąveikos tyrimais, vartojant tukatinibą kartu su omeprazolu (protonų siurblio inhibitoriumi), vaistinių preparatų sąveikos nenustatyta. Dozės koreguoti nereikia.

Tukatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A substratai

Tukatinibas yra stiprus CYP3A inhibitorius. Klinikinis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant tukatinibą kartu su midazolamu (jautriu CYP3A substratu), midazolamo koncentracija padidėjo (3,0 karto C_{max} (90 % PI: 2,6; 3,4) ir 5,7 karto AUC (90 % PI: 5,0; 6,5)). Vartojant tukatinibą kartu su jautriais CYP3A substratais, pvz., alfentaniliu, avanafilium, buspironu, darifenacinu, darunaviru, ebastinu, everolimuzu, ibrutinibu, lomitapidu, lovastatinu, midazolamu, nalokseglu, sakvinaviru, simvastatinu, sirolimuzu, takrolimuzu, tipranaviru, triazolamu ir vardenafilium, gali padidėti jų sisteminė ekspozicija, dėl to gali padidėti toksinis poveikis, susijęs su CYP3A substratu. Reikia vengti vartoti tukatinibą kartu su CYP3A substratais, kai minimalūs koncentracijos pokyčiai

gali sukelti sunkų arba gyvybei pavojingą toksinį poveikį. Jei vartojimo kartu išvengti negalima, reikia sumažinti CYP3A substrato dozę, kaip nurodyta kartu vartojamo vaistinio preparato PCS.

P-gp substratai

Klinikinis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant tukatinibą kartu su digoksinu (jautriu P-gp substratu), digoksino koncentracija padidėjo (2,4 karto $C_{\max}$ (90 % PI: 1,9; 2,9) ir 1,5 karto AUC (90 % PI: 1,3; 1,7)). Vartojant tukatinibą kartu su P-gp substratu, gali padidėti P-gp substrato koncentracija plazmoje, dėl to gali padidėti toksinis poveikis, susijęs su P-gp substratu. Reikia apsvarstyti galimybę sumažinti P-gp substratų (įskaitant jautres žarnyno substratus, pvz., dabigatraną) dozes, vadovaujantis kartu vartojamo vaistinio preparato PCS, ir P-gp substratus reikia skirti atsargiai, kai minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkų arba gyvybei pavojingą toksinį poveikį (žr. 4.4 skyrių).

CYP2C8 substratai

Klinikinis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant tukatinibą kartu su repaglinidu (CYP2C8 substratu), repaglinido koncentracija padidėjo (1,7 karto $C_{\max}$ (90 % PI: 1,4; 2,1) ir 1,7 karto AUC (90 % PI: 1,5; 1,9)). Dozės koreguoti nereikia.

MATE1/2K substratai

Klinikinis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant tukatinibą kartu su metforminu (MATE1/2-K substratu), metformino koncentracija padidėjo (1,1 karto $C_{\max}$ (90 % PI: 1,0; 1,2) ir 1,4 karto AUC (90 % PI: 1,2; 1,5)). Tukatinibas sumažino metformino inkstų klirensą, neveikdamas glomerulų filtracijos greičio (GFG), vertinamo pagal joheksolio klirensą ir cistatino C koncentraciją serume. Dozės koreguoti nereikia.

CYP2C9 substratai

Remiantis su tukatinibu atliktais klinikiniais vaistinių preparatų sąveikos tyrimais, vartojant tukatinibą kartu su tolbutamidu (jautriu CYP2C9 substratu), vaistinių preparatų sąveikos nenustatyta. Dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, moterims skiriamas tukatinibas gali sukelti kenksmingą farmakologinį poveikį nėštumo eigai ir (arba) vaisiui (naujagimiui). Vaisingos moterys reikia nurodyti vengti pastoti ir naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 1 savaitę po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo. Pacientams vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, taip pat reikia nurodyti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 1 savaitę (žr. 4.4 skyrių).

Taip pat žr. trastuzumabo ir kapecitabino skyrimo informacijos 4.6 skyrių.

Nėštumas

Duomenų apie tukatinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). TUKYSA nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti tukatinibu. Prieš pradedant gydymą tukatinibu, reikia patikrinti, ar vaisinga moteris nėra nėščia. Jeigu gydymo metu pacientė pastoja, pacientei reikia paaiškinti galimą pavojų vaisiui ir (arba) naujagimiui.

Žindymas

Nežinoma, ar tukatinibas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Gydymo TUKYSA metu žindymą reikia nutraukti. Žindymą galima tęsti, praėjus 1 savaitei po gydymo pabaigos.

Vaisingumas

Vyrų arba moterų vaisingumo tyrimų neatlikta. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, tukatinibas gali sumažinti reprodukcinio amžiaus moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TUKYSA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vertinant paciento gebėjimą atlikti veiksmus, reikalaujančius nuovokumo, motorinių arba kognityvinių gebėjimų, reikia atsižvelgti į klinikinę paciento būklę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Gydymo metu dažniausiai nustatytos šios 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$): viduriavimas (13 %), padidėjęs ALT aktyvumas (6 %) ir padidėjęs AST aktyvumas (5 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 29 % tukatinibu gydomų pacientų, tarp jų buvo viduriavimas (4 %), vėmimas (3 %) ir pykinimas (2 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti TUKYSA vartojimą, nustatytos 6 % pacientų; dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti vartojimą, buvo viduriavimas (1 %) ir padidėjęs ALT aktyvumas (1 %). Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti TUKYSA dozę, nustatytos 23 % pacientų; dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, buvo viduriavimas (6 %), padidėjęs ALT aktyvumas (5 %) ir padidėjęs AST aktyvumas (4 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje apibendrinami duomenys rodo TUKYSA ekspoziciją 431 pacientui, sergančiam vietiskai išplitusiu neoperuotinu arba metastazavusiu HER2 teigiamu krūties vėžiu, kuris buvo gydomas TUKYSA deriniu su trastuzumabu ir kapecitabinu dviejų tyrimų (HER2CLIMB ir ONT-380-005) metu (žr. 5.1 skyrių). TUKYSA ekspozicijos trukmės mediana šių dviejų tyrimų metu buvo 7,4 mėnesio (intervalas, nuo $<0,1$ iki 43,6).

