

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete
TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg tukatiniba.

TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg tukatiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 150 mg sadrži 27,64 mg natrija i 30,29 mg kalija.
Doza od 300 mg lijeka TUKYSA sadrži 55,3 mg natrija i 60,6 mg kalija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete

Žuta, filmom obložena tableta okruglog oblika, s utisnutom oznakom „TUC” na jednoj strani i „50” na drugoj strani. Tableta od 50 mg ima promjer od približno 8 mm.

TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete

Žuta, filmom obložena tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom „TUC” na jednoj strani i „150” na drugoj strani. Tableta od 150 mg je približno 17 mm duga i 7 mm široka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

TUKYSA je indicirana u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom za liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su prethodno primili najmanje 2 anti-HER2 režima liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom TUKYSA mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Preporučena doza je 300 mg tukatiniba (