

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete
TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg tukatiniba.

TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg tukatiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 150-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 27,64 mg natrija in 30,29 mg kalija.
300-miligramski odmerek zdravila TUKYSA vsebuje 55,3 mg natrija in 60,6 mg kalija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta).

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete

Okrogla, rumena, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »TUC« na eni strani in »50« na drugi strani. 50 mg tableta ima premer približno 8 mm.

TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete

Ovalna, rumena, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »TUC« na eni strani in »150« na drugi strani. 150 mg tableta je dolga približno 17 mm in široka približno 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TUKYSA je indicirano v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke, ki so prejeli najmanj 2 predhodni shemi zdravljenja, usmerjenega proti HER2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom TUKYSA mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 300 mg tukatiniba (dve 150-mg tableti), ki se jemlje neprekinjeno dvakrat na dan v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom v odmerkih, ki so opisani v preglednici 1. Za dodatne informacije glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za trastuzumab in

kapecitabin, ki se dajeta skupaj s tem zdravilom. Navedena zdravila se lahko uporabijo v kateremkoli vrstnem redu.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje

Zdravilo	Odmerek	Št. dni zdravljenja	Čas jemanja glede na uživanje hrane
Tukatinib	300 mg peroralno dvakrat na dan	neprekinjeno	z obrokom ali brez njega
Kapecitabin	1000 mg/m ² peroralno dvakrat na dan	od 1. do 14. dne vsakih 21 dni	v roku 30 minut po obroku
Trastuzumab intravensko odmerjanje			
začetni odmerek	8 mg/kg intravensko	1. dan	
nadaljnji odmerki	6 mg/kg intravensko	vsakih 21 dni	navedba ni smiselna
ALI subkutano odmerjanje	600 mg subkutano	vsakih 21 dni	

Zdravljenje z zdravilom TUKYSA je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Pozabljen odmerek

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora vzeti naslednji odmerek ob običajnem času.

Prilagajanje odmerka

Priporočila glede prilagajanja odmerka tukatiniba za bolnike, pri katerih se pojavijo neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), so navedena v preglednicah 2 in 3. Za prilagajanje odmerkov zaradi toksičnosti, ki jo domnevno povzročata trastuzumab in kapecitabin, ki se uporabljata skupaj s tem zdravilom, glejte njuna povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Preglednica 2: Priporočeno zmanjšanje odmerkov tukatiniba zaradi neželenih učinkov

Raven odmerka	Odmerek tukatiniba
Priporočeni začetni odmerek	300 mg dvakrat na dan
Prvo zmanjšanje odmerka	250 mg dvakrat na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	200 mg dvakrat na dan
Tretje zmanjšanje odmerka	150 mg dvakrat na dan ¹

1. Pri bolnikih, ki ne prenašajo peroralnega odmerka 150 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom TUKYSA trajno prekiniti.

Preglednica 3: Priporočeno prilagajanje odmerka tukatiniba zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost ¹	Prilagoditev odmerjanja tukatiniba
Driska	stopnja 1 in 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	stopnja 3 brez zdravljenja proti driski	Uvedite ali okrepite ustrezno zdravljenje. Prekinite zdravljenje s tukatinibom do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato nadaljujte zdravljenje s tukatinibom z enakim odmerkom.
	stopnja 3 z zdravljenjem proti driski	Uvedite ali okrepite ustrezno zdravljenje. Prekinite zdravljenje s tukatinibom do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato nadaljujte zdravljenje s tukatinibom z naslednjim manjšim odmerkom.
	stopnja 4	Trajno prekinite zdravljenje s tukatinibom.
Povišane vrednosti ALT, AST ali skupnega bilirubina ²	povišanje bilirubina stopnje 1 ($> \text{ZMN}$ do $1,5 \times \text{ZMN}$)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	povišanje bilirubina stopnje 2 ($> 1,5$ do $3 \times \text{ZMN}$)	Prekinite zdravljenje s tukatinibom do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom tukatiniba.
	povišanje ALT ali AST stopnje 3 (> 5 do $20 \times \text{ZMN}$) ALI povišanje bilirubina stopnje 3 (> 3 do $10 \times \text{ZMN}$)	Prekinite zdravljenje s tukatinibom do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato nadaljujte zdravljenje s tukatinibom z naslednjim manjšim odmerkom.
	povišanje ALT ali AST stopnje 4 ($> 20 \times \text{ZMN}$) ALI povišanje bilirubina stopnje 4 ($> 10 \times \text{ZMN}$)	Trajno prekinite zdravljenje s tukatinibom.
	ALT ali AST $> 3 \times \text{ZMN}$ IN bilirubin $> 2 \times \text{ZMN}$	Trajno prekinite zdravljenje s tukatinibom.
Drugi neželeni učinki	stopnja 1 in 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	stopnja 3	Prekinite zdravljenje s tukatinibom do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato nadaljujte zdravljenje s tukatinibom z naslednjim manjšim odmerkom.
	stopnja 4	Trajno prekinite zdravljenje s tukatinibom.

1. Stopnje temeljijo na Terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.03.

2. Okrajšave: ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti; ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza.

Sočasna uporaba z zaviralci CYP2C8

Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP2C8 se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi z močnim zaviralcem CYP2C8 ni mogoče izogniti, je treba začetni odmerek tukatiniba zmanjšati na 100 mg peroralno dvakrat na dan. Po prekinitvi uporabe močnega zaviralca CYP2C8 za 3 razpolovne čase izločanja je treba nadaljevati zdravljenje z odmerkom tukatiniba, ki ga je bolnik jemal pred uvedbo zaviralca (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5). Okrepiti je treba spremljanje glede toksičnost zdravlila TUKYSA, kadar se uporablja skupaj z zmernimi zaviralci CYP2C8.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starih ≥ 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Tukatiniba niso proučevali pri bolnikih, starejših od 80 let.

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughovi lestvici) se priporoča manjši začetni odmerek 200 mg peroralno dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila TUKYSA pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo TUKYSA je za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele in jih pred tem ni dovoljeno žvečiti, drobiti ali deliti (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo TUKYSA je treba jemati približno vsakih 12 ur, vsak dan ob istem času, z obrokom ali brez njega. Zdravilo TUKYSA se lahko jemlje hkrati s kapecitabinom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laboratorijske preiskave

Povišane vrednosti ALT, AST in bilirubina

Med zdravljenjem s tukatinibom so poročali o povišanih vrednostih ALT, AST in bilirubina (glejte poglavje 4.8). Vrednosti ALT, AST in skupnega bilirubina je treba preverjati vsake tri tedne ali v skladu s kliničnimi indikacijami. Glede na resnost neželenega učinka je treba začasno prekiniti zdravljenje in nato zmanjšati odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje s tukatinibom (glejte poglavje 4.2).

Povišane koncentracije kreatinina brez okvare delovanja ledvic

Opazili so povišanje serumskih koncentracij kreatinina (v povprečju za 30 %), kar je posledica zaviranja prenosa kreatinina skozi ledvične tubule brez vpliva na glomerulno funkcijo (glejte poglavje 4.8). Za ugotavljanje okvare delovanja ledvic se lahko uporabljajo tudi drugi označevalci, ki ne temeljijo na kreatininu: dušik sečnine v krvi, cistatin C ali izračun hitrosti glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate).