Gydymo metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos šiame skyriuje išvardytos pagal dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $<1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $<1/1\,000$); labai retas ($<1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1	Labai dažnas	Kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, stomatitas ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas ²
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje ³ , sumažėjęs svoris

1. Stomatitas – tai stomatitas, burnaryklės skausmas, burnos opėjimas, burnos skausmas, lūpų opėjimas, glosodinija, pūslelės ant liežuvio, pūslelės ant lūpų, burnos disestezija, liežuvio opėjimas, aftinė opa

2. Išbėrimas – tai makulopapulinis išbėrimas, išbėrimas, akneforminis dermatitas, eritema, makulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas, erimatozinis išbėrimas, odos lupimasis, dilgėlinė, alerginis dermatitas, delninė eritema, padinė eritema ir toksinis poveikis odai
3. Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje – taip pat hiperbilirubinemija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Padidėjęs ALT, AST aktyvumas arba padidėjusi bilirubino koncentracija

Tyrimo HER2CLIMB metu padidėjęs ALT, AST aktyvumas arba padidėjusi bilirubino koncentracija nustatyta 41 % pacientų, gydytų tukatinibu deriniu su trastuzumabu ir kapecitabinu. 3 ir didesnio laipsnio reiškiniai nustatyti 9 % pacientų. Dėl padidėjusio ALT, AST aktyvumo arba padidėjusios bilirubino koncentracijos reikėjo sumažinti dozę 9 % pacientų, reikėjo nutraukti gydymą 1,5 % pacientų. Laiko iki bet kurio laipsnio ALT, AST aktyvumo arba bilirubino koncentracijos padidėjimo mediana buvo 37 dienos; 84 % reiškinių išnyko, laiko iki išnykimo mediana buvo 22 dienos. Reikia apsvarstyti, ar nereikia stebėti ir koreguoti dozę (įskaitant vartojimo nutraukimą) (žr. 4.4 skyrių).

Viduriavimas

Tyrimo HER2CLIMB metu viduriavimas nustatytas 82 % pacientų, gydytų tukatinibu kartu su trastuzumabu ir kapecitabinu. 3 ir didesnio laipsnio viduriavimo reiškiniai nustatyti 13 % pacientų. Du pacientai, kuriems pasireiškė 4 laipsnio viduriavimas, po to mirė, viduriavimas paskatino mirtį. Dėl viduriavimo reikėjo sumažinti dozę 6 % pacientų, reikėjo nutraukti gydymą 1 % pacientų. Laiko iki bet kurio laipsnio viduriavimo pasireiškimo mediana buvo 12 dienų; 81 % viduriavimo reiškinių išnyko, laiko iki išnykimo mediana buvo 8 dienos. Profilaktiškai vartoti vaistinių preparatų nuo viduriavimo nereikėjo. Vaistiniai preparatai nuo viduriavimo buvo vartojami mažiau nei pusę gydymo ciklą, kai buvo nustatyti viduriavimo reiškiniai. Vaistinių preparatų nuo viduriavimo vartojimo trukmės mediana buvo 3 dienos per vieną ciklą (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjusi kreatinino koncentracija be inkstų funkcijos sutrikimo

Tukatinibu gydomiems pacientams nustatyta padidėjusi kreatinino koncentracija serume dėl kreatinino pernašos inkstų kanalėliuose slopinimo, neveikiant glomerulų funkcijos. Klinikinių tyrimų metu kreatinino koncentracija serume padidėjo (vidutiniškai padidėjo 30 %) per pirmąjį gydymo tukatinibu ciklą, liko padidėjusi, bet stabili viso gydymo metu ir normalizavosi nutraukus gydymą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Tyrimo HER2CLIMB metu 82 pacientams, kurie buvo gydomi tukatinibu, buvo ≥ 65 metų, 8 iš šių pacientų buvo ≥ 75 metų. Pacientams, kuriems buvo ≥ 65 metų, sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 34 %, palyginti su 28 % pacientams, kuriems buvo < 65 metų. Pacientų, kuriems buvo ≥ 75 metų, buvo per mažai, kad būtų galima įvertinti saugumo skirtumus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio nėra, hemodializės nauda gydant tukatinibo perdozavimą nežinoma. Perdozavimo atveju reikia sustabdyti gydymą tukatinibu ir taikyti bendras palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EH03.

Veikimo mechanizmas

Tukatinibas yra grįžtamo poveikio, stiprus ir selektyvus HER2 tirozinkinazės inhibitorius. Signalų perdavimo ląstelių lygyje tyrimai parodė, kad tukatinibas yra >1 000 kartų labiau selektyvus HER2 atžvilgiu, palyginti su epidermio augimo faktoriaus receptoriais. *In vitro* tukatinibas slopina HER2 ir HER3 fosforilinimą, dėl to slopinama žemiau esanti ląstelių signalų sistema ir ląstelių proliferacija bei skatinama nuo HER2 priklausomų naviko ląstelių žūtis. *In vivo* tukatinibas slopina nuo HER2 priklausomų navikų augimą; nustatyta, kad tukatinibo ir trastuzumabo derinys didino priešvėžinį aktyvumą *in vitro* bei *in vivo*, palyginti su bet kurio iš šių vaistinių preparatų vartojimu atskirai.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Atliekant TQT tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, daugkartinės tukatinibo 300 mg du kartus per parą dozės neturėjo poveikio QTc intervalui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tukatinibo derinio su trastuzumabu ir kapecitabinu veiksmingumas buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, aktyvaus lyginamojo vaistinio preparato, tarptautinį tyrimą (HER2CLIMB). Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo vietiskai išplitusiu neoperuočinu arba metastazavusiu HER2 teigiamu krūties vėžiu, su smegenų metastazėmis arba be jų, kuriems buvo taikomas ankstesnis gydymas trastuzumabu, pertuzumabu ir trastuzumabu emtansinu (T-DM1) atskirai arba kartu, taikant neoadjuvantinį gydymą, adjuvantinį gydymą arba esant metastazėms. Centrinės laboratorijos analizė patvirtino per didelę HER2 raišką arba amplifikaciją.

