

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TUKYSA 50 mg apvalkotās tabletes
TUKYSA 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

TUKYSA 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg tukatiniba (*tucatinibum*).

TUKYSA 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg tukatiniba (*tucatinibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 150 mg apvalkotā tablete satur 27,64 mg nātrija un 30,29 mg kālija.
300 mg TUKYSA deva satur 55,3 mg nātrija un 60,6 mg kālija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

TUKYSA 50 mg apvalkotās tabletes.

Apaļa, dzeltena apvalkotā tablete, kuras vienā pusē iespiests „TUC”, bet otrā pusē — „50”. 50 mg tabletes diametrs ir aptuveni 8 mm.

TUKYSA 150 mg apvalkotās tabletes

Ovālas formas, dzeltena apvalkotā tablete, kuras vienā pusē iespiests „TUC”, bet otrā pusē — „150”. 150 mg tabletes garums ir aptuveni 17 mm un platums — aptuveni 7 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

TUKYSA ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu un kapecitabīnu lokāli progresējoša vai metastātiska HER2 pozitīva krūts vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz 2 ārstēšanas shēmas ar anti-HER2 līdzekļiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar TUKYSA jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 300 mg tukatiniba (divas 150 mg tabletes), ko lieto nepārtraukti divas reizes dienā

kombinācijā ar trastuzumabu un kapecitabīnu, 1. tabulā norādītās devās. Papildu informāciju par vienlaicīgi lietoto trastuzumabu un kapecitabīnu skatīt attiecīgajos zāļu aprakstos (ZA). Ārstēšanas shēmā ietilpstošās zāles var lietot jebkādā secībā.

1. tabula. Ieteicamās devas

Ārstēšana	Deva	Ārstēšanas dienas	Lietošanas laiks attiecībā pret ēdienreizēm
Tukatinibs	300 mg iekšķīgi divas reizes dienā	Nepārtraukti	Neatkarīgi no ēdienreizes
Kapecitabīns	1 000 mg/m ² iekšķīgi divas reizes dienā	Katra 21 dienu perioda no 1. līdz 14. dienai	30 minūšu laikā pēc ēdienreizes
Trastuzumabs			
Intravenoza lietošana			
Pirmā deva	8 mg/kg intravenozi	1. diena	Neattiecas
Turpmākās devas	6 mg/kg intravenozi	ik pēc 21 dienas	
VAI			
Subkutāna lietošana	600 mg subkutāni	ik pēc 21 dienas	

Ārstēšanu ar TUKYSA jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž devu, nākamā deva jālieto parastajā ieplānotajā laikā.

Devas pielāgošana

2. un 3. tabulā norādīta ieteicamā tukatiniba devas pielāgošana pacientiem ar nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Informāciju par vienlaicīgi lietota trastuzumaba un kapecitabīna devas pielāgošanu, ja pastāv aizdomas par šo zāļu izraisītu toksicitāti, skatīt attiecīgajos ZA.

2. tabula. Ieteicamā tukatiniba devas samazināšana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Devas līmenis	Tukatiniba deva
Ieteicamā sākuma deva	300 mg divas reizes dienā
Pirmā devas samazināšana	250 mg divas reizes dienā
Otrā devas samazināšana	200 mg divas reizes dienā
Trešā devas samazināšana	150 mg divas reizes dienā ¹

¹ TUKYSA lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc pacientiem, kuri nepanes devu 150 mg iekšķīgi divas reizes dienā.

3. tabula. Ieteicamā tukatinība devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ¹	Tukatinība devas pielāgošana
Caureja	1. un 2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama
	3. pakāpe bez pretcaurejas līdzekļu lietošanas	Uzsākt vai pastiprināt atbilstošu ārstēšanu. Pārtraukt tukatinība lietošanu, līdz blakusparādības smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, pēc tam atsākt tukatinība lietošanu, lietojot to pašu devas līmeni
	3. pakāpe ar pretcaurejas līdzekļu lietošanu	Uzsākt vai pastiprināt atbilstošu ārstēšanu. Pārtraukt tukatinība lietošanu, līdz blakusparādības smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, pēc tam atsākt tukatinība lietošanu, lietojot nākamo mazāko devas līmeni
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt tukatinība lietošanu
Paaugstināta AlAT, AsAT vai kopējā bilirubīna koncentrācija ²	1. pakāpes bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās ($> \text{NAR}$ līdz $1,5 \times \text{NAR}$)	Devas pielāgošana nav nepieciešama
	2. pakāpes bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās ($> 1,5$ līdz $3 \times \text{NAR}$)	Pārtraukt tukatinība lietošanu, līdz blakusparādības smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, pēc tam atsākt tukatinība lietošanu, lietojot to pašu devas līmeni
	3. pakāpes AlAT vai AsAT koncentrācijas paaugstināšanās (>5 līdz $20 \times \text{NAR}$) VAI 3. pakāpes bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās (>3 līdz $10 \times \text{NAR}$)	Pārtraukt tukatinība lietošanu, līdz blakusparādības smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, pēc tam atsākt tukatinība lietošanu, lietojot nākamo mazāko devas līmeni
	4. pakāpes AlAT vai AsAT koncentrācijas paaugstināšanās ($>20 \times \text{NAR}$) VAI 4. pakāpes bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās ($>10 \times \text{NAR}$)	Pilnīgi pārtraukt tukatinība lietošanu
	AlAT vai AsAT koncentrācijas paaugstināšanās $>3 \times \text{NAR}$ UN Bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās $>2 \times \text{NAR}$	Pilnīgi pārtraukt tukatinība lietošanu
Citas nevēlamās blakusparādības	1. un 2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama
	3. pakāpe	Pārtraukt tukatinība lietošanu, līdz blakusparādības smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, pēc tam atsākt tukatinība lietošanu, lietojot nākamo mazāko devas līmeni
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt tukatinība lietošanu

1 Pakāpju klasifikācijai par pamatu izmantoti Nacionālā Vēža institūta vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji, versija 4.03.

2 Saīsinājumi: NAR = normas augšējā robeža, ALAT = alanīna aminotransferāze, AsAT = aspartāta aminotransferāze.

Vienlaicīga lietošana ar CYP2C8 inhibitoriem

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgu CYP2C8 inhibitoru, jāsamazina tukatiniba sākuma deva līdz 100 mg iekšķīgi divas reizes dienā. Pēc spēcīga CYP2C8 inhibitora lietošanas pārtraukšanas jānogaida laika periods, kas atbilst 3 eliminācijas pusperiodiem, un jāatsāk tukatiniba lietošana, lietojot to pašu devu, ko pirms inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Lietojot vidēji spēcīgus CYP2C8 inhibitorus, rūpīgāk jāuzrauga TUKYSA toksicitāte.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem vecumā ≥ 65 gadiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tukatiniba lietošana nav pētīta pacientiem, kas vecāki par 80 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicama samazināta sākuma deva 200 mg iekšķīgi divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

TUKYSA drošums un efektivitāte, lietojot pediatriskiem pacientiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

TUKYSA paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, un pirms norīšanas tās nedrīkst sakošļāt, saspiest vai sadalīt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

TUKYSA jālieto aptuveni ik pēc 12 stundām, vienā un tajā pašā dienas laikā katru dienu neatkarīgi no ēdienreizes. TUKYSA var lietot vienlaicīgi ar kapecitabīnu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laboratoriskie izmeklējumi

Paaugstināta ALAT, AsAT un bilirubīna koncentrācija

Tukatiniba lietošanas laikā ziņots par paaugstinātu ALAT, AsAT un kopējā bilirubīna koncentrāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē ALAT, AsAT un bilirubīna koncentrācija ik pēc trīs nedēļām vai atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpes ārstēšana ar tukatinību ir jāpārtrauc, pēc tam jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar tukatinību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstināta kreatinīna koncentrācija bez nieru darbības traucējumiem

Kreatinīna nieru tubulārā transporta inhibīcijas dēļ novēroja kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos

serumā (vidēji par 30 %) bez glomerulārās funkcijas izmaiņām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nieru darbības traucējumu noteikšanai jāapsver citu marķieru, piemēram, asins urīnvielas slāpekļa, cistatīna C vai aprēķinātā GFĀ, izmantošana, kuru aprēķināšanā netiek izmantots kreatinīna rādītājs.