Driska

Med zdravljenjem s tukatinibom so poročali o driski, vključno z resnimi dogodki, kot so dehidracija, hipotenzija, akutna poškodba ledvic in smrt (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi driska, je treba uvesti antidiaroične v skladu s kliničnimi indikacijami. Če je resnost driske stopnje ≥ 3 , je treba začasno prekiniti zdravljenje in nato zmanjšati odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje s tukatinibom (glejte poglavje 4.2). Takojšno medicinsko obravnavo je treba uvesti tudi v primeru vztrajne sočasne driske stopnje 2 s sočasno navzeo in/ali bruhanjem stopnje ≥ 2 . Opraviti je treba diagnostične preiskave v skladu s kliničnimi indikacijami, da izključite okužbe, ki bi lahko bile vzrok za drisko stopnje 3 ali 4 oziroma drisko katerekoli stopnje, ki jo spremljajo zapleti (dehidracija, povišana telesna temperatura, nevtropenija).

Embriofetalna toksičnost

Na podlagi ugotovitev iz študij na živalih in mehanizma delovanja tukatinib lahko povzroča škodljive učinke na plod, če se ga daje nosečnicam. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je dajanje tukatiniba brejim kuncem med organogenezo povzročilo nepravilnosti ploda pri izpostavljenosti mater, ki je bila podobna klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

Nosečnice je treba opozoriti na možno tveganje za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Tudi moškim bolnikom, ki imajo partnerke v rodni dobi, je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije.

Občutljivi substrati CYP3A

Tukatinib je močan zaviralec CYP3A. Zato lahko pride do medsebojnega delovanja tukatiniba z zdravili, ki se presnavljajo prek CYP3A, kar lahko privede do povišanih plazemskih koncentracij teh zdravil (glejte poglavje 4.5). V primeru sočasne uporabe tukatiniba z drugimi zdravili je treba prebrati njihove povzetke glavnih značilnosti zdravila za priporočila glede sočasne uporabe z zaviralci CYP3A. Sočasnemu zdravljenju s tukatinibom in substrati CYP3A v primerih, ko bi minimalne spremembe koncentracije lahko vodile do resnih ali življenjsko ogrožajočih neželenih učinkov, se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba zmanjšati odmerek substrata CYP3A v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljano zdravilo.

Substrati P-gp

Sočasna uporaba tukatiniba s substratom P-gp je povišala plazemske koncentracije substrata P-gp, kar lahko poveča toksičnost, povezano z njim. V primerih, ko bi minimalne spremembe koncentracije lahko vodile do resnih ali življenjsko ogrožajočih toksičnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka substratov P-gp (vključno z občutljivim črevesnim substratom, kot je dabigatran) glede na povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljano zdravilo, in substrate P-gp uporabljati previdno.

Močni induktorji CYP3A/zmerni induktorji CYP2C8

Sočasna uporaba tukatiniba z močnim induktorjem CYP3A ali zmernim induktorjem CYP2C8 je znižala koncentracije tukatiniba, kar lahko zmanjša njegovo aktivnost. Sočasni uporabi z močnim induktorjem CYP3A ali zmernim induktorjem CYP2C8 se je treba izogibati.

Močni/zmerni zaviralci CYP2C8

Sočasna uporaba tukatiniba z močnim zaviralcem CYP2C8 je povišala koncentracije tukatiniba, kar lahko poveča tveganje za toksičnost tukatiniba. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP2C8 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.2).

Kliničnih podatkov o vplivu sočasne uporabe zmernih zaviralcev CYP2C8 na koncentracije tukatiniba ni. Pri uporabi zmernih zaviralcev CYP2C8 je treba okrepiti spremljanje glede toksičnosti tukatiniba.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 55,3 mg natrija na odmerek 300 mg. To je enako 2,75 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje 60,6 mg kalija na odmerek 300 mg. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic ali so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija (dieti z majhnim vnosom kalija).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tukatinib se v glavnem presnavlja prek CYP2C8. Tukatinib je inaktivator CYP3A na podlagi presnove in zavira ledvična prenašalca za metformin in kreatinin. Tukatinib je substrat P-gp.

Učinki drugih zdravil na tukatinib

Induktorji CYP3A/CYP2C8

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil je pokazala, da je sočasna uporaba enkratnega odmerka 300 mg tukatiniba z rifampicinom (močnega induktorja CYP3A in zmernega induktorja CYP2C8) povzročila znižanje koncentracij tukatiniba ($C_{\max}$ za 0,6-krat (90-odstotni IZ: 0,5; 0,8) in AUC za 0,5-krat (90-odstotni IZ: 0,4; 0,6)). Sočasni uporabi tukatiniba z močnimi induktorji CYP3A ali zmernimi induktorji CYP2C8, kot so rifampicin, fenitoin, šentjanževka ali karbamazepin, se je treba izogibati, saj lahko povzroči zmanjšanje aktivnosti tukatiniba (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP2C8

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil je pokazala, da je sočasna uporaba enkratnega odmerka 300 mg tukatiniba z gemfibrozilom (močnim zaviralcem CYP2C8) povzročila povišanje koncentracij tukatiniba ($C_{\max}$ za 1,6-krat (90-odstotni IZ: 1,5; 1,8) in AUC za 3,0-krat (90-odstotni IZ: 2,7; 3,5)). Sočasni uporabi tukatiniba z močnimi zaviralci CYP2C8, kot je gemfibrozil, se je treba izogibati, saj lahko povzroči povečanje tveganja za toksičnost tukatiniba (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil je pokazala, da je sočasna uporaba enkratnega odmerka 300 mg tukatiniba z itrakonazolom (močnim zaviralcem CYP3A) povzročila povišanje koncentracij tukatiniba ($C_{\max}$ za 1,3-krat (90-odstotni IZ: 1,2; 1,4) in AUC za 1,3-krat (90-odstotni IZ: 1,3; 1,4)). Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Zaviralci protonske črpalke

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil, izvedenih s tukatinibom, niso opazili medsebojnega delovanja pri uporabi tukatiniba v kombinaciji z omeprazolom (zaviralcem protonske črpalke). Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Učinki tukatiniba na druga zdravila

Substrati CYP3A

Tukatinib je močan zaviralec CYP3A. Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil je pokazala, da je sočasna uporaba tukatiniba z midazolamom (občutljivim substratom CYP3A) povzročila povišanje koncentracij midazolama ($C_{\max}$ za 3,0-krat (90-odstotni IZ: 2,6; 3,4) in AUC za 5,7-krat (90-odstotni IZ: 5,0; 6,5)). Sočasna uporaba tukatiniba z občutljivimi substrati CYP3A, kot so alfentanil, avanafil, buspiron, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloksehol, sakvinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam in vardenafil, lahko poveča njihovo sistemsko izpostavljenost, kar lahko poveča toksičnost, povezano s substratom CYP3A. Sočasni uporabi tukatiniba s substrati CYP3A se je treba izogibati v primerih, ko bi minimalne spremembe koncentracije lahko vodile do resnih ali življenjsko ogrožajočih toksičnosti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmere substrata CYP3A zmanjšati v skladu z njegovim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Substrati P-gp

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil je pokazala, da je sočasna uporaba tukatiniba z digoksinom (občutljivim substratom P-gp) povzročila povišanje koncentracij digoksina ($C_{\max}$ za 2,4-krat (90-odstotni IZ: 1,9; 2,9) in AUC za 1,5-krat (90-odstotni IZ: 1,3; 1,7)). Sočasna uporaba tukatiniba s substratom P-gp lahko poviša plazemske koncentracije substrata P-gp, kar lahko poveča toksičnost, povezano z njim. V primerih, ko bi minimalne spremembe koncentracije lahko vodile do resnih ali življenjsko ogrožajočih toksičnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka substratov P-gp.