Pacientai su smegenų metastazėmis, įskaitant pacientus su negydomais arba progresuojančiais pažeidimais, buvo tinkami įtraukti į tyrimą, jeigu jie buvo neurologiškai stabilūs ir jiems nebuvo reikalingas nedelsiamas smegenų švitinimas arba operacija. Pacientams, kuriems buvo reikalinga nedelsiama vietinė intervencija, galėjo būti taikomas vietinis gydymas ir po to jie galėjo būti įtraukti į tyrimą. Tyrime dalyvavo pacientai su negydomomis smegenų metastazėmis ir pacientai su gydomomis smegenų metastazėmis, kurios buvo stabilios arba progresuojančios nuo paskutinio smegenų švitinimo arba operacijos. Pacientai į tyrimą įtraukti nebuvo, jeigu jie buvo gydomi sisteminiais kortikosteroidais (iš viso ≥ 2 mg deksametazono arba ekvivalento per parą) CNS metastazių simptomams kontroliuoti, likus <28 dienoms iki pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo. Į tyrimą taip pat nebuvo įtraukti pacientai, sergantys leptomeningine liga. Pacientai, kurie anksčiau buvo gydomi HER2 tirozinkinazės inhibitoriais, įtraukti nebuvo, išskyrus pacientus, kurie buvo gydomi lapatinibu ≤ 21 dieną ir kurių gydymas buvo nutrauktas ne dėl ligos progresavimo arba sunkaus toksinio poveikio, o dėl kitų priežasčių. Pacientams, sergantiems hormonų receptorių turinčiais navikais, nebuvo leidžiama taikyti endokrininės terapijos kaip gretutinio gydymo, išskyrus gydymą gonadotropiną atpalaiduojančių hormonų agonistais, vartojamais kiaušidžių slopinimui moterims premenopauzės laikotarpiu.

Iš viso 612 pacientų buvo atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 atrinkta vartoti tukatinibo derinį su trastuzumabu ir kapecitabinu (N = 410) arba placebo derinį su trastuzumabu ir kapecitabinu (N = 202). Atsitiktinis tiriamųjų grupių sudarymas buvo stratifikuojamas pagal smegenų metastazių buvimą tuo metu arba anksčiau (taip vs. ne), paciento bendros būklės rodiklį pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) vertinimo skalę (0 vs. 1) ir regioną (JAV, Kanada arba kitos šalys).

Pacientų grupėse pacientų demografiniai duomenys buvo panašūs. Amžiaus mediana buvo 54 metai (intervalas, nuo 25 iki 82); 116 (19 %) pacientų buvo 65 metų arba vyresni. 444 pacientai buvo baltodžiai (73 %), 607 buvo moterys (99 %). 314 pacientų (51 %) bendros būklės rodiklis pagal ECOG skalę buvo 1, 298 pacientų (49 %) bendros būklės rodiklis pagal ECOG skalę buvo 0. Šešiasdešimt procentų pacientų sirgo estrogenų ir (arba) progesterono receptorių teigiama liga. Keturiasdešimt aštuoniems procentams pacientų tuo metu arba anksčiau buvo smegenų metastazių; 23 % iš jų buvo negydomų smegenų metastazių, 40 % buvo gydomų, bet stabilių smegenų metastazių, 37 % buvo gydomų, bet rentgenografija nustatytų progresuojančių smegenų metastazių. Taip pat 49 % pacientų buvo plaučių metastazių, 35 % buvo kepenų metastazių ir 14 % buvo odos metastazių. Pacientams taikytų ankstesnių sisteminio gydymo eilių mediana buvo 4 (intervalas, nuo 2 iki 17), esant metastazių taikytų ankstesnių sisteminio gydymo eilių mediana buvo 3 (intervalas, nuo 1 iki 14). Visiems pacientams buvo taikomas ankstesnis trastuzumabu paremtas gydymas ir gydymas trastuzumabu emtansinu; visiems pacientams, išskyrus du, buvo taikomas ankstesnis pertuzumabu paremtas gydymas.

Tukatinibas arba placebo, 300 mg per burną du kartus per parą, buvo vartojamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Trastuzumabas buvo leidžiamas į veną įsotinamąja 8 mg/kg doze 1-ąją 1-ojo ciklo dieną, po to buvo vartojama palaikomoji 6 mg/kg dozė kiekvieno tolesnio 21 dienos ciklo 1-ąją dieną. Kitas trastuzumabo dozavimo variantas buvo fiksuota 600 mg dozė, leidžiama po oda kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją dieną. Kapecitabinas, 1 000 mg/m² per burną du kartus per parą, buvo vartojamas kiekvieno 21 dienos ciklo 1-14-ąją dienomis.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal koduotą nepriklausomą centralizuotą įvertinimą (angl. *blinded independent central review*, BICR) pirmiesiems 480 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų. Šioje populiacijoje tukatinibo ekspozicijos trukmės mediana buvo 7,3 mėn. (intervalas <0,1; 35,1) tukatinibo + trastuzumabo + kapecitabino grupės pacientams, palyginti su 4,4 mėn. (intervalas <0,1; 24,0) placebo ekspozicijos trukmės mediana placebo + trastuzumabo + kapecitabino grupės pacientams. Nustatyti panašūs trastuzumabo ir kapecitabino ekspozicijos skirtumai.

Papildomos vertinamosios baigtys buvo vertinamos visiems atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams (N = 612), tarp jų buvo bendras išgyvenamumas (BI), IBLP pacientams, kuriems anksčiau arba tuo metu buvo smegenų metastazių (IBLP_{SmegMetast}), ir patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD).