Caureja

Tukatinība lietošanas laikā ziņots par caureju, tai skaitā smagiem gadījumiem, piemēram, dehidratāciju, hipotensiju, akūtiem nieru bojājumiem un nāvi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas caureja, jānozīmē pretcaurejas līdzekļi atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. ≥ 3 . pakāpes caurejas gadījumā uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, pēc tam jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar tukatinību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gadījumā, ja turpinās 2. pakāpes caureja un vienlaikus ir ≥ 2 . pakāpes slikta dūša un/vai vemšana, jāuzsāk tūlītēja medicīniska aprūpe. Atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāveic analīzes, lai izslēgtu infekciozu etioloģiju 3. vai 4. pakāpes caurejas vai komplikāciju jebkādas smaguma pakāpes caurejas gadījumā (dehidratācija, drudzis, neitropēnija).

Embriofetālā toksicitāte

Pamatojoties uz atradni pētījumos ar dzīvniekiem un tukatinība darbības mehānismu, tam vai būt kaitīga ietekme uz augli, ja to lieto grūtniece. Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumos tukatinība lietošana grūtniecēm trušiem organoģenēzes laikā izraisīja augļa anomālijas trušiem, mātītei izmantojot klīniskā praksē ieteicamajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu. Grūtnieces ir jāinformē par iespējamo risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāiesaka ārstēšanas laikā un līdz vismaz 1 nedēļai pēc pēdējās devas lietošanas izmantot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Vīriešu dzimuma pacietiem ar partneri sievieti reproduktīvā vecumā arī jāiesaka ārstēšanas laikā un līdz vismaz 1 nedēļai pēc pēdējās devas lietošanas izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Jutīgi CYP3A substrāti

Tukatinībs ir spēcīgs CYP3A inhibitors. Tādējādi iespējama tukatinība un zāļu, kuru metabolismu nodrošina CYP3A, mijiedarbība, kas var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja tukatinību lieto vienlaicīgi ar citām zālēm, ieteikumus par vienlaicīgu lietošanu ar CYP3A inhibitoriem skatīt šo zāļu ZA. Kad minimālas CYP3A substrāta koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas nevēlamas blakusparādības, jāizvairās no vienlaicīgas tukatinība un CYP3A substrāta lietošanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāsamazina CYP3A substrāta deva atbilstoši norādījumiem vienlaicīgi lietoto zāļu ZA.

P-gp substrāti

Vienlaicīga tukatinība un P-gp substrāta lietošana paaugstināja P-gp substrāta koncentrāciju plazmā, kas, savukārt, var palielināt ar P-gp substrātu saistīto toksicitāti. Ja minimālas P-gp substrāta koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnu vai dzīvībai bīstamu toksicitāti, jāapsver P-gp substrāta (ieskaitot tādu jutīgu zarnu substrātu kā dabigatrāns) devas samazināšana atbilstoši norādījumiem vienlaicīgi lietoto zāļu ZA, un P-gp substrāti ir jālieto piesardzīgi.

Spēcīgi CYP3A/vidēji spēcīgi CYP2C8 induktori

Vienlaicīga tukatinība lietošana ar spēcīgu CYP3A induktoru vai vidēji spēcīgu CYP2C8 induktoru pazemināja tukatinība koncentrāciju, kas, savukārt, var samazināt tukatinība aktivitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgu CYP3A induktoru vai vidēji spēcīgu CYP2C8 induktoru.

Spēcīgi/vidēji spēcīgi CYP2C8 inhibitori

Vienlaicīga tukatinība lietošana ar spēcīgu CYP2C8 inhibitoru paaugstināja tukatinība koncentrāciju, kas, savukārt, var paaugstināt tukatinība toksicitātes risku. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīnisku datu par vidēji spēcīgu CYP2C8 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas ietekmi uz tukatinība

koncentrāciju nav. Lietojot vidēji spēcīgus CYP2C8 inhibitorus, rūpīgāk jāuzrauga tukatiniba toksicitāte.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur 55,3 mg nātrija katrā 300 mg devā. Tas ir līdzvērtīgi 2,75 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 60,6 mg kālija katrā 300 mg devā. Tas jāievēro pacientiem ar samazinātu nieru funkciju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu (diēta ar zemu kālija saturu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tukatiniba metabolismu galvenokārt nodrošina CYP2C8. Tukatinibam metabolizējoties, tas darbojas kā CYP3A inaktivators, un tas inhibē arī metformīna un kreatinīna renālās transportvielas. Tukatinibs ir P-gp substrāts.

Citu zāļu ietekme uz tukatinību

CYP3A/CYP2C8 induktori

Zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā konstatēts, ka vienlaicīga rifampicīna (spēcīgs CYP3A un vidēji spēcīgs CYP2C8 induktors) un vienreizējas 300 mg tukatiniba devas lietošana izraisa tukatiniba koncentrācijas pazemināšanos ($C_{\max}$ 0,6 reizes (90 % TI: 0,5; 0,8) un AUC 0,5 reizes (90 % TI: 0,4; 0,6)). Jāizvairās no vienlaicīgas tukatiniba un spēcīgu CYP3A induktoru vai vidēji spēcīgu CYP2C8 induktoru, piemēram, rifampicīna, fenitoīna, divšķautņu asinszāles vai karbamazepīna, lietošanas, jo tie var samazināt tukatiniba aktivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2C8 inhibitori

Zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā konstatēts, ka vienlaicīga gemfibrozila (spēcīgs CYP2C8 inhibitors) un vienreizējas 300 mg tukatiniba devas lietošana izraisa tukatiniba koncentrācijas paaugstināšanos ($C_{\max}$ 1,6 reizes (90 % TI: 1,5; 1,8) un AUC 3,0 reizes (90 % TI: 2,7; 3,5)). Jāizvairās no vienlaicīgas tukatiniba un spēcīgu CYP2C8 inhibitoru, piemēram, gemfibrozila, lietošanas, jo tie var paaugstināt tukatiniba toksicitātes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A inhibitori

Zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā konstatēts, ka vienlaicīga itrakonazola (spēcīgs CYP3A inhibitors) un vienreizējas 300 mg tukatiniba devas lietošana izraisa tukatiniba koncentrācijas paaugstināšanos ($C_{\max}$ 1,3 reizes (90 % TI: 1,2; 1,4) un AUC 1,3 reizes (90 % TI: 1,3; 1,4)). Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Protonu sūkņa inhibitori

Pamatojoties uz tukatiniba zāļu mijiedarbības klīniskajiem pētījumiem, zāļu mijiedarbību, lietojot tukatiniba un omeprazola (protonu sūkņa inhibitors) kombināciju, nenovēroja. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tukatiniba ietekme uz citām zālēm

CYP3A substrāti

Tukatinibs ir spēcīgs CYP3A inhibitors. Zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā konstatēts, ka vienlaicīga midazolāma (jutīgs CYP3A substrāts) un tukatiniba lietošana izraisa midazolāma koncentrācijas paaugstināšanos ($C_{\max}$ 3,0 reizes (90 % TI: 2,6; 3,4) un AUC 5,7 reizes (90 % TI: 5,0; 6,5)). Vienlaicīga tukatiniba lietošana ar jutīgiem CYP3A substrātiem, piemēram, alfentanilu, avanafilu, bupironu, darifenacīnu, darunavīru, ebastīnu, everolimu, ibrutinību, lomitapīdu, lovastatīnu, midazolāmu, nalokseolu, sahinavīru, simvastatīnu, sirolimu, takrolimu, tipranavīru, triazolāmu un vardenafilu, var palielināt šo zāļu sistēmisko iedarbību, kas, savukārt, var palielināt ar CYP3A substrātu saistīto toksicitāti. Ja minimālas CYP3A substrāta koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnu vai dzīvībai bīstamu toksicitāti, jāizvairās no vienlaicīgas tukatiniba un CYP3A

substrāta lietošanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāsamazina CYP3A substrāta deva atbilstoši norādījumiem vienlaicīgi lietoto zāļu ZA.