(vključno z občutljivim črevesnim substratom, kot je dabigatran) glede na povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljano zdravilo, in substrate P-gp uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Substrati CYP2C8

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil je pokazala, da je sočasna uporaba tukatiniba z repaglinidom (substratom CYP2C8) povzročila povišanje koncentracij repaglinida (C_{max} za 1,7-krat (90-odstotni IZ: 1,4; 2,1) in AUC za 1,7-krat (90-odstotni IZ: 1,5; 1,9)). Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Substrati MATE1/2K

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil je pokazala, da je sočasna uporaba tukatiniba z metforminom (substratom MATE1/2-K) povzročila povišanje koncentracij metformina (C_{max} za 1,1-krat (90-odstotni IZ: 1,0; 1,2) in AUC za 1,4-krat (90-odstotni IZ: 1,2; 1,5)). Tukatinib je zmanjšal ledvični očistek metformina brez kakršnegakoli učinka na GFR, izmerjene na podlagi očistka joheksola in serumske koncentracije cistatina C. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Substrati CYP2C9

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil, izvedenih s tukatinibom, niso opazili medsebojnega delovanja pri uporabi tukatiniba v kombinaciji s tolbutamidom (občutljivim substratom CYP2C9). Prilagajanje odmerka ni potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Na podlagi ugotovitev pri živalih tukatinib lahko povzroča škodljive farmakološke učinke, če se ga daje nosečnicam, in/ali škodljive učinke na plod/novorojenčka. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem izogibajo zanositvi ter uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Tudi moškimi bolnikom, ki imajo partnerke v rodni dobi, je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Glejte tudi poglavje 4.6 navodil za predpisovanje trastuzumaba in kapecitabina.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tukatiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila TUKYSA ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tukatinibom. Pred začetkom zdravljenja s tukatinibom je treba preveriti, ali je ženska v rodni dobi morda noseča. Če bolnica zanosi med zdravljenjem, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod/novorojenčka.

Dojenje

Ni znano, ali se tukatinib/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom TUKYSA je treba prenehati z dojenjem. Z dojenjem se lahko nadaljuje 1 teden po zdravljenju.

Plodnost

Študij plodnosti pri moških ali ženskah niso izvedli. Glede na ugotovitve iz študij na živalih tukatinib lahko zmanjša plodnost pri ženskah v rodni dobi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TUKYSA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti opravljanja opravil, ki zahtevajo sposobnost presoje ali

motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati klinično stanje bolnika.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki stopnje 3 in 4, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem ($\geq 5\%$), so driska (13 %), povišane vrednosti ALT (6 %) in povišane vrednosti AST (5 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 29 % bolnikov, zdravljenih s tukatinibom, in so vključevali drisko (4 %), bruhanje (3 %) in navzeo (2 %).

Neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve zdravljenja z zdravilom TUKYSA, so se pojavili pri 6 % bolnikov; najpogostejša neželena učinka, ki sta privedla do prekinitve, sta bila driska (1 %) in povišane vrednosti ALT (1 %). Neželeni učinki, ki so privedli do zmanjšanja odmerka zdravila TUKYSA, so se pojavili pri 23 % bolnikov; najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do zmanjšanja odmerka, so bili driska (6 %), povišane vrednosti ALT (5 %) in povišane vrednosti AST (4 %).

Seznam neželenih učinkov

Podatki, povzeti v tem poglavju, odražajo izpostavljenost zdravilu TUKYSA pri 431 bolnikih z lokalno napredovalim neizrekljivim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so prejeli zdravilo TUKYSA v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom v dveh študijah, HER2CLIMB in ONT-380-005 (glejte poglavje 5.1). Mediano trajanje izpostavljenosti zdravilu TUKYSA v teh dveh študijah je bilo 7,4 meseca (razpon od $< 0,1$ do 43,6).

Neželeni učinki, ki so jih opazili med zdravljenjem, so v tem poglavju navedeni po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, navzea, bruhanje, stomatitis ¹
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj ²
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgiya
Preiskave	zelo pogosti	povišanje vrednosti AST, povišanje vrednosti ALT, povišane vrednosti bilirubina v krvi ³ , zmanjšanje telesne mase

1. Stomatitis vključuje stomatitis, orofaringealno bolečino, razjede v ustih, bolečino v ustih, razjede na ustnicah, glosodino, mehurje na jeziku, mehurje na ustnicah, oralno disesteziyo, razjede na jeziku, aftozni ulkus.
2. Izpuščaj vključuje makulopapulozni izpuščaj, izpuščaj, akneiformni dermatitis, eritem, makulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, srbeči izpuščaj, eritematozni izpuščaj, eksfoliacijo kože, urtikarijo, alergijski dermatitis, palmarni eritem, plantarni eritem in toksično kožno reakcijo.
3. Povišane vrednosti bilirubina v krvi vključujejo tudi hiperbilirubinemijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Povišane vrednosti ALT, AST ali bilirubina

V študiji HER2CLIMB so se povišane vrednosti ALT, AST ali bilirubina pojavile pri 41 % bolnikov, zdravljenih s tukatinibom v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom. Dogodki stopnje 3 ali višje so se pojavili pri 9 % bolnikov. Povišane vrednosti ALT, AST ali bilirubina so pri 9 % bolnikov privedle do zmanjšanja odmerka in pri 1,5 % bolnikov do prekinitve zdravljenja. Mediani čas do

pojava povišanih vrednosti ALT, AST ali bilirubina katerekoli stopnje je bil 37 dni; 84 % dogodkov je izzvenelo, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 22 dni. Razmisлити je treba o spremljanju in prilagoditvi odmerka (vključno s prekinitvijo zdravljenja) (glejte poglavje 4.4).

Driska

V študiji HER2CLIMB se je driska pojavila pri 82 % bolnikov, zdravljenih s tukatinibom v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom. Dogodki driske stopnje 3 ali višje so se pojavili pri 13 % bolnikov. Dva bolnika, pri katerih se je pojavila driska stopnje 4, sta kasneje umrla, pri čemer je driska prispevala k smrti. Driska je pri 6 % bolnikov privedla do zmanjšanja odmerka in pri 1 % bolnikov do prekinitve zdravljenja. Mediani čas do pojava driske katerekoli stopnje je bil 12 dni; 81 % dogodkov driske je izzvenelo, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 8 dni. Profilaktična uporaba antidiaroičkov ni bila potrebna. Antidiaroična zdravila so uporabljali pri manj kot polovici ciklov zdravljenja, pri katerih so poročali o dogodkih driske. Mediano trajanje uporabe antidiaroičkov je bilo 3 dni na cikel (glejte poglavje 4.4).