Pagrindinių ir papildomų vertinamųjų baigčių rezultatai pirmiau nurodytuose pogrupiuose buvo panašūs: hormonų receptorių būklė, smegenų metastazių buvimas tuo metu arba anksčiau, rodiklis pagal ECOG skalę ir regionas. Tyrėjo nustatytas IBLP atitiko nustatytą pagal BICR.

Pirminės analizės metu gauti veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje ir 1 bei 2 pav.

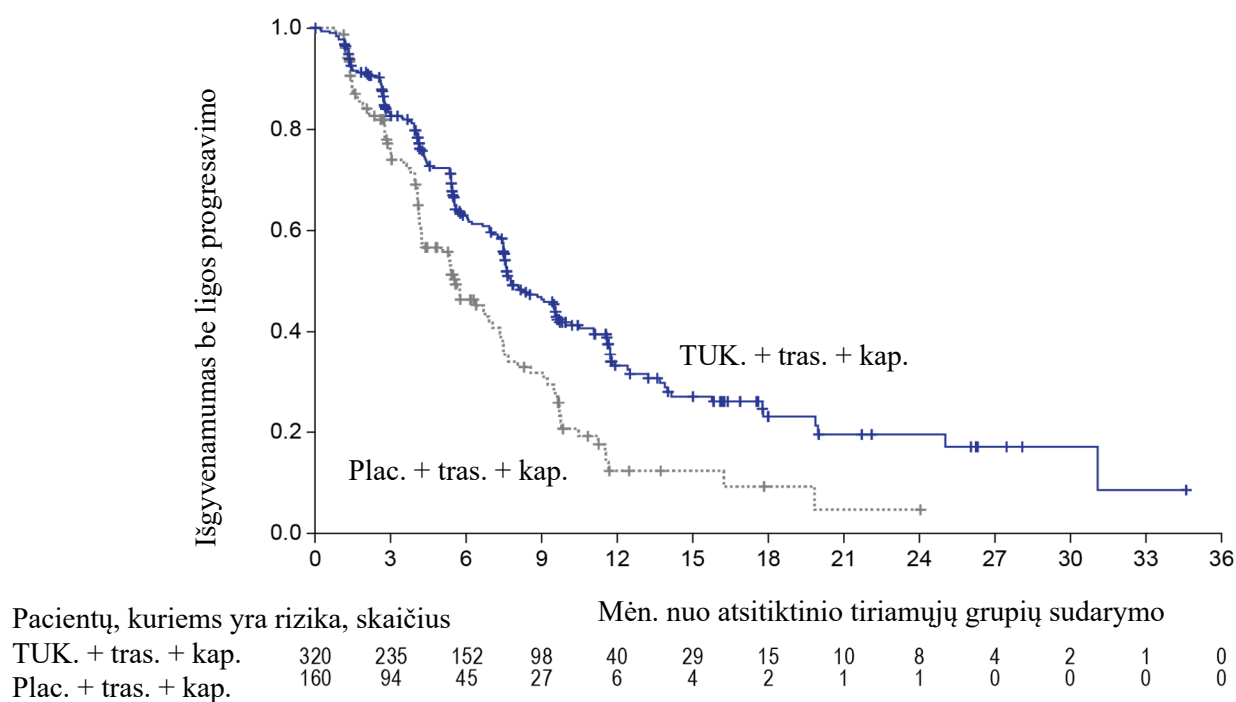
5 lentelė. Tyrimo HER2CLIMB (pirminės analizės) veiksmingumo rezultatai

	Tukatinibas + trastuzumabas + kapecitabinas	Placebas + trastuzumabas + kapecitabinas
IBLP¹	N = 320	N = 160
Reiškinių skaičius (%)	178 (56)	97 (61)
Santykinė rizika (95 % PI) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
P vertė ³	<0,00001	
Mediana (mėn.) (95 % PI)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
BI	N = 410	N = 202
Mirčių skaičius, n (%)	130 (32)	85 (42)
Santykinė rizika (95 % PI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
P vertė ³	0,00480	
BI mediana, mėn. (95 % PI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
IBPL^{SmegMetast}⁴	N = 198	N = 93
Reiškinių skaičius (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Santykinė rizika (95 % PI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P vertė ³	<0,00001	
Mediana (mėn.) (95 % PI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Patvirtintas išmatuojama liga sergančių pacientų OAD	N = 340	N = 171
OAD (95 % PI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P vertė ⁶	0,00008	
VA (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
DA (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
AT		
AT mediana mėnesiai (95 % PI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