P-gp substrāti

Zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā konstatēts, ka vienlaicīga digoksīna (jutīgs P-gp substrāts) un tukatiniba lietošana izraisa digoksīna koncentrācijas paaugstināšanos (C_{max} 2,4 reizes (90 % TI: 1,9; 2,9) un AUC 1,5 reizes (90 % TI: 1,3; 1,7)). Vienlaicīga tukatiniba un P-gp substrāta lietošana var paaugstināt P-gp substrāta koncentrāciju plazmā, kas, savukārt, var palielināt ar P-gp substrātu saistīto toksicitāti. Ja minimālas P-gp substrāta koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnu vai dzīvībai bīstamu toksicitāti, jāapsver P-gp substrāta (ieskaitot tādu jutīgu zāļu substrātu kā dabigatrans) devas samazināšana atbilstoši norādījumiem vienlaicīgi lietoto zāļu ZA, un P-gp substrāti ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2C8 substrāti

Zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā konstatēts, ka vienlaicīga repaglinīda (CYP2C8 substrāts) un tukatiniba lietošana izraisa repaglinīda koncentrācijas paaugstināšanos (C_{max} 1,7 reizes (90 % TI: 1,4; 2,1) un AUC 1,7 reizes (90 % TI: 1,5; 1,9)). Devas pielāgošana nav nepieciešama.

MATE1/2K substrāti

Zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā konstatēts, ka vienlaicīga metformīna (MATE1/2K substrāts) un tukatiniba lietošana izraisa metformīna koncentrācijas paaugstināšanos (C_{max} 1,1 reize (90 % TI: 1,0; 1,2) un AUC 1,4 reizes (90 % TI: 1,2; 1,5)). Tukatinibs samazināja metformīna renālo klīrensu, neietekmējot glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ), nosakot pēc ioheksola klīrensa un cistatīna C koncentrācijas serumā. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP2C9 substrāti

Pamatojoties uz tukatiniba zāļu mijiedarbības klīniskajiem pētījumiem, zāļu mijiedarbība, lietojot tukatiniba un tolbutamīda (jutīgs CYP2C9 substrāts) kombināciju, nav novērota. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pamatojoties uz atradni dzīvniekiem, tukatinibam vai būt kaitīga farmakoloģiska iedarbība, ja to lieto grūtniecības laikā, un/vai tas var kaitīgi ietekmēt augli/jaundzimušo. Sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē, ka nedrīkst pieļaut grūtniecības iestāšanos un ka ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešu dzimuma pacienti ar partneri sievieti reproduktīvā vecumā arī jāinformē, ka ārstēšanas laikā un vismaz līdz 1 nedēļai pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Informāciju par trastuzumaba un kapecitabīna izrakstīšanu lūdzam skatīt arī 4.6. apakšpunktā.

Grūtniecība

Dati par tukatiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). TUKYSA grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar tukatinibu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar tukatinibu sievietēm reproduktīvā vecumā jāveic grūtniecības tests. Ja pacientei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, viņai jāizskaidro iespējama kaitējuma auglim/jaundzimušajam.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tukatinibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar TUKYSA bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc. Bērna barošanu ar krūti var atsākt 1 nedēļu pēc ārstēšanas beigām.

Fertilitāte

Vīriešu vai sieviešu fertilitātes pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz atradni pētījumos ar dzīvniekiem, tukatinibs var nevēlami ietekmēt reproduktīvā vecuma sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TUKYSA neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Novērtējot pacienta spēju veikt uzdevumus, kam nepieciešamas spriešanas, motorās vai kognitīvās spējas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās 3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības ($\geq 5\%$) bija caureja (13 %), paaugstināta ALAT koncentrācija (6 %) un paaugstināta AsAT koncentrācija (5 %). Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 29 % pacientu, kuri ārstēti ar tukatinibu, un tās ietvēra caureju (4 %), vemšanu (3 %) un sliktu dūšu (2 %).

TUKYSA lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ pārtrauca 6 % pacientu; visbiežāk ārstēšanu pārtrauca caurejas (1 %) un paaugstinātas ALAT koncentrācijas dēļ (1 %). TUKYSA devu nevēlamo blakusparādību dēļ samazināja 23 % pacientu; visbiežāk devu samazināja caurejas (6 %), paaugstinātas ALAT koncentrācijas (5 %) un paaugstinātas AsAT koncentrācijas (4 %) dēļ.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā apakšpunktā apkopoti dati par TUKYSA lietošanu 431 pacientam ar lokāli progresējošu neoperējamu vai metastātisku HER2 pozitīvu krūts vēzi, kurš saņēma TUKYSA kombinācijā ar trastuzumabu un kapecitabīnu divos pētījumos — HER2CLIMB un ONT-380-005 (skatīt 5.1. apakšpunktu). TUKYSA lietošanas ilguma mediāna šajos pētījumos bija 7,4 mēneši (diapazons: <0,1; 43,6).

Ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības uzskaitītas šajā apakšpunktā atbilstoši sastopamības biežuma kategorijai. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1000$), ļoti reti ($<1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Asins atklepošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, vemšana, stomatīts ¹
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi ²
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	AsAT koncentrācijas paaugstināšanās, ALAT koncentrācijas paaugstināšanās, bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs ³ , ķermeņa masas samazināšanās

1. Termins „stomatīts” ietver stomatītu, orofaringeālas sāpes, čūlas mutē, sāpes mutē, čūlas uz lūpām, glosodīniju, pūšļus uz mēles, pūšļus uz lūpām, orālu dizestēziju, čūlas uz mēles, aftozas čūlas.
2. Termins „izsitumi” ietver makulopapulozus izsitumus, izsitumus, aknei līdzīgu dermatītu, eritēmu, makulozus izsitumus, papulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, niezošus izsitumus, eritematozus

izsitumus, ādas lobīšanos, nātreni, alerģisku dermatītu, palmāru eritēmu, plantāru eritēmu un ādas toksisku reakciju.

3. Termins „bilirubīna koncentrācijas palielināšanās asinīs” ietver arī hiperbilirubinēmiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta ALAT, AsAT vai bilirubīna koncentrācija

HER2CLIMB pētījumā paaugstināta ALAT, AsAT vai bilirubīna koncentrācija radās 41 % pacientu, kuri lietoja tukatinibu kombinācijā ar trastuzumabu un kapecitabīnu. 3. vai augstākas pakāpes notikumi radās 9 % pacientu. Paaugstinātas ALAT, AsAT vai bilirubīna koncentrācijas dēļ deva bija jāsamazina 9 % pacientu, bet ārstēšana jāpārtrauc — 1,5 % pacientu. Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes ALAT, AsAT vai bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās bija 37 dienas; 84 % notikumu izzuda, un laika mediāna līdz notikuma izzušanai bija 22 dienas. Jāapsver pacientu uzraudzība un devas pielāgošana (tai skaitā ārstēšanas pārtraukšana) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Caureja