Povišane koncentracije kreatinina brez okvare delovanja ledvic

Pri bolnikih, zdravljenih s tukatinibom, so opazili povišanje serumskih koncentracij kreatinina, kar je posledica zaviranja transporta kreatinina skozi ledvične tubule brez vpliva na glomerulno funkcijo. V kliničnih študijah so se povišane serumske koncentracije kreatinina (v povprečju za 30 %) pojavile v prvih ciklih zdravljenja s tukatinibom in so ostale povišane, vendar stabilne ves čas zdravljenja, po njegovi prekinitvi pa so bile reverzibilne.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

V študiji HER2CLIMB je bilo 82 bolnikov, ki so prejeli tukatinib, starih ≥ 65 let, od tega je bilo 8 bolnikov starih ≥ 75 let. Incidenca resnih neželenih učinkov je pri bolnikih, starih ≥ 65 let, znašala 34 %, pri bolnikih, starih < 65 let, pa 28 %. Bolnikov, starih ≥ 75 let, je bilo premalo, da bi lahko ocenili razlike v varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebne antidote ni, korist hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja tukatiniba pa ni znana. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje s tukatinibom začasno prekiniti in uvesti splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EH03.

Mehanizem delovanja

Tukatinib je reverzibilen, močan in selektiven zaviralec tirozin-kinaze HER2. Pri preskušanju celičnega signaliziranja je tukatinib > 1000 -krat bolj selektiven za HER2 kot za receptor za epidermalni rastni faktor. *In vitro* tukatinib zavira fosforilacijo HER2 in HER3, kar povzroči zaviranje nadaljnjih kaskad celičnih signalnih poti in celično proliferacijo, ter sproži odmiranje tumorskih celic

odvisnih od HER2. *In vivo* tukatinib zavira rast tumorjev, odvisnih od HER2, kombinacija tukatiniba in trastuzumaba pa je pokazala močnejše protitumorsko delovanje *in vitro* ter *in vivo* v primerjavi s samim tukatinibom ali trastuzumabom.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Večkratni 300 mg odmerki tukatiniba dvakrat na dan v študiji TQT pri zdravih preskušancih niso imeli učinka na interval QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tukatiniba v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani globalni študiji s primerjalno učinkovino (HER2CLIMB). Sodelujoči bolniki so imeli lokalno napredovalega neizrezljivega ali metastatskega HER2-pozitivnega raka dojke z možganskimi metastazami ali brez njih in so se predhodno zdravili s trastuzumabom, pertuzumabom in trastuzumab emtanzinom (T-DM1) kot samostojnimi zdravili ali v kombinaciji v okviru neoadjuvantnega, adjuvantnega ali metastatskega zdravljenja. Prekomerno izraženost ali amplifikacijo HER2 so potrdili z analizo v osrednjem laboratoriju.

Bolniki z možganskimi metastazami, vključno s tistimi, ki so imeli nezdravljene ali napredujoče lezije, so lahko sodelovali v študiji, če so bili nevrolško stabilni in niso potrebovali takojšnjega obsevanja ali operacije možganov. Bolniki, ki so potrebovali takojšen lokalni poseg, so lahko prejeli lokalno zdravljenje in so se lahko v študijo vključili naknadno. V študijo so bili vključeni bolniki z nezdravljenimi možganskimi metastazami in bolniki z zdravljenimi možganskimi metastazami, ki so bile od zadnjega obsevanja ali operacije možganov stabilne ali pa so napredovale. Bolnike, ki so za obvladovanje simptomov metastaz v osrednjem živčevju < 28 dni pred prvim odmerkom zdravila prejeli sistemske kortikosteroide (skupno ≥ 2 mg deksametazona ali podobnega zdravila na dan), so iz študije izključili. Iz študije so bili izključeni tudi bolniki z leptomeningealno boleznijo. Bolniki, ki so se že zdravili z zaviralci tirozin-kinaze HER2, so bili izključeni, z izjemo bolnikov, ki so prejeli lapatinib ≤ 21 dni in so zdravljenje z njim prekinili zaradi drugih razlogov, kot je napredovanje bolezni ali huda toksičnost. Za bolnike s tumorji s pozitivnimi hormonskimi receptorji endokrino zdravljenje ni bilo dovoljeno kot sočasno zdravljenje, z izjemo agonistov gonadotropin sproščujočega hormona, ki se uporablja za zaviranje funkcije jajčnikov pri ženskah pred menopavzo.

Skupno 612 bolnikov je bilo v razmerju 2 : 1 randomiziranih v skupino, ki bo prejela tukatinib v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom ($n = 410$), ali skupino, ki bo prejela placebo v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom ($n = 202$). Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost anamneze možganskih metastaz (da *ali* ne), stanja zmogljivosti po ECOG (Eastern cooperative oncology group) (0 *ali* 1) in regijo (ZDA, Kanada ali ostali svet).

Demografske značilnosti bolnikov so bile med obema skupinama uravnotežene. Mediana starost je bila 54 let (razpon od 25 do 82); 116 (19 %) bolnikov je bilo starih 65 let ali več. 444 bolnikov je bilo belcev (73 %) in 607 je bilo žensk (99 %). 314 bolnikov (51 %) je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG enako 1, 298 bolnikov (49 %) pa 0. Šestdeset odstotkov bolnikov je imelo bolezen z izraženimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji. Oseminštirideset odstotkov bolnikov je imelo ali pa je v preteklosti kdaj imelo možganske metastaze; od tega jih je 23 % imelo nezdravljene možganske metastaze, 40 % zdravljene, vendar stabilne možganske metastaze in 37 % zdravljene, vendar radiografsko potrjeno napredujoče možganske metastaze. Poleg tega je 49 % bolnikov imelo pljučne metastaze, 35 % jetrne metastaze in 14 % kožne metastaze. Mediano število predhodnih linij sistemskega zdravljenja, ki so jih prejeli bolniki, je bilo 4 (razpon od 2 do 17), mediano število predhodnih linij sistemskega zdravljenja pri metastatski bolezni pa 3 (razpon od 1 do 14). Vsi bolniki so se predhodno zdravili s trastuzumabom in trastuzumab emtanzinom, vsi razen dveh bolnikov pa so se predhodno zdravili s pertuzumabom.

Tukatinib ali placebo v odmerku 300 mg peroralno dvakrat na dan so dajali do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Trastuzumab so dajali intravensko v polnilnem odmerku 8 mg/kg 1. dan

1. cikla, čemur je sledil vzdrževalni odmerek 6 mg/kg 1. dan vsakega naslednjega 21-dnevnega cikla. Druga možnost odmerjanja trastuzumaba je bila fiksni odmerek 600 mg, ki so ga dajali subkutano 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Kapecitabin v odmerku 1000 mg/m² peroralno dvakrat na dan so dajali od 1. do 14. dne vsakega 21-dnevnega cikla.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) na podlagi slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR – blinded independent central review) pri prvih 480 randomiziranih bolnikih. Pri tej populaciji je bilo mediano trajanje izpostavljenosti tukatinibu v skupini bolnikov, ki so prejeli tukatinib, trastuzumab in kapecitabin, 7,3 meseca (razpon od < 0,1 do 35,1), mediano trajanje izpostavljenosti placebu v skupini bolnikov, ki so prejeli placebo, trastuzumab in kapecitabin, pa 4,4 meseca (razpon od < 0,1 do 24,0). Opazili so podobne razlike pri izpostavljenosti trastuzumabu in kapecitabinu.

Sekundarne opazovane dogodke so ocenjevali pri vseh randomiziranih bolnikih (n = 612) in so vključevali celokupno preživetje (OS – overall survival), PFS pri bolnikih z anamnezo ali prisotnostjo možganskih metastaz (PFS_{BrainMets}) in potrjeno stopnjo objektivnega odziva (ORR – objective response rate).