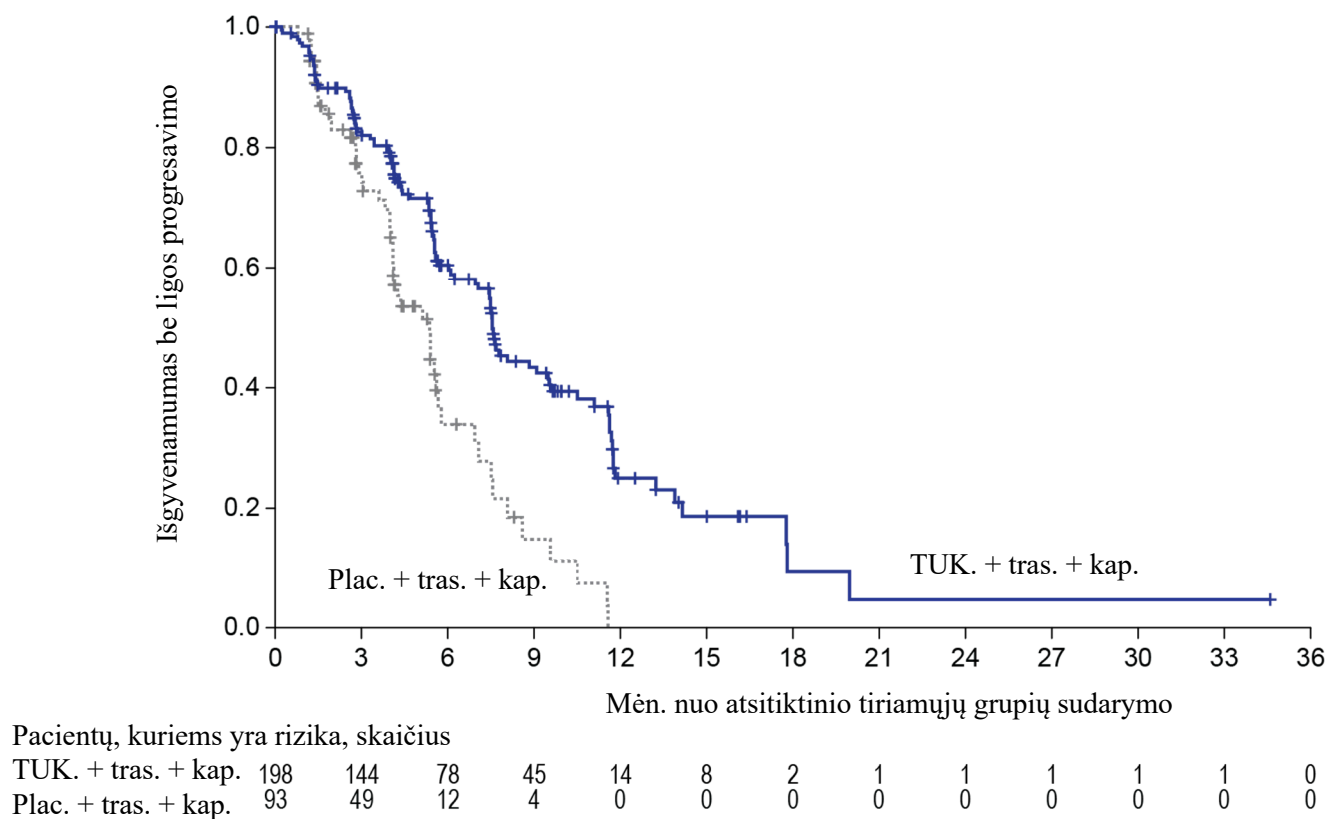
BICR (angl. *blinded independent central review*) = koduotas nepriklausomas centralizuotas įvertinimas; PI = pasikliautinis intervalas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; BI = bendras išgyvenamumas; OAD = objektyvaus atsako dažnis; VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas; AT = atsako trukmė.

1. Pirminė IBLP analizė atlikta, įtraukiant pirmuosius 480 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų. IBLP paremta Kaplano-Mejerio analizėmis.
2. Santykinė rizika ir 95 % pasikliautiniai intervalai paremti stratifikuotos Kokso (Cox) proporcingos rizikos regresijos modeliu, įskaitant stratifikacijos faktorius (smegenų metastazių buvimas tuo metu arba anksčiau, rodiklis pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (ECOG) vertinimo skalę ir pasaulio regionas)
3. Dvipusė p vertė paremta kartotinio atsitiktinio tiriamųjų grupių sudarymo procedūra, įskaitant stratifikacijos faktorius
4. Į analizę buvo įtraukti pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu arba anksčiau buvo parenchiminių smegenų metastazių, įskaitant tikslinius ir netikslinius pažeidimus. Nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo tik kietojo smegenų dangalo pažeidimų.
5. Dvipusis 95 % tikslus pasikliautinis intervalas, apskaičiuotas naudojant Clopper-Pearson metodą
6. Cochran-Mantel-Haenszel testas, įskaitant stratifikacijos faktorius (smegenų metastazių buvimas tuo metu arba anksčiau, rodiklis pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (ECOG) vertinimo skalę ir pasaulio regionas)
7. Apskaičiuota naudojant papildomą dvigubos logaritminės (*log-log*) transformacijos metodą

1 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės (pagal BICR)



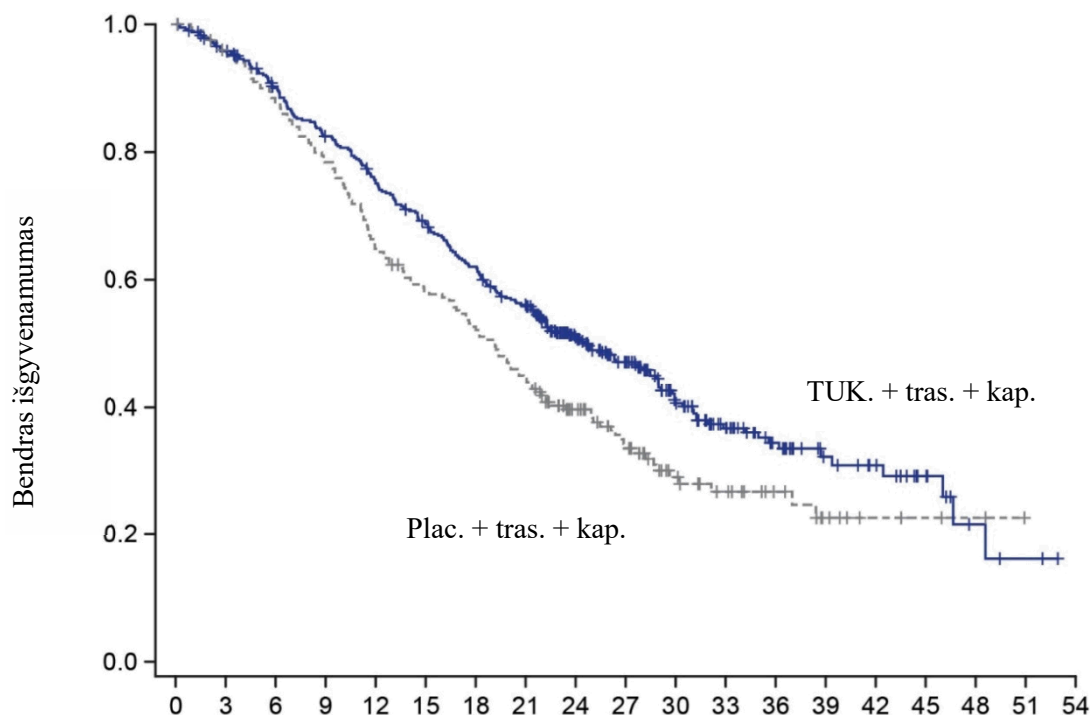
2 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės (pagal BICR) pacientams su smegenų metastazėmis