HER2CLIMB pētījumā caureja radās 82 % pacientu, kuri lietoja tukatinibu kombinācijā ar trastuzumabu un kapecitabīnu. 3. vai augstākas pakāpes caureja radās 13 % pacientu. Diviem pacientiem, kuriem radās 4. pakāpes caureja, vēlāk bija letāls iznākums, un caureja bija letālā iznākuma veicinošais faktors. Caurejas dēļ deva bija jāsamazina 6 % pacientu, bet ārstēšana jāpārtrauc — 1 % pacientu. Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes caurejai bija 12 dienas; 81 % caurejas gadījumu izzuda, un laika mediāna līdz izzušanai bija 8 dienas. Profilaktiska pretcaurejas līdzekļu lietošana nebija nepieciešama. Pretcaurejas līdzekļus lietoja mazāk nekā pusē no ārstēšanas ciklēm, kuros tika ziņots par caureju. Pretcaurejas līdzekļu lietošanas laika mediāna ciklā bija 3 dienas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināta kreatinīna koncentrācija bez nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar tukatinibu, novēroja kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos serumā bez glomerulārās funkcijas izmaiņām kreatinīna tubulārā renālā transporta inhibīcijas dēļ. Klīniskajos pētījumos kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās serumā (vidēji par 30 %) radās pirmā tukatiniba lietošanas cikla laikā, paaugstināts, bet stabils rādītājs saglabājās ārstēšanas laikā un pēc ārstēšana beigām normalizējās.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

HER2CLIMB pētījumā 82 pacienti, kuri saņēma tukatinibu, bija ≥ 65 gadus veci, 8 no šiem pacientiem bija ≥ 75 gadus veci. Nopietnu nevēlamo blakusparādību sastopamība bija 34 % pacientiem ≥ 65 gadu vecumā salīdzinājumā ar 28 % pacientiem < 65 gadu vecumā. Pacientu skaits ≥ 75 gadu vecuma grupā bija pārāk mazs, lai novērtētu drošuma atšķirības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Speciāla antidota nav, un hemodialīzes lietderība tukatiniba pārdozēšanas ārstēšanā nav zināma. Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc ārstēšana ar tukatinibu un jāuzsāk vispārīga atbalsta terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EH03

Darbības mehānisms

Tukatinibs ar atgriezenisks, spēcīgs un selektīvs HER2 tirozīnkināzes inhibitors. Atbilstoši šūnu signālceļu analīzēm tukatinibs >1000 selektīvāk iedarbojas uz HER2 salīdzinājumā ar epidermālā augšanas faktora receptoru. *In vitro* tukatinibs inhibē HER2 un HER3 fosforilāciju, tādējādi inhibējot lejupejošos šūnu signālceļus un šūnu proliferāciju, kā arī ierosina šūnu ar HER2 ekspresiju bojāeju. *In vivo* tukatinibs inhibē HER2 pozitīvo audzēju augšanu, un tukatiniba un trastuzumaba kombinācijai ir lielāka aktivitāte *in vitro* un *in vivo* nekā atsevišķu zāļu monoterapijai.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

TQT pētījumā veselām personām atkārtotu tukatiniba devu 300 mg lietošana divas reizes dienā neietekmēja QTc intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tukatiniba efektivitāte, lietojot kombinācijā ar trastuzumabu un kapecitabīnu, ir izvērtēta randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, aktīvu salīdzinājuma zāļu starptautiskā pētījumā (HER2CLIMB).

Pētījumā iekļautajiem pacientiem bija lokāli progresējošs neoperējams vai metastātisks HER2 pozitīvs krūts vēzis ar metastāzēm galvas smadzenēs vai bez tām, un viņi iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar trastuzumabu, pertuzumabu un trastuzumaba emtansīnu (T-DM1) monoterapijas veidā vai kombinācijā neoadjuvantas, adjuvantas vai metastātiskas slimības terapijas ietvaros. HER2 hiperekspresija vai amplifikācija tika apstiprināta ar centrālās laboratorijas analīzi.

Pētījumā varēja iekļaut pacientus ar metastāzēm galvas smadzenēs, tai skaitā ar neārstētiem vai progresējošiem bojājumiem, ar noteikumu, ka viņu neiroloģiskais stāvoklis bija stabils un nebija nepieciešama neatliekama galvas smadzeņu apstarošana vai operatīvā terapija. Pacientus, kuriem bija nepieciešama neatliekama iejaukšanās, varēja ārstēt ar lokālu terapiju un vēlāk iekļaut pētījumā.

Pētījumā tika iekļauti gan pacienti ar neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs, gan pacienti ar ārstētām metastāzēm galvas smadzenēs, kuru stāvoklis bija vai nu stabils, vai progresējošs pēc pēdējās galvas smadzeņu apstarošanas vai ķirurģiskās iejaukšanās. Pacienti netika iekļauti pētījumā, ja viņi lietoja sistēmiskos kortikosteroīdus (≥ 2 mg kopējā deksametazona dienas deva vai līdzvērtīga) CNS metastāžu simptomu kontrolei <28 dienas pirms pirmās pētījuma zāļu devas lietošanas. Pētījumā netika iekļauti arī pacienti ar leptomeningeālu slimību. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar HER2 tirozīnkināzes inhibitoriem, izņemums bija pacienti, kuri saņēma lapatinību ≤ 21 dienu un pārtraukuši ārstēšanu cita iemesla, nevis slimības progresēšanas vai smagas toksicitātes dēļ. Pacienti ar hormonreceptoru pozitīviem audzējiem nedrīkstēja vienlaicīgi saņemt endokrīno terapiju, izņemot gonadotropīna atbrīvojošā hormona agonistus, ko lieto olnīcu nomākšanai sievietēm pirms menopauzes.

Kopumā 612 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu tukatinību kombinācijā ar trastuzumabu un kapecitabīnu (N=410), vai placebo kombinācijā ar trastuzumabu un kapecitabīnu (N=202). Randomizācija tika stratificēta pēc pašreizējām vai metastāzēm galvas smadzenēs šobrīd vai anamnēzē (jā vai nē), funkcionālā stāvokļa novērtējuma pēc Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG*) klasifikācijas (0 vai 1) un reģiona (ASV, Kanāda vai pārējā pasaule).

Pacientu demogrāfiskie rādītāji abās ārstēšanas grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: no 25 līdz 82); 116 (19 %) pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki. 444 pacientu bija baltās rases pārstāvji (73 %), un 607 pacientu bija sievietes (99 %). 314 pacientiem (51 %) bija funkcionālā stāvokļa novērtējums 1 pēc ECOG klasifikācijas un 298 pacientiem (49 %) bija

funkcionālā stāvokļa novērtējums 0 pēc ECOG klasifikācijas. Sešdesmit procentiem pacientu bija estrogēnreceptoru un/vai progesteronreceptoru pozitīva slimība. Četrdesmit astoņiem procentiem pacientu šobrīd vai anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs, no kuriem 23 % bija neārstētas metastāzes galvas smadzenēs, 40 % bija ārstētas un stabilas metastāzes galvas smadzenēs, un 37 % bija ārstētas, bet radioloģiski progresējošas metastāzes galvas smadzenēs. Turklāt 49 % pacientu bija metastāzes plaušās, 35 % bija metastāzes aknās un 14 % bija ādas metastāzes. Iepriekšējo sistēmisko terapijas izvēļu skaita mediāna bija 4 (diapazons: no 2 līdz 17), un iepriekšējo sistēmisko terapijas izvēļu skaita mediāna metastātiskas slimības ārstēšanai bija 3 (diapazons: no 1 līdz 14). Visi pacienti iepriekš saņēma trastuzumabu saturošu terapiju un trastuzumaba emtansīnu, un visi pacienti, izņemot divus, iepriekš saņēma arī pertuzumabu saturošu terapiju.