Rezultati primarnih in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov pri vnaprej opredeljenih podskupinah (status hormonskih receptorjev, prisotnost ali anamneza možganskih metastaz, stanje po ECOG in regija) so bili skladni. PFS po presoji raziskovalca je bilo skladno s PFS po oceni BICR.

Rezultati učinkovitosti primarne analize so povzeti v preglednici 5 in slikah 1 in 2.

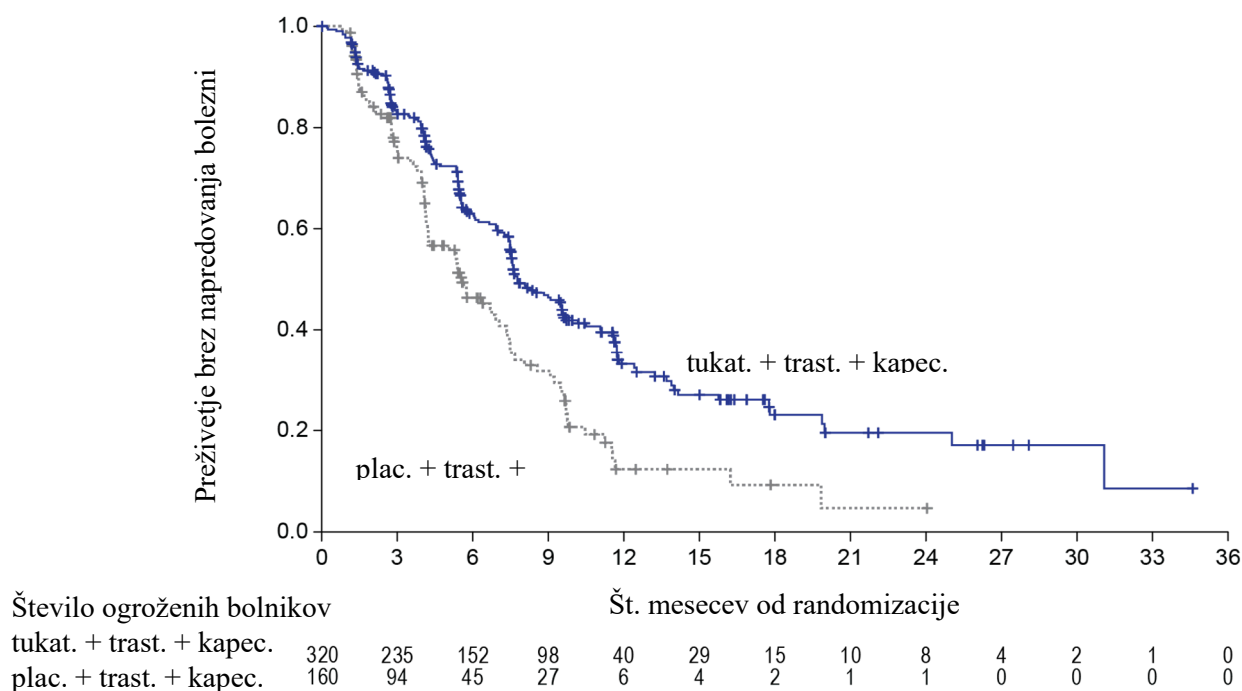
Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz študije HER2CLIMB (primarna analiza)

	Tukatinib + trastuzumab + kapecitabin	Placebo + trastuzumab + kapecitabin
PFS¹	n = 320	n = 160
Število dogodkov (%)	178 (56)	97 (61)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
P-vrednost ³	< 0,00001	
Mediana (mesece) (95-odstotni IZ)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	n = 410	n = 202
Število smrti, n (%)	130 (32)	85 (42)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
P-vrednost ³	0,00480	
Mediano OS, mesece (95-odstotni IZ)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	n = 198	n = 93
Število dogodkov (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P-vrednost ³	< 0,00001	
Mediana (mesece) (95-odstotni IZ)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Potrjeni ORR za bolnike z izmerljivo boleznijo	n = 340	n = 171
ORR (95-odstotni IZ) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P-vrednost ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
TO		
Mediano TO v mesecih (95-odstotni IZ) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

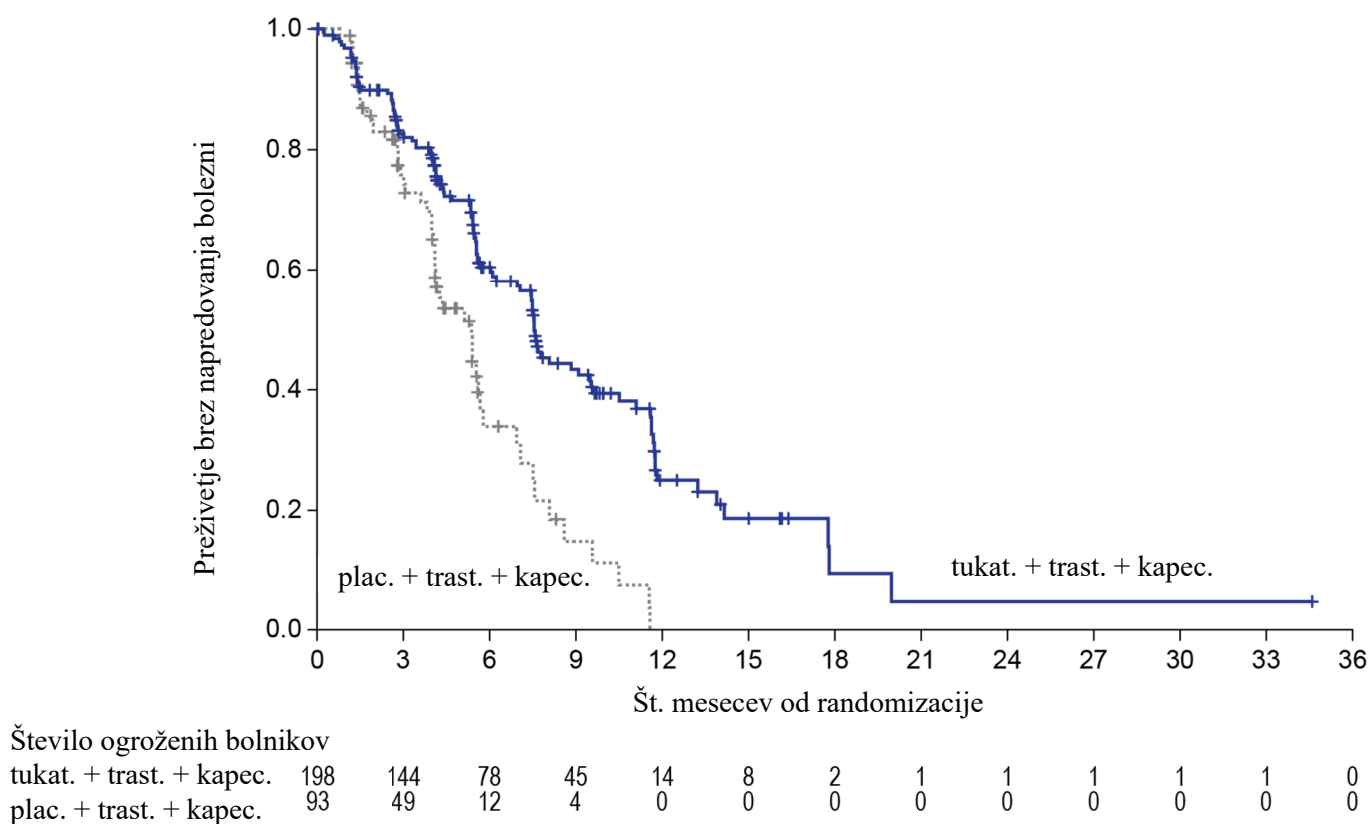
BICR = slepi neodvisni centralni pregled (blinded independent central review); IZ = interval zaupanja; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival); OS = celokupno preživetje; ORR = objektivni odziv na zdravljenje (objective response rate); CR = popolni odziv na zdravljenje (complete response); PR = delni odziv na zdravljenje (partial response); TO = trajanje odziva.