Kaip numatyta protokole, praėjus maždaug dvejim metams po paskutinio atsitiktinės atrankos būdu atrinkto paciento, buvo atlikta galutinė BI analizė, remiantis 370 reiškinių, kurie atitiko 29,6 mėnesio

stebėjimo medianą. Tukatinibą + trastuzumabą + kapecitabiną vartojusių pacientų BI mediana buvo 24,7 mėnesio (95 % PI: 21,6, 28,9), palyginti su 19,2 mėnesio (95 % PI: 16,4, 21,4) BI mediana placebo + trastuzumabą + kapecitabiną vartojusių pacientų grupėje (santykinė rizika (SR) = 0,725; 95 % PI: 0,585, 0,898). Galutinė BI analizė pateikta 3 pav.

3 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo kreivės (galutinė analizė)



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius	Mėn. nuo atsitiktinio tiriamųjų grupių sudarymo															
TUK. + tras. + kap.	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11
Plac. + tras. + kap.	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti TUKYSA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis piktybinių krūties navikų indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tukatinibo ekspozicija plazmoje (AUC_{inf} ir C_{max}) parodė dozei proporcingą didėjimą geriant nuo 50 iki 300 mg dozes (nuo 0,17 iki 1 karto didesnes už rekomenduojamą dozę). Vartojus 300 mg tukatinibo du kartus per parą 14 dienų, tukatinibo kaupimasis buvo 1,7 karto didesnis pagal AUC ir 1,5 karto didesnis pagal C_{max} . Laikas iki nuostoviosios būsenos buvo maždaug 4 dienos.

Absorbcija

Išgėrus vieną 300 mg tukatinibo dozę, laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje mediana buvo maždaug 2,0 val. (intervalas nuo 1,0 iki 4,0 val.).

Maisto poveikis

11 tiriamųjų pavartojus vieną tukatinibo dozę po riebaus valgio (maždaug 58 % riebalų, 26 % angliavandenių ir 16 % baltymų), vidutinė AUC_{inf} padidėjo 1,5 karto, T_{max} pakito nuo 1,5 val. iki 4,0 val., C_{max} nepakito. Maisto poveikis tukatinibo farmakokinetikai nebuvo kliniškai reikšmingas, todėl tukatinibą galima vartoti valgius ir nevalgius.

Pasiskirstymas

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vieną 300 mg dozę, tariamasis tukatinibo pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1 670 l. Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, junginasis su plazmos baltymais buvo 97,1 %.

Biotransformacija

Tukatinibas daugiausiai metabolizuojamas veikiant CYP2C8, mažiau – CYP3A ir aldehido oksidazei.

In vitro vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Tukatinibas yra CYP2C8 ir CYP3A substratas.

Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, tukatinibas yra grįžtamas CYP2C8 ir CYP3A inhibitorius bei nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius.

Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, tukatinibas gali nežymiai slopinti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir UGT1A1.

Tukatinibas yra P-gp ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (AKVB) substratas. Tukatinibas nėra OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K ir BSEP substratas.

Tukatinibas slopina MATE1/MATE2-K sąlygojamą metformino pernašą ir OCT2/MATE1 sąlygojamą kreatinino pernašą. Tukatinibo klinikinių tyrimų metu nustatytą kreatinino koncentracijos serume padidėjimą sukelia kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimas, veikiant OCT2 ir MATE1.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną 300 mg dozę, pašalinant tukatinibą iš plazmos, vidutinė pusinė geometrinė eliminacija buvo maždaug 8,5 val., tariamasis klirensas buvo 148 l/h.

Šalinimas

Tukatinibas daugiausiai šalinamas per kepenis ir tulžies pūslę, šiek tiek jo pašalina inkstai. Išgėrus vieną 300 mg ¹⁴C-tukatinibo dozę, maždaug 85,8 % visos radioaktyviu izotopu žymėtos dozės buvo pašalinta su išmatomis (15,9 % vartotos dozės pašalinta nepakitusio tukatinibo pavidalu), 4,1 % – su šlapimu, per 312 valandų po dozės vartojimo iš viso bendrai buvo pašalinta 89,9 %. Plazmoje maždaug 75,6 % radioaktyvumo plazmoje nepakito, 19 % buvo priskiriama identifikuotiems metabolitams ir maždaug 5 % nepriskirta.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize pagal demografinius duomenis, amžius (<65 metų (N = 211); ≥65 metų (N = 27)), albumino koncentracija (25,0-52,0 g/l), kreatinino klirensas (KLkr 60-89 ml/min. (N = 89); KLkr 30-59 ml/min. (N = 5)), kūno svoris (40,7-138,0 kg) ir rasė (baltaodžiai (N = 168), juodaodžiai (N = 53) arba azijiečiai (N = 10)) neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio tukatinibo ekspozicijai. Duomenų apie tiriamuosius, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tukatinibo farmakokinetika specialiu sutrikusios inkstų funkcijos tyrimu neiširta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh* skalę) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* skalę) kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio tukatinibo ekspozicijai. Tukatinibo AUC_{inf} padidėjo 1,6 karto tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali. Duomenų apie krūties vėžiu sergančius pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tukatinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Standartinė genotoksiškumo tyrimų grupė tukatinibo klastogeniškumo arba mutageniškumo neparodė.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu, du kartus per parą duodant ≥ 6 mg/kg per parą dozes, sukeliančias ekspoziciją, atitinkančią 0,09 ekspozicijos žmogui vartojant rekomenduojamą dozę pagal AUC_{0-12} , nustatytas geltonkūnių kiekio / geltonkūnio cistos sumažėjimas, padidėjęs kiaušidžių intersticinių ląstelių kiekis, gimdos atrofija ir makšties mucifikacija. Histologinio poveikio krabaėdžių makakų patinų arba patelių dauginimosi organams arba žiurkių patinų dauginimosi organams nenustatyta, duodant dozes, sukeliančias ekspoziciją, iki 8 kartų (makakoms) arba 13 kartų (žiurkėms) viršijančią ekspoziciją žmogui vartojant rekomenduojamą dozę pagal AUC_{0-12} .