Tukatinibu vai placebo 300 mg devā iekšķīgi divas reizes dienā lietoja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Trastuzumabu lietoja intravenozi, ievadot piesātinošo devu 8 mg/kg 1. cikla 1. dienā un pēc tam uzturošo devu 6 mg/kg katra nākamā 21 dienas cikla 1. dienā. Alternatīva trastuzumaba deva bija fiksēta 600 mg deva, ko ievadīja subkutāni katra 21 dienas cikla 1. dienā. Kapecitabīnu 1000 mg/m² iekšķīgi divas reizes dienā lietoja katra 21 dienas cikla 1.–14. dienā.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* — PFS), ko novērtēja maskētā neatkarīgā centrālās izvērtēšanā (*blinded independent central review* — BICR) pirmajiem 480 randomizētajiem pacientiem. Šajā populācijā tukatiniba lietošanas laika mediāna bija 7,3 mēneši (diapazons: <0,1; 35,1) pacientiem tukatiniba + trastuzumaba + kapecitabīna grupā salīdzinājumā ar placebo lietošanas laiku 4,4 mēnešiem (diapazons: <0,1; 24,0) pacientiem placebo + trastuzumaba + kapecitabīna grupā. Trastuzumaba un kapecitabīna iedarbības laika atšķirības bija līdzīgas.

Visiem randomizētajiem pacientiem (N=612) novērtēja sekundāros mērķa kritērijus, kas ietvēra kopējo dzīvildzi (*overall survival* — OS), PFS pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs pašreiz vai anamnēzē (PFS_{BrainMets}) un apstiprinātu objektīvo atbildes reakcijas rādītāju (*objective response rate* — ORR).

Primārā mērķa kritērija un galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti bija konsekventi visās iepriekš noteiktajās apakšgrupās: hormonreceptoru statuss, metastāzes galvas smadzenēs pašreiz vai anamnēzē, funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG un reģions. Pētnieka noteiktais PFS rādītājs atbilda BICR noteiktajam PFS rādītājam.

Efektivitātes rezultāti no primārās analīzes apkopoti 5. tabulā un 1. un 2. attēlā.

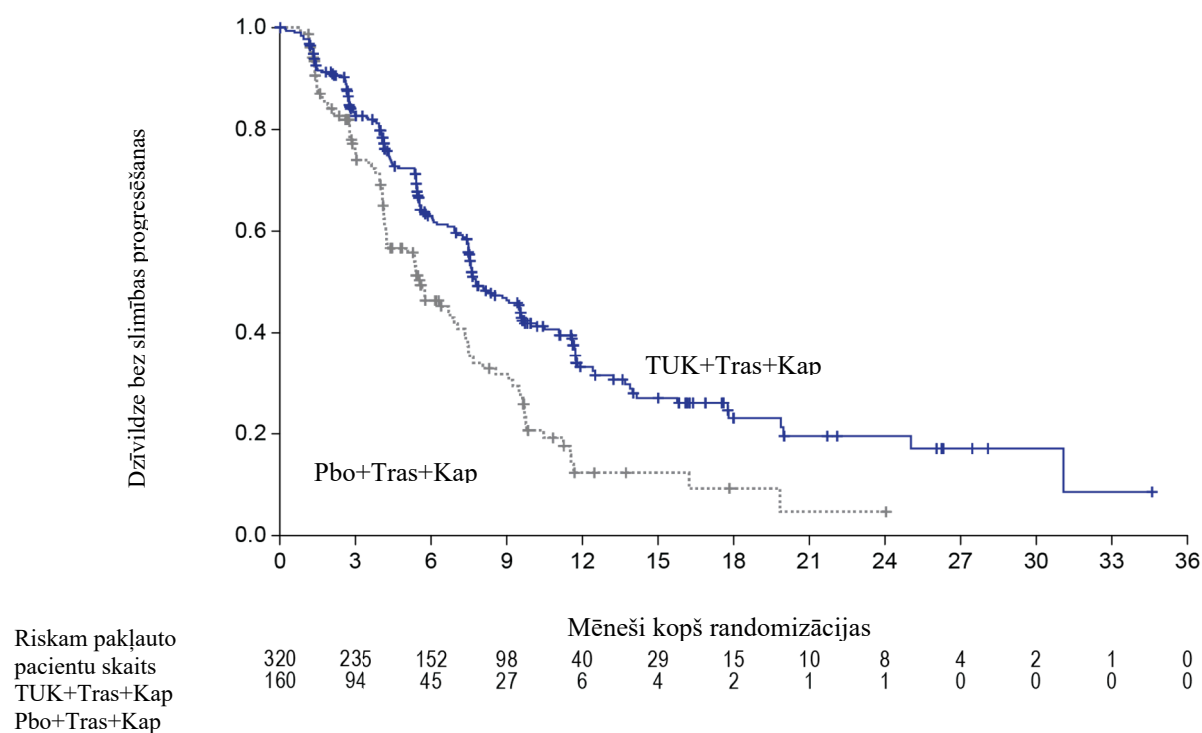
5. tabula. HER2CLIMB pētījuma efektivitātes rezultāti (primārā analīze)

	Tukatinibs + trastuzumabs + kapecitabīns	Placebo + trastuzumabs + kapecitabīns
PFS¹	N=320	N=160
Notikumu skaits (%)	178 (56)	97 (61)
Riska attiecība (95 % TI) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
p vērtība ³	<0,00001	
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N=410	N=202
Nāves gadījumu skaits, n (%)	130 (32)	85 (42)
Riska attiecība (95 % TI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
P vērtība ³	0,00480	
OS mediāna, mēneši (95 % TI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N=198	N=93
Notikumu skaits (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Riska attiecība (95 % TI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P vērtība ³	<0,00001	
Mediāna (mēneši) 95 % TI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Apstiprināts ORR pacientiem ar nosakāmu slimību	N=340	N=171
ORR (95 % TI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P vērtība ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
DOR mediāna, mēneši (95 % TI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

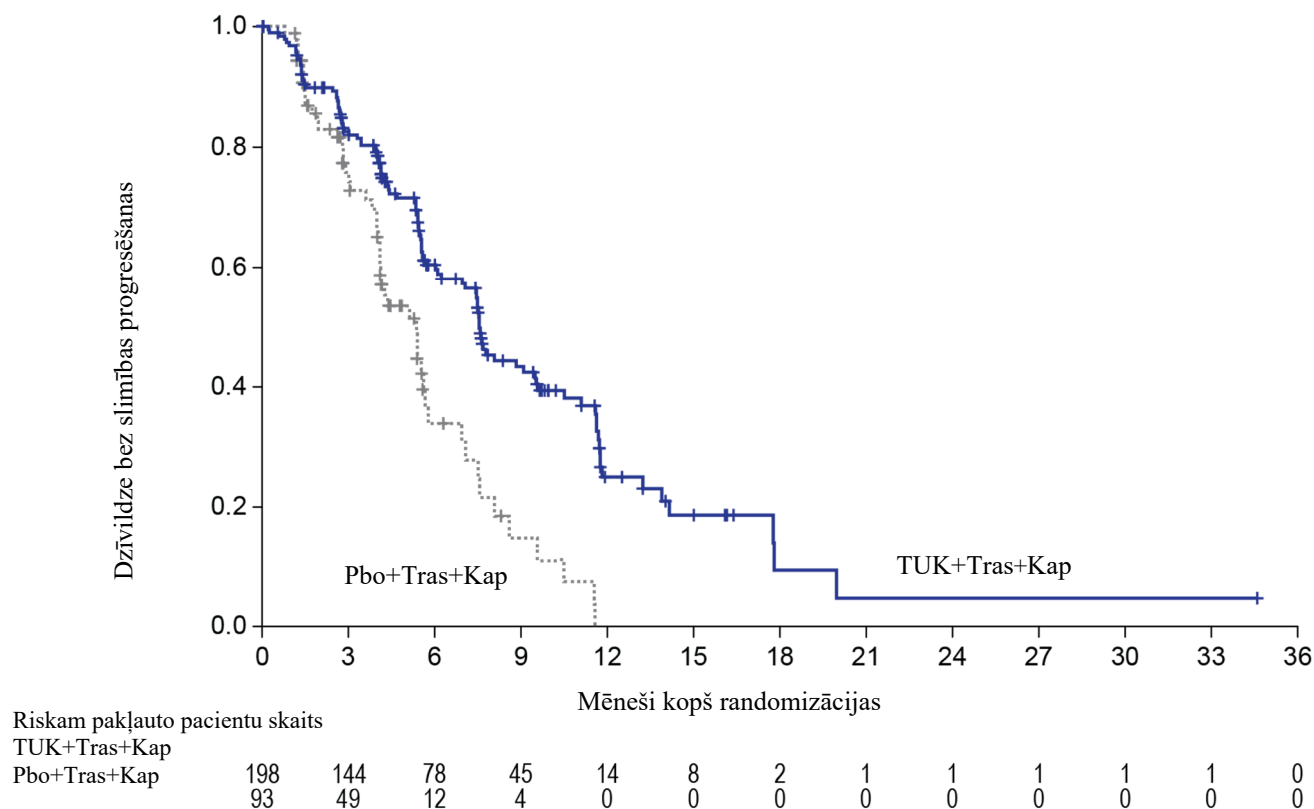
BICR=maskēta neatkarīga centrālā izvērtēšana; TI=ticamības intervāls; PFS=dzīvildze bez slimības progresēšanas; OS=kopējā dzīvildze; ORR=objektīvas atbildes reakcijas rādītājs; CR=pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); PR=daļēja atbildes reakcija (*partial response*); DOR=atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*).