1. Primarna analiza PFS, izvedena pri prvih 480 randomiziranih bolnikih. PFS temelji na Kaplan-Meierjevih analizah.
2. Razmerje tveganja in 95-odstotni intervali zaupanja temeljijo na stratificiranem Coxovem regresijskem modelu sorazmernih tveganj za nadzor dejavnikov stratifikacije (prisotnost ali anamneza možganskih metastaz, stanje po ECOG (Eastern cooperative oncology group) in regija sveta).
3. Dvostranska p-vrednost, ki temelji na postopku ponovne randomizacije za nadzor dejavnikov stratifikacije.
4. Analiza vključuje bolnike z anamnezo ali prisotnostjo parenhimskih možganskih metastaz v izhodišču, vključno s tarčnimi in netarčnimi lezijami. Ne vključuje bolnikov, ki so imeli samo duralne lezije.
5. Dvostranski 95-odstotni točni interval zaupanja, izračunan s Clopper-Pearsonovo metodo.
6. Cochran-Mantel-Haenszelov test za nadzor dejavnikov stratifikacije (prisotnost ali anamneza možganskih metastaz, stanje po ECOG (Eastern cooperative oncology group) in regija sveta).
7. Izračunano z metodo komplementarne transformacije log-log.

Slika 1. Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni BICR)



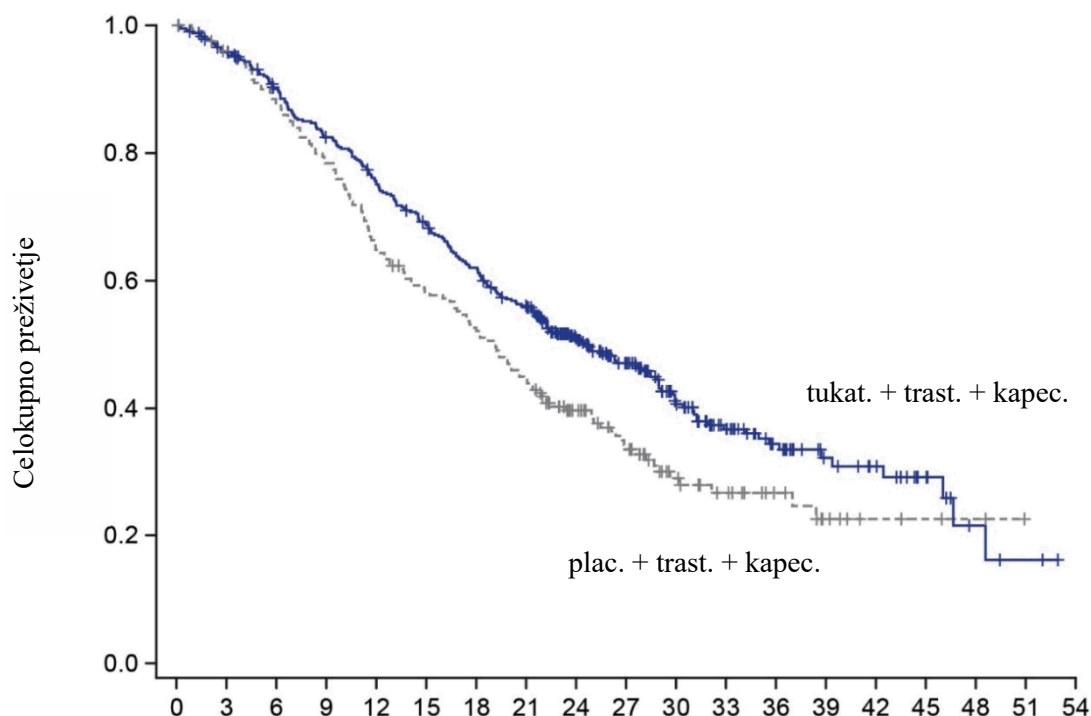
Slika 2. Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni BICR) pri bolnikih z možganskimi metastazami



Kot je bilo načrtovano po protokolu, je bila približno dve leti po zadnjem randomiziranem bolniku opravljena končna analiza OS na podlagi 370 dogodkov, kar je ustrezalo mediani spremljanja

29,6 meseca. Mediana OS je znašala 24,7 meseca (95 % IZ: 21,6; 28,9) pri bolnikih v skupini tukatinib + trastuzumab + kapecitabin v primerjavi z 19,2 meseca (95 % IZ: 16,4; 21,4) pri bolnikih v skupini placebo + trastuzumab + kapecitabin (razmerje tveganja = 0,725; 95 % IZ: 0,585; 0,898). Končna analiza OS je prikazana na sliki 3.

Slika 3. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (končna analiza)



Število ogroženih bolnikov	Št. mesecev od randomizacije																
tukat. + trast. + kapec.	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11	4
plac. + trast. + kapec.	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3	2
																	0

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom TUKYSA za vse podskupine pediatrične populacije pri malignih novotvorbah v dojkah (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemska izpostavljenost tukatinibu (AUC_{inf} in C_{max}) se je pri peroralnih odmerkih od 50 do 300 mg (0,17- do 1-kratni priporočeni odmerek) povečevala sorazmerno z odmerkom. Po 14-dnevni uporabi 300 mg tukatiniba dvakrat na dan so opazili 1,7-kratno nakopičenje na podlagi AUC in 1,5-kratno nakopičenje na podlagi C_{max} . Čas do stanja dinamičnega ravnovesja je bil približno 4 dni.

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem odmerku 300 mg tukatiniba je bila mediana časa do najvišje plazemske koncentracije približno 2 uri (razpon od 1 do 4 ur).

Vplivi hrane

Po uporabi enkratnega odmerka tukatiniba pri 11 preskušancih po obroku z visoko vsebnostjo maščob (približno 58 % maščob, 26 % ogljikovih hidratov in 16 % beljakovin) se je povprečna AUC_{inf} povečala za 1,5-krat, T_{max} se je podaljšal z 1,5 ure na 4 ure, C_{max} pa se ni spremenila. Vpliv hrane na

farmakokinetiko tukatiniba ni bil klinično pomemben, zato se tukatinib lahko jemlje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve tukatiniba pri zdravih preskušancih je bil približno 1670 l po enkratnem odmerku 300 mg. Vezava na plazemske beljakovine je bila 97,1-odstotna pri klinično pomembnih koncentracijah.

Biotransformacija

Tukatinib se v glavnem presnavlja prek CYP2C8 ter v manjšem obsegu prek CYP3A in aldehyd oksidaze.

Študije medsebojnega delovanja zdravil in vitro

Tukatinib je substrat CYP2C8 in CYP3A.

Tukatinib je pri klinično pomembnih koncentracijah reverzibilni zaviralec CYP2C8 in CYP3A ter časovno odvisni zaviralec CYP3A.

Tukatinib ima pri klinično pomembnih koncentracijah majhno sposobnost zaviranja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in UGT1A1.