Atlikti poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai su triušiais ir žiurkėmis. Vaikingoms triušių patelėms duodant ≥ 90 mg/kg paros dozę, sukeliančią ekspoziciją patelėms, maždaug atitinkančią ekspoziciją žmogui vartojant rekomenduojamą dozę pagal AUC, nustatyta padidėjusi rezorbcija, sumažėjusi gyvų vaisių procentinė dalis ir skeleto, vidaus organų bei išorinės formavimosi ydos. Vaikingoms žiurkių patelėms duodant ≥ 90 mg/kg paros dozes, nustatytas sumažėjęs vaikingų patelių kūno svoris ir kūno svorio prieaugis. Duodant ≥ 120 mg/kg paros dozę, sukeliančią ekspoziciją patelėms, maždaug 6 kartus didesnę už ekspoziciją žmogui vartojant rekomenduojamą dozę pagal AUC, vaisiui nustatytas kūno svorio sumažėjimas ir uždelsta osifikacija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kopovidonas (E1208)

Krospovidonas (E1202)

Natrio chloridas

Kalio chloridas (E508)

Natrio-vandenilio karbonatas (E500)

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 4000 (E1521)

Talkas (E553b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

oPA/Al/PVC lizdinė plokštelė, užsandarinta aliuminio folija.

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje dėžutėje yra 88 plėvele dengtos tabletės (11 lizdinių plokštelių, kiekvienoje yra 8 tabletės).

TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje dėžutėje yra 84 plėvele dengtos tabletės (21 lizdinė plokštelė, kiekvienoje yra 4 tabletės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės: EU/1/20/1526/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2021 m. vasario 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

arba

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės
tukatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg tukatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio ir kalio. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

88 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1526/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

TUKYSA 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TUKYSA 50 mg tabletės
tukatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (kaip registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės
tukatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg tukatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio ir kalio. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1526/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

TUKYSA 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TUKYSA 150 mg tabletės
tukatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (kaip registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės tukatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TUKYSA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TUKYSA
3. Kaip vartoti TUKYSA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TUKYSA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TUKYSA ir kam jis vartojamas

Kas yra TUKYSA

TUKYSA yra vaistas nuo krūties vėžio. Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos tukatinibo, jis priklauso grupei vaistų, vadinamų proteinkinazės inhibitoriais, kurie organizme neleidžia augti kai kurių tipų vėžio ląstelėms.

Kam TUKYSA vartojamas

TUKYSA vartojamas suaugusiems, sergantiems krūties vėžiu, kuris:

- turi receptorių (taikinį) vėžinėse ląstelėse, vadinamą žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriumi 2 (HER2 teigiamas krūties vėžys);
- yra išplitęs už pradinio naviko arba į kitus organus, pvz., smegenis, arba jo negalima pašalinti operacija;
- prieš tai buvo gydomas tam tikrais kitais vaistais nuo krūties vėžio.

TUKYSA vartojamas su dviem kitais vaistais nuo vėžio, **trastuzumabu** ir **kapecitabinu**. Yra atskiri šių vaistų pacientui skirti informaciniai lapeliai. Apie juos **klauskite gydytojo**.

Kaip veikia TUKYSA

TUKYSA blokuoja HER2 receptorių vėžinėse ląstelėse. HER2 sukuria signalus, kurie gali padėti vėžiui augti, jį blokuojant galima sulėtinti arba sustabdyti vėžinių ląstelių augimą arba galima jas apskritai nužudyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant TUKYSA

TUKYSA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tukatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

- Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti TUKYSA, jeigu Jūsų kepenų funkcija sutrikusi. Gydomo metu gydytojas atliks tyrimus, kad patikrintų, ar Jūsų kepenys veikia tinkamai.
- TUKYSA gali sukelti sunkų viduriavimą. Pasitarkite su gydytoju, vos tik pastebėsite pirmąjį viduriavimo (kai tuštinamasi skystomis išmatomis) požymį arba jeigu viduriavimas kartu su pykinimu ir (arba) vėmimu užsitęsia.
- Vartojant nėštumo metu, TUKYSA gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti TUKYSA, jeigu manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ toliau.

Vaikams ir paaugliams

TUKYSA negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams. TUKYSA saugumas ir veiksmingumas šiai amžiaus grupei neiširti.

Kiti vaistai ir TUKYSA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti TUKYSA poveikį arba TUKYSA gali keisti jų poveikį. Tarp šių vaistų yra kai kurie šių grupių vaistai:

- jonažolės vaistinis preparatas– žolinis vaistinis preparatas, vartojamas depresijai gydyti;
- itraconazolas, ketokonazolas, vorikonazolas, pozakonazolas – vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti;
- rifampicinas – vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti;
- darunaviras, sakvinaviras, tipranaviras – vartojami ŽIV gydyti;
- fenitoinas, karbamazepinas – vartojami epilepsijai arba skausmingai veido būklei, vadinamai trišakio nervo uždegimu, gydyti arba sunkiam nuotaikos sutrikimui kontroliuoti, kai kiti vaistai neveikia;
- buspironas – vartojamas tam tikriems psichikos sutrikimams gydyti;
- sirolimuzas, takrolimuzas – vartojami organizmo imuniniam atsakui po transplantacijos kontroliuoti;
- digoksinas – vartojamas širdies sutrikimams gydyti;
- lomitapidas, lovastatinas – vartojami nenormaliam cholesterolio kiekiui gydyti;
- alfentanilis – vartojamas skausmui malšinti;
- avanafilis, vardenafilis – vartojami erekcijos disfunkcijai gydyti;
- darifenacinas – vartojamas šlapimo nelaikymui gydyti;
- midazolamas, triazolamas – vartojami traukuliams, nerimo sutrikimams, panikai, susijaudinimui ir nemigai gydyti;
- repaglinidas – vartojamas 2 tipo diabetui gydyti;
- ebastinas – antihistamininis vaistas, vartojamas sezoniniam ir lėtiniam alerginiam rinitui bei rinokonjunktyvitui gydyti;
- everolimuzas, ibrutinibas – vartojamas tam tikrų tipų vėžiui gydyti;
- naloksegolas – vartojamas vidurių užkietėjimui gydyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vartojant nėštumo metu, TUKYSA gali turėti kenksmingą poveikį negimusiam kūdikiui. Prieš Jums pradėdant vartoti TUKYSA, gydytojas atliks Jums nėštumo testą.

- Jeigu esate **nėščia**, manote, kad **galbūt esate nėščia** arba **planuojate pastoti**, tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju**. Gydytojas palygins galimą naudą Jums ir riziką negimusiam kūdikiui.
- **Naudokite patikimą kontracepcijos metodą**, kad nepastotumėte, kol vartojate TUKYSA ir paskui bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo.
- **Jeigu esate vyras ir turite partnerę, kuri gali pastoti, naudokite patikimą kontracepcijos metodą**, kad ji nepastotų, kol vartojate TUKYSA ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo.
- Jeigu **pastojote** gydymo TUKYSA metu, **apie tai pasakykite gydytojui**. Gydytojas įvertins galimą tolesnio šio vaisto vartojimo naudą Jums ir riziką negimusiam kūdikiui.

Nežinoma, ar TUKYSA išsiskiria į motinos pieną.

- Jeigu **žindote kūdikį** arba **planuojate žindyti kūdikį**, tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju**. Negalima žindyti kūdikio gydymo TUKYSA metu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo. Pasitarkite su gydytoju, kaip geriausia maitinti kūdikį gydymo metu.

Jeigu kiltų klausimų, prieš vartodama TUKYSA, **pasitarkite su gydytoju arba vaistininku**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad TUKYSA veiktų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Tačiau Jūs turite nuspręsti, ar galite vairuoti automobilį arba užsiimti kita veikla, reikalaujančia didesnio susikaupimo.

TUKYSA sudėtyje yra natrio ir kalio

Kiekvienoje šio vaisto 300 mg dozėje yra 55,3 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,75 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Šio vaisto 300 mg dozėje yra 60,6 mg kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti TUKYSA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg (dvi 150 mg tabletės), vartojama per burną du kartus per parą.

Gydytojas gali keisti Jūsų TUKYSA dozę, jeigu pasireikš tam tikras šalutinis poveikis. Kad galėtumėte vartoti mažesnę dozę, gydytojas gali skirti 50 mg tabletes.

Vartojimo metodas

TUKYSA galima vartoti valgius arba tarp valgių.

- Prarykite tabletes sveikas, vieną po kitos.
- Kiekvieną dozę vartokite maždaug kas 12 valandų kasdien tuo pat metu.
- Tabletes nekramtykite ir netraiškykite.
- Jeigu pavartoję TUKYSA vėmėte, papildomos dozės nevartokite, vartokite kitą dozę pagal grafiką.

Ką daryti pavartojus per didelę TUKYSA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jei įmanoma, parodykite jiems vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti TUKYSA

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Tiesiog vartokite kitą dozę pagal vaisto vartojimo grafiką.

Nustojus vartoti TUKYSA

Gydymas TUKYSA yra ilgalaikis ir vaistą turite vartoti nepertraukiamai. **Nenustokite vartoti TUKYSA**, nepasitarę su gydytoju.

Kol vartojate TUKYSA

- Priklausomai nuo Jums pasireiškiančio šalutinio poveikio, gydytojas gali rekomenduoti sumažinti dozę arba laikinai sustabdyti gydymą.
- Gydymo TUKYSA metu gydytojas taip pat atliks Jūsų kepenų funkcijos tyrimus.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodytas poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- pykinimo pojūtis (pykinimas);
- norėjimas vemti (vėmimas);
- žaizdelės burnoje, burnos uždegimas, opos burnoje;
- kepenų funkcijos sutrikimas, kuris gali sukelti niežėjimą, pageltusias akis ir odą, tamsų šlapimą ir skausmą arba diskomfortą viršutinėje pilvo dalyje;
- išbėrimas;
- sąnarių skausmas;
- svorio kritimas;
- kraujavimas iš nosies.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, **kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti TUKYSA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TUKYSA sudėtis

Veiklioji medžiaga yra tukatinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg arba 150 mg tukatinibo.

Pagalbinės medžiagos yra

- tabletės šerdis: kopovidonas, krosopovidonas, natrio chloridas, kalio chloridas, natrio-vandenilio karbonatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė (žr. 2 skyrių „TUKYSA sudėtyje yra natrio ir kalio“);
- plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas, makrogolis, talkas, geltonasis geležies oksidas.

TUKYSA išvaizda ir kiekis pakuotėje

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra apvalios, geltonos ir su įspaustu užrašu „TUC“ vienoje pusėje ir „50“ kitoje pusėje.

TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra ovalios, geltonos ir su įspaustu užrašu „TUC“ vienoje pusėje ir „150“ kitoje pusėje.

TUKYSA tiekiamas aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse. Kiekvienoje pakuotėje yra:

TUKYSA 50 mg plėvele dengtos tabletės

- 88 tabletės (11 lizdinių plokštelių, kuriose yra po 8 tabletes).

TUKYSA 150 mg plėvele dengtos tabletės

- 84 tabletės (21 lizdinė plokštelė, kuriose yra po 4 tabletes).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 87 71 500

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.