1. Primārās PFS analīze tika veikta pirmajiem 480 randomizētajiem pacientiem. PFS pamatojas uz Kaplāna-Meijera analīzi.
2. Riska attiecība un 95 % ticamības intervāli pamatojas uz stratificēto Koksas proporcionālā riska regresijas modeli, kas nodrošināja stratifikācijas faktoru kontroli (metastāzes galvas smadzenēs pašreiz vai anamnēzē, funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG) klasifikācijas un pasaules reģions).
3. Divpusējā p vērtība pamatojas uz atkārtotu randomizāciju, kas nodrošināja stratifikācijas faktoru kontroli.
4. Analīzē tika iekļauti pacienti ar pašreizējām vai iepriekšējām metastāzēm galvas smadzeņu parenhīmas audos sākuma stāvoklī, tai skaitā pacienti ar mērķa kritērijiem atbilstošiem (*target*) un mērķa kritērijiem neatbilstošiem (*non-target*) bojājumiem. Pacienti ar bojājumiem tikai cietajā smadzeņu apvalkā netika iekļauti.
5. Divpusējais 95 % precīzais ticamības intervāls aprēķināts, izmantojot Klopera-Pīrsona (*Clopper-Pearson*) metodi.
6. *Cochran-Mantel-Haenszel* tests nodrošināja stratifikācijas faktoru kontroli (pašreizējās vai iepriekšējās metastāzes galvas smadzenēs, funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas (ECOG) klasifikācijas un pasaules reģions).
7. Aprēķināts, izmantojot komplementāro log-log transformācijas metodi.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līknes (atbilstoši BICR)



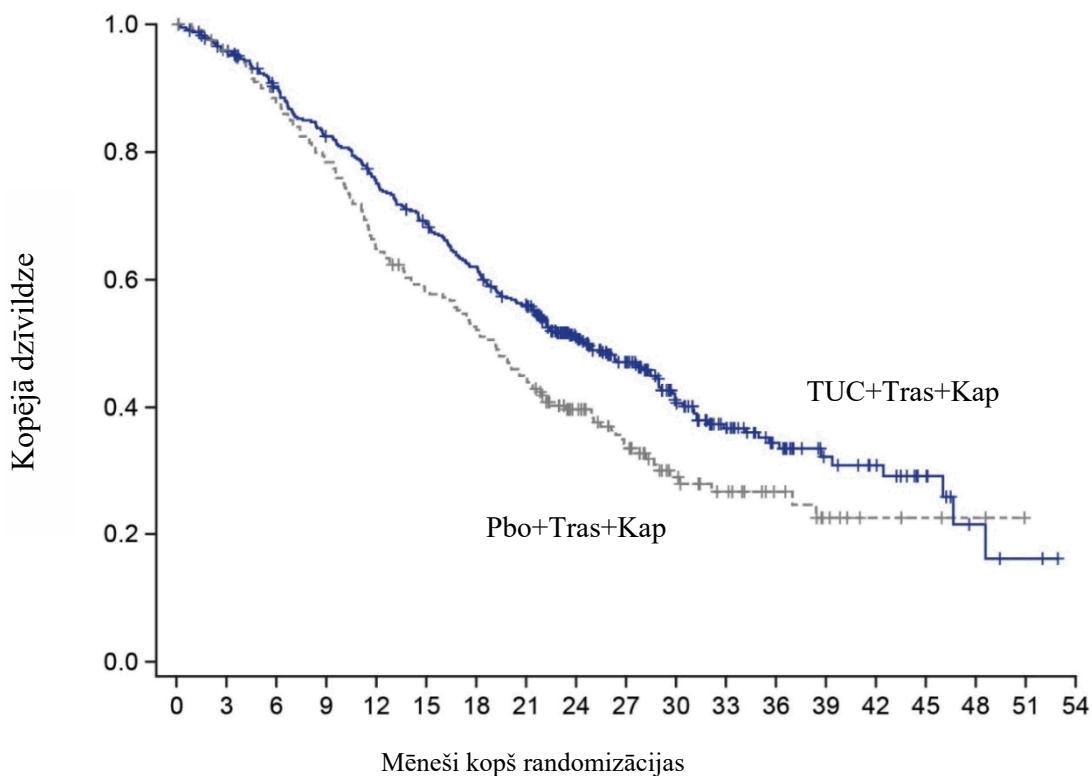
2. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna Meijera līknes (atbilstoši BICR) pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs



Kā plānots saskaņā ar protokolu, aptuveni divus gadus pēc pēdējā pacienta randomizācijas, galīgā OS analīze tika veikta, pamatojoties uz 370 notikumiem, kas atbilda novērošanas mediānai 29,6 mēneši.

OS mediāna bija 24,7 mēneši (95 % TI: 21,6, 28,9) pacientiem tukatiniba + trastuzumaba + kapecitabīna grupā salīdzinājumā ar 19,2 mēnešiem (95 % TI: 16,4, 21,4) pacientiem placebo + trastuzumaba + kapecitabīna grupā (HR = 0,725; 95 % TI: 0,585, 0,898). Galīgā OS analīze ir parādīta 3. attēlā.

3. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līknes (galīgā analīze)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus TUKYSA visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ļaundabīgu krūts jaunveidojumu indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tukatiniba iedarbība (AUC_{inf} un C_{max}) palielinās proporcionāli devai iekšķīgi lietoto devu diapazonā no 50 līdz 300 mg (atbilst no 0,17 līdz 1 no ieteicamās devas). Pēc 14 dienu ilgas 300 mg tukatiniba devas lietošanas divas reizes dienā tukatiniba AUC palielinājās 1,7 reizes un C_{max} paaugstinājās 1,5 reizes. Laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai bija aptuveni 4 dienas.

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas iekšķīgas 300 mg tukatiniba devas lietošanas laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā bija aptuveni 2,0 stundas (diapazons: no 1,0 līdz 4,0 stundām).

Pārtikas ietekme

Lietojot vienreizēju tukatiniba devu 11 personām pēc ēdienreizes ar augstu tauku saturu (aptuveni 58 % tauku, 26 % ogļhidrātu un 16 % olbaltumvielu), vidējais AUC_{inf} palielinājās 1,5 reizes, T_{max}

palielinājās no 1,5 stundām līdz 4,0 stundām, bet C_{max} nemainījās. Pārtikas ietekme uz tukatiniba farmakokinētiku nebija klīniski nozīmīga, tāpēc tukatinibu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Tukatiniba šķietamais izklijes tilpums veselām personām pēc vienreizējas 300 mg devas lietošanas bija aptuveni 1670 l. Ar plazmas olbaltumvielām klīniski nozīmīgās koncentrācijas gadījumā saistās 97,1 % zāļu.