Tukatinib je substrat P-gp in BCRP. Tukatinib ni substrat OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K in BSEP.

Tukatinib zavira transport metformina prek MATE1/MATE2-K in transport kreatinina prek OCT2/MATE1. Povišanje serumskih koncentracij kreatinina, ki so ga opazili v kliničnih študijah s tukatinibom, je posledica zaviranja izločanja kreatinina iz tubulov prek OCT2 in MATE1.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 300 mg se tukatinib pri zdravih osebah izloči iz plazme s povprečnim razpolovnim časom približno 8,5 ure in navideznim očistkom 148 l/uro.

Ekskrecija

Tukatinib se v glavnem izloča po hepatobiliarni poti, izločanje skozi ledvice je zelo majhno. Po enkratnem peroralnem odmerku 300 mg ^{14}C -tukatiniba so približno 85,8 % celokupnega radioaktivno označenega odmerka odkrili v blatu (15,9 % uporabljenega odmerka tukatiniba v nespremenjeni obliki), 4,1 % pa v urinu; skupno 89,9 % celokupnega odmerka v 312 urah po odmerjanju. V plazmi je bilo približno 75,6 % plazemske radioaktivnosti v nespremenjeni obliki, 19 % radioaktivnosti so pripisali znanim presnovkom, za približno 5 % pa niso opredelili izvora.

Posebne skupine bolnikov

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize glede na demografske značilnosti, starost (< 65 let (n = 211); ≥ 65 let (n = 27)), albumin (25,0 do 52,0 g/l), očistek kreatinina (CL_{cr} 60 do 89 ml/min (n = 89); CL_{cr} 30 do 59 ml/min (n = 5)), telesna masa (40,7 do 138,0 kg), in rasa (belci (n = 168), črnci (n = 53) ali Azijci (n = 10)) niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost tukatinibu. Podatki za osebe s hudo okvaro delovanja ledvic niso na voljo.

Okvara ledvic

Farmakokinetike tukatiniba niso ocenili v posebni študiji uporabe pri okvari ledvic.

Okvara jeter

Blaga (stopnja A po Child-Pughovi lestvici) in zmerna (stopnja B po Child-Pughovi lestvici) okvara jeter nista imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost tukatinibu. AUC_{inf} tukatiniba je bila

pri preskušancih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughovi lestvici) 1,6-krat večja kot pri preskušancih z normalnim delovanjem jeter. Podatki za bolnike z rakom dojke, ki imajo hudo okvaro delovanja jeter, niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij rakotvornosti s tukatinibom niso izvedli.

Pri standardnih preskusih genotoksičnosti tukatinib ni bil klastogen ali mutagen.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, izvedenih pri podganah, so opazili zmanjšano število rumenih teles/cisto rumenega tesca, povečano število intersticijskih celic jajčnikov, atrofijo maternice in pretvorbo vaginalnih epitelijskih celic v celice, ki izločajo sluz, pri odmerkih ≥ 6 mg/kg/dan, ki so jih dajali dvakrat na dan, kar je ustrezalo 0,09-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC_{0-12} pri priporočenem odmerku. Pri odmerkih, ki so povzročili izpostavljenost, ki je do 8-krat (pri opicah) oziroma 13-krat (pri podganah) presegala izpostavljenost pri človeku pri priporočenem odmerku na podlagi AUC_{0-12} , niso opazili nobenih histoloških učinkov na reproduktivne organe samcev ali samic javanskih makakov ali na reproduktivne organe samcev podgan.

Študije embriofetalnega razvoja so izvedli pri kuncih in podganah. Pri brejih kuncih so opazili povečano resorpcijo, zmanjšan odstotek živih plodov ter skeletne, visceralne in zunanje malformacije pri plodih pri odmerku ≥ 90 mg/kg/dan; pri tem odmerku je izpostavljenost matere približno enaka izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem odmerku na podlagi AUC. Pri brejih podganah so pri odmerkih ≥ 90 mg/kg/dan opazili zmanjšano telesno maso matere in povečanje telesne mase. Pri plodih so opazili učinka zmanjšanje telesne mase in zapozneno osifikacijo pri odmerkih ≥ 120 mg/kg/dan; pri tem odmerku izpostavljenost matere za približno 6-krat presega izpostavljenost pri človeku pri priporočenem odmerku na podlagi AUC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kopovidon (E1208)
krospovidon (E1202)
natrijev klorid
kalijev klorid (E508)
natrijev hidrogenkarbonat (E500)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

poli(vinilalkohol) (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz OPA/ALU/PVC, zavarjen z aluminijasto folijo.

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla vsebuje 88 filmsko obloženih tablet (11 pretisnih omotov s po 8 tabletami).

TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla vsebuje 84 filmsko obloženih tablet (21 pretisnih omotov s po 4 tabletami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete: EU/1/20/1526/001

TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete: EU/1/20/1526/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. februar 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 17. september 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov (proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij)

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete
tukatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg tukatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in kalij. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

88 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1526/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

TUKYSA 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

TUKYSA 50 mg tablete
tukatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete
tukatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg tukatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in kalij. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

84 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1526/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TUKYSA 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

TUKYSA 150 mg tablete
tukatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete tukatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TUKYSA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TUKYSA
3. Kako jemati zdravilo TUKYSA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TUKYSA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TUKYSA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo TUKYSA

Zdravilo TUKYSA je zdravilo za zdravljenje raka dojk. Vsebuje učinkovino tukatinib in spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci proteinskih kinaz, ki preprečujejo rast nekaterih vrst rakavih celic v telesu.

Za kaj uporabljamo zdravilo TUKYSA

Zdravilo TUKYSA uporabljamo pri odraslih, ki imajo raka dojk:

- ki ima receptor (tarčo) na rakavih celicah, ki se imenuje humani epidermalni rastni faktor receptor 2 (HER2-pozitiven rak dojk);
- ki se je razširil zunaj območja prvotnega tumorja ali v druge organe, kot so možgani, ali pa ga ni mogoče odstraniti z operacijo;
- zaradi katerega so se že zdravili z določenimi drugimi zdravili proti raku dojk.

Zdravilo TUKYSA se jemlje skupaj z dvema drugima zdraviloma za zdravljenje raka, **trastuzumabom** in **kapecitabinom**. Za ti dve zdravili so na voljo ločena navodila za uporabo. **Prosimo zdravnika**, naj vam pove več o njiju.

Kako deluje zdravilo TUKYSA

Zdravilo TUKYSA deluje tako, da zavira receptorje HER2 na rakavih celicah. HER2 ustvarja signale, ki lahko pospešujejo rast raka, zaviranje pa lahko upočasni ali onemogoči rast rakavih celic ali pa jih v celoti uniči.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TUKYSA

Ne jemljite zdravila TUKYSA

- če ste alergični na tukatinib ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Pred začetkom jemanja zdravila TUKYSA se posvetujte z zdravnikom, če imate težave z jetri. Med zdravljenjem bo zdravnik opravljal preiskave, s katerimi bo preverjal, ali vaša jetra pravilno delujejo.
- Zdravilo TUKYSA lahko povzroči hudo drisko. Ob prvem znaku driske (tekočega blata) in v kolikor imate dolgotrajno drisko s slabostjo in/ali bruhanjem, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo TUKYSA lahko škoduje nerojenemu otroku, če ga jemlje nosečnica. Če menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo TUKYSA. Glejte poglavje »Nosečnost in dojenje« spodaj.

Otroci in mladostniki

Zdravilo TUKYSA se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let. Varnosti zdravila TUKYSA in njegove učinkovitosti pri tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo TUKYSA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila TUKYSA ali pa zdravilo TUKYSA lahko vpliva na način delovanja teh zdravil. Med njimi so nekatera zdravila iz naslednjih skupin:

- šentjanževka – zeliščni proizvod, ki se uporablja za zdravljenje depresije;
- itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb;
- rifampicin – uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb;
- darunavir, sakvinavir, tipranavir – uporabljajo se za zdravljenje virusa HIV;
- fenitoin, karbamazepin – uporabljata se za zdravljenje epilepsije ali boleče bolezni obraza, ki se imenuje trigeminalna nevralgija, ali za obvladovanje resnih motenj razpoloženja, kadar druga zdravila niso učinkovita;
- buspiron – uporablja se za zdravljenje določenih težav z duševnim zdravjem;
- sirolimus, takrolimus – uporabljata se za obvladovanje imunskega odziva telesa po presaditvi;
- digoksin – uporablja se za zdravljenje težav s srcem;
- lomitapid, lovastatin – uporabljata se za zdravljenje nenormalnih ravni holesterola;
- alfentanil – uporablja se za blaženje bolečine;
- avanafil, vardenafil – uporabljata se za zdravljenje erektilne disfunkcije;
- darifenacin – uporablja se za zdravljenje urinske inkontinence;
- midazolam, triazolam – uporabljata se za zdravljenje epileptičnih napadov, anksioznih motenj, paničnih napadov, agitacije in nespečnosti;
- repaglinid – uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2;
- ebastin – antihistaminik, ki se uporablja za zdravljenje sezonskega in trajnega alergijskega rinitisa ter rinokonjunktivitisa;
- everolimus, ibrutinib – uporabljata se za zdravljenje določenih rakov;
- naloksegol – uporablja se za zdravljenje zaprtja.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo TUKYSA lahko povzroča škodljive učinke na nerojenega otroka, če ga jemlje nosečnica. Preden boste začeli jemati zdravilo TUKYSA, bo zdravnik pri vas opravil test nosečnosti.

- Če ste **noseči**, menite, da **bi lahko bili noseči**, ali **načrtujete zanositev**, se **posvetujte z zdravnikom**, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik bo presodil, ali morebitne prednosti za vas odtehtajo tveganje za nerojenega otroka.
- Med jemanjem zdravila TUKYSA in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku **uporabljajte zanesljivo metodo kontracepcije**, da preprečite zanositev.

- Če ste moški in imate spolno partnerko, ki lahko zanosi, med jemanjem zdravila TUKYSA in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku **uporabljajte zanesljivo metodo kontracepcije**, da preprečite zanositev.
- Če **zanosite** med zdravljenjem z zdravilom TUKYSA, **obvestite zdravnika**. Zdravnik bo ocenil morebitne prednosti za vas ob nadaljevanju jemanja tega zdravila in tveganje za nerojenega otroka.

Ni znano, ali zdravilo TUKYSA prehaja v materino mleko.

- Če **dojite** ali **načrtujete dojenje**, **se posvetujte z zdravnikom**, preden vzamete to zdravilo. Med zdravljenjem z zdravilom TUKYSA in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku ne smete dojit. Posvetujte se z zdravnikom o najboljšem načinu hranjenja vašega dojenčka med zdravljenjem.

Če imate kakršnakoli vprašanja, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**, preden vzamete zdravilo TUKYSA.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo TUKYSA imelo vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev. Kljub temu ste odgovorni za to, da presodite, ali lahko upravljate vozilo ali opravljate druge dejavnosti, ki zahtevajo večjo koncentracijo.

Zdravilo TUKYSA vsebuje natrij in kalij

To zdravilo vsebuje 55,3 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerek 300 mg. To je enako 2,75 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje 60,6 mg kalija na odmerek 300 mg. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo zmanjšano delovanje ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

3. Kako jemati zdravilo TUKYSA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek

Priporočen odmerek je 300 mg (dve 150-mg tableti) peroralno (skozi usta) dvakrat na dan.

Zdravnik lahko odmerek zdravila TUKYSA spremeni, če se pri vas pojavijo določeni neželeni učinki. Da bi lahko jemali manjši odmerek, vam zdravnik lahko predpiše 50-mg tablete.

Način uporabe

Zdravilo TUKYSA lahko jemljete s hrano ali med obroki.

- Tablete pogoltnite cele, eno za drugo. Tablete ne smete žvečiti ali zdrobiti, da se bo učinkovina zagotovo sprostila tako, kot je predvideno.
- Posamezne odmerke jemljite v razmaku približno 12 ur, vsak dan ob istem času.
- Če po uporabi zdravila TUKYSA bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka, ampak nadaljujte z naslednjim odmerkom po urniku.

Med jemanjem zdravila TUKYSA

- Glede na neželene učinke, ki se bodo pojavili pri vas, bo zdravnik morda priporočil zmanjšanje odmerka ali začasno prekinitev zdravljenja.
- Zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom TUKYSA tudi preverjal delovanje vaših jeter.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila TUKYSA, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če je mogoče, mu pokažite ovojnino.

Če ste pozabili vzeti zdravilo TUKYSA

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Vzemite naslednji odmerek po urniku.

Če ste prenehali jemati zdravilo TUKYSA

Zdravilo TUKYSA se uporablja za dolgotrajno zdravljenje in ga morate jemati brez prekinitve. **Ne prenehajte jemati zdravila TUKYSA**, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo spodaj navedeni neželeni učinki.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska,
- občutek siljenja na bruhanje (slabost),
- bruhanje,
- razjede in rane v ustih, vnetje ustne votline,
- težave z jetri, ki lahko povzročijo srbenje, porumenelost oči in kože, temen urin in bolečino ali nelagodje v zgornjem desnem delu želodca,
- izpuščaj,
- bolečine v sklepih,
- zmanjšanje telesne mase,
- krvavitev iz nosu.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TUKYSA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TUKYSA

Učinkovina je tukatinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje bodisi 50 mg ali 150 mg tukatiniba.

Druge sestavine zdravila so:

- jedro tablete: kopovidon, krosopovidon, natrijev klorid, kalijev klorid, natrijev hidrojenkarbonat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza (glejte poglavje 2 »Zdravilo TUKYSA vsebuje natrij in kalij«);
- filmska obloga: poli(vinilalkohol), titanov dioksid, makrogol, smukec, rumeni železov oksid.

Izgled zdravila TUKYSA in vsebina pakiranja

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete (tablete) so okrogle, rumene tablete in imajo vtisnjeno oznako »TUC« na eni strani in »50« na drugi strani.

TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete (tablete) so ovalne, rumene tablete in imajo vtisnjeno oznako »TUC« na eni strani in »150« na drugi strani.

Zdravilo TUKYSA je na voljo v pretisnih omotih z aluminijasto folijo. Eno pakiranje vsebuje:

TUKYSA 50 mg filmsko obložene tablete

- 88 tablet (11 pretisnih omotov, ki vsebujejo 8 tablet).

TUKYSA 150 mg filmsko obložene tablete

- 84 tablet (21 pretisnih omotov, ki vsebujejo 4 tablete).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

Proizvajalec

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Nizozemska

ali

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

Plankstadt

Baden-Wuerttemberg

68723

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 A.E.

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 (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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.