Biotransformācija

Tukatiniba metabolismu galvenokārt nodrošina CYP2C8 un mazākā mērā — CYP3A un aldehīda oksidāze.

In vitro zāļu mijiedarbības pētījumi

Tukatinibs ir CYP2C8 un CYP3A substrāts.

Tukatinibs ir atgriezenisks CYP2C8 un CYP3A inhibitors un no laika atkarīgs CYP3A inhibitors, ja tiek sasniegta klīniski nozīmīga koncentrācija.

Tukatinibam piemīt vājas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un UGT1A1 inhibēšanas spējas, ja tiek sasniegta klīniski nozīmīga koncentrācija.

Tukatinibs ir P-gp un BCRP substrāts. Tukatinibs nav OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K vai BSEP substrāts.

Tukatinibs inhibē MATE1/MATE2K mediēto metformīna transportēšanu un OCT2/MATE1 mediēto kreatinīna transportēšanu. Tukatiniba klīniskajos pētījumos novērota kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās serumā, kuras iemesls ir kreatinīna tubulārās sekrēcijas inhibīcija, piedaloties OCT2 un MATE1.

Eliminācija

Pēc vienreizējas 300 mg devas perorālas lietošanas veselām personām tukatiniba ģeometriskais vidējais plazmas eliminācijas pusperiods bija aptuveni 8,5 stundas un šķietamais klīrenss — 148 l/h.

Ekskrēcija

Tukatinibs galvenokārt izdalās hepatobiliārā ceļā un netiek būtiski eliminēts ar urīnu. Pēc vienreizējas iekšķīgas 300 mg ^{14}C tukatiniba lietošanas aptuveni 85,8 % no kopējās radioloģiski iezīmētās devas tika konstatēts fecēs (15,9 % no lietotās devas neizmainīta tukatiniba veidā) un 4,1 % urīnā, kopumā 312 stundu laikā pēc devas lietošanas tika konstatēti 89,9 % no devas. Plazmā aptuveni 75,6 % no plazmas radioaktivitātes veidoja neizmainīta viela, 19 % — identificētie metabolīti un aptuveni 5 % — neidentificēti savienojumi.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi pēc demogrāfiskajiem rādītājiem, vecums (<65 gadi (N=211), ≥65 gadi (N=27)), albumīns (no 25,0 līdz 52,0 g/l), kreatinīna klīrenss (CLcr no 60 līdz 89 ml/min (N=89), CLcr no 30 līdz 59 ml/min (N=5)), ķermeņa masa (no 40,7 līdz 138,0 kg) un rase (baltā (N=168), afroamerikāņu (N=53) vai aziātu (N=10)) klīniski būtiski neietekmē tukatiniba iedarbību. Dati par personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Tukatiniba farmakokinētika nav izvērtēta īpašā pētījumā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Viegli (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un vidēji smagi (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumi klīniski nozīmīgi neietekmē tukatiniba iedarbību. Tukatiniba AUC_{inf} palielinājās 1,6 reizes personām ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības

traucējumiem salīdzinājumā ar personām ar normālu aknu darbību. Dati par krūts vēža pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tukatinība kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Tukatinibs nebija klastogēns vai mutagēns genotoksicitātes standarta testu sērijā.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar žurkām novēroja *corpora lutea/corpus luteum* cistu samazināšanos, palielinātu olnīcu intersticiālo šūnu daudzumu, dzemdes atrofiju un maksts mucifikāciju, lietojot devu ≥ 6 mg/kg/dienā divas reizes dienā, kas atbilda 0,09 daļām no cilvēkam ieteicamās iedarbības, pamatojoties uz ieteicamās devas AUC_{0-12} . *Macaca fascicularis* pērtiķiem nenovēroja histoloģiskas izmaiņas tēviņu vai mātīšu reproduktīvajā sistēmā, kā arī žurkām nenovēroja histoloģiskas izmaiņas tēviņu reproduktīvajā sistēmā, lietojot devas, kas izraisa līdz 8 reižu (pērtiķiem) vai 13 reižu (žurkām) lielāku iedarbību nekā iedarbība cilvēkam ieteicamās devās, pamatojoties uz AUC_{0-12} .

Embriofetālās attīstības pētījumi ir veikti ar trušiem un žurkām. Grūsnēm trušiem palielinājās augļu resorbcija, samazinājās dzīvi dzimušo augļu skaits un novēroja skeleta, iekšējo orgānu un ārējas malformācijas, lietojot ≥ 90 mg/kg/dienā; lietojot šo devu, iedarbība mātītei aptuveni atbilst iedarbībai cilvēkam ieteicamajā devā, pamatojoties uz AUC. Grūsnām žurkām novēroja samazinātu mātītes ķermeņa masu un ķermeņa masas palielināšanos, lietojot devas ≥ 90 mg/kg/dienā. Samazinātu augļa masu un osifikācijas aizkavēšanos novēroja, lietojot ≥ 120 mg/kg/dienā; lietojot šo devu, iedarbība mātītei ir aptuveni 6 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam ieteicamajā devā, pamatojoties uz AUC.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kopovidons (E1208)

Krospovidons (E1202)

Nātrijs hlorīds

Kālija hlorīds (E508)

Nātrijs hidroģēnkarbonāts (E500)

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens (E551)

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Apvalks

Poli(vinilspirts) (E1203)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 4000 (E1521)

Talks (E553b)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

oPA/Al/PVH blisteris, kas noslēgts ar alumīnija foliju.

TUKYSA 50 mg apvalkotās tabletes

Katra kastīte satur 88 apvalkotās tabletes (11 blisteri; katrā blisterī ir 8 tabletes).

TUKYSA 150 mg apvalkotās tabletes

Katra kastīte satur 84 apvalkotās tabletes (21 blisteris; katrā blisterī ir 4 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2021. gada 11. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TUKYSA 50 mg apvalkotās tabletes
tucatinibum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg tukatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju un kāliju. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

88 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1526/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

TUKYSA 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TUKYSA 50 mg tabletes
tucatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pfizer Europe MA EEIG (kā RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TUKYSA 150 mg apvalkotās tabletes
tucatinibum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg tukatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju un kāliju. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

84 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1526/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

TUKYSA 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TUKYSA 150 mg tabletes
tucatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pfizer Europe MA EEIG (kā RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

TUKYSA 50 mg apvalkotās tabletes TUKYSA 150 mg apvalkotās tabletes *tucatinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir TUKYSA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TUKYSA lietošanas
3. Kā lietot TUKYSA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TUKYSA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TUKYSA un kādam nolūkam to lieto

Kas ir TUKYSA

TUKYSA ir zāles krūts vēža ārstēšanai. Tās satur aktīvo vielu tukatinibu un pieder pie proteīnkināzes inhibitoru zāļu grupas, kas novērš dažu veidu vēža šūnu augšanu organismā.

Kādam nolūkam TUKYSA lieto

TUKYSA lieto pieaugušajiem ar krūts vēzi, kuriem:

- ir receptors (mērķis) vēža šūnās, ko sauc par cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2 pozitīvs krūts vēzis);
- audzējs ir izplatījies tālāk par sākotnējo audzēja vietu vai uz citiem orgāniem, piemēram, galvas smadzenēm, vai kuru nav iespējams izņemt ķirurģiski;
- iepriekš ir bijusi ārstēšana ar citām noteiktām krūts vēža zālēm.

TUKYSA lieto kopā ar divām citām pretvēža zālēm — **trastuzumabu** un **kapecitabīnu**. Šīm zālēm ir pieejamas atsevišķas lietošanas instrukcijas pacientiem. Informāciju par šīm zālēm **vaicāiet ārstam**.

Kā TUKYSA darbojas

TUKYSA bloķē HER2 receptorus uz vēža šūnām. HER2 rada signālus, kas palīdz vēža šūnām augt, un, nobloķējot šo receptoru, šīs zāles var palēnināt vai apturēt vēža šūnu augšanu vai pilnībā tās iznīcināt.

2. Kas Jums jāzina pirms TUKYSA lietošanas

Nelietojiet TUKYSA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tukatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, pirms TUKYSA lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanas laikā ārsts veiks analīzes, lai pārbaudītu, vai aknas darbojas pareizi.
- TUKYSA var izraisīt smagu caureju. Ja Jums parādās caurejas pirmās pazīmes (šķidri izkārnījumi) vai ja caureja kopā ar sliktu dūšu un/vai vemšanu nepāriet, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- TUKYSA var kaitēt nedzimušam bērnam, ja to lieto grūtniecības laikā. Pirms TUKYSA lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Skatīt punktu „Grūtniecība un barošana ar krūti” turpmāk.

Bērni un pusaudži

TUKYSA nedrīkst lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Šajā vecuma grupā TUKYSA drošums un efektivitāte nav pētīti.

Citas zāles un TUKYSA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var ietekmēt TUKYSA darbību, kā arī TUKYSA var ietekmēt citu zāļu darbību. Pie šīm zālēm pieder dažas zāles no šādām grupām:

- divšķautņu asinszāle — augu valsts līdzeklis, ko izmanto depresijas ārstēšanai;
- itrakonazols, ketokonazols, vorikonazols, posakonazols — izmanto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- rifampicīns — izmanto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- darunavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs — izmanto HIV ārstēšanai;
- fenitoīns, karbamazepīns — izmanto epilepsijas vai spēcīgu sejas sāpju, ko sauc par trijzaru nerva neiralģiju, ārstēšanai vai arī garastāvokļa traucējumu kontrolei, kad citas zāles nav efektīvas;
- buspīrons — izmanto noteiktu psihisku slimību ārstēšanai;
- sirolīms, takrolīms — izmanto organisma imūnās sistēmas atbildes reakcijas kontrolei pēc transplantācijas;
- digoksīns — izmanto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- lomitapīds, lovastatīns — izmanto pārāk augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- alfentanils — izmanto sāpju mazināšanai;
- avanafilis, vardenafilis — izmanto erektilās disfunkcijas ārstēšanai;
- darifenacīns — izmanto urīna nesaturēšanas ārstēšanai;
- midazolāms, triazolāms — izmanto epileptisko lēkmju, trauksmes, panikas, uzbudinājuma un bezmiega ārstēšanai;
- repaglinīds — izmanto 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai;
- ebastīns — antihistamīns, ko izmanto sezonālā un vissezonu alerģiskā rinīta un rinokonjunktivīta ārstēšanai;
- everolīms, ibrutinibs — izmanto atsevišķu vēža veidu ārstēšanai;
- naloksegols — izmanto aizcietējumu ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

TUKYSA var kaitīgi ietekmēt nedzimušu bērnu, ja to lieto grūtniecības laikā. Ārsts veiks Jums grūtniecības testu pirms TUKYSA lietošanas uzsākšanas.

- Ja Jūs esat **grūtniece**, ja domājat, ka Jums **varētu būt grūtniecība**, vai **plānojat grūtniecību**, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu**. Ārsts izvērtēs iespējamo ieguvumu Jums un risku nedzimušajam bērnam.
- **Izmantojiet efektīvu kontracepcijas metodi**, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos TUKYSA lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas.

- **Ja esat vīrietis un Jūsu dzimumpartnerē ir sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, izmantojiet efektīvu kontracepcijas metodi,** lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos TUKYSA lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas.
- Ja Jums TUKYSA terapijas laikā **iestājas grūtniecība, pastāstiet to ārstam.** Ārsts izvērtēs iespējamo ieguvumu Jums no zāļu lietošanas turpināšanas un risku nedzimušajam bērnam.

Nav zināms, vai TUKYSA izdalās cilvēka pienā.

- Ja Jūs **barojat bērnu ar krūti** vai **plānojat barot bērnu ar krūti**, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu.** Jums ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti TUKYSA lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas. Konsultējieties ar ārstu par labāko mazuļa barošanas veidu ārstēšanas laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi, pirms TUKYSA lietošanas **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka TUKYSA varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr Jūs esat atbildīgs par lēmumu vadīt motorizētu transportlīdzekli vai veikt citus uzdevumus, kuriem nepieciešama paaugstināta koncentrēšanās spēja.

TUKYSA satur nātriju un kāliju

Šīs zāles satur 55,3 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 300 mg devā. Tas ir līdzvērtīgi 2,75 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Zāles satur 60,6 mg kālija katrā 300 mg devā. Tas jāievēro pacientiem ar samazinātu nieru funkciju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu.

3. Kā lietot TUKYSA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Deva

Ieteicamā deva ir 300 mg (divas 150 mg tabletes) iekšķīgi divas reizes dienā.

Ārsts var mainīt TUKYSA devu, ja Jums rodas noteiktas blakusparādības. Lai varētu lietot mazāku devu, ārsts var Jums izrakstīt 50 mg tabletes.

Lietošanas veids

TUKYSA var lietot kopā ar uzturu vai starp ēdienreizēm.

- Norijiet tabletes veselas, vienu pēc otras.
- Lietojiet katru devu aptuveni ik pēc 12 stundām vienā un tajā pašā dienas laikā katru dienu.
- Nesakošļājiet un nesaspiediet tableti.
- Ja pēc TUKYSA lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu, bet lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja esat lietojis TUKYSA vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja iespējams, parādiet viņiem zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot TUKYSA

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Vienkārši lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja pārtraucat lietot TUKYSA

TUKYSA ir paredzēta ilgstošai ārstēšanai, un šīs zāles Jums ir jālieto bez pārtraukuma.

Nepārtrauciet TUKYSA lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

TUKYSA lietošanas laikā

- Atkarībā no Jūsu blakusparādībām, ārsts var ieteikt samazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu.
- TUKYSA lietošanas laikā ārsts pārbaudīs arī Jūsu aknu darbību.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties turpmāk minētās blakusparādības.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- slikta dūša (nelabums);
- vemšana;
- sāpīgums mutē, iekaisums mutē, čūlas mutē;
- aknu darbības traucējumi, kas var izraisīt niezi, acu baltumu un ādas dzelti, tumšas krāsas urīnu un sāpes vai diskomforta sajūtu vēdera augšējā labajā pusē;
- izsitumi;
- sāpes locītavās;
- ķermeņa masas zudums;
- asiņošana no deguna.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TUKYSA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TUKYSA satur

Aktīvā viela ir tukatinibs. Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vai 150 mg tukatiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- Tabletes kodolā — kopovidons, krosopovidons, nātrijs hlorīds, kālijs hlorīds, nātrijs hidroģēnkarbonāts, silīcijs dioksīds, koloidālais, bezūdens, magnijs stearāts, mikrokristāliskā celuloze (skatīt 2. punktā „TUKYSA satur nātriju un kāliju”).
- Apvalkā — poli(vinilspirts), titāna dioksīds, makrogols, talks, dzeltenais dzelzs oksīds.

TUKYSA ārējais izskats un iepakojums

TUKYSA 50 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir apaļas, dzeltenas, ar iespaidumu „TUC” vienā pusē un „50” otrā pusē.

TUKYSA 150 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir ovālas, dzeltenas, ar iespaidumu „TUC” vienā pusē un „150” otrā pusē.

TUKYSA tiek piegādāts alumīnija folijas blisteros. Katrs iepakojums satur:

TUKYSA 50 mg apvalkotās tabletes

- 88 tabletes (11 blisteros; katrā blisterī ir 8 tabletes).

TUKYSA 150 mg apvalkotās tabletes

- 84 tabletes (21 blisterī; katrā blisterī ir 4 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 87 71 500

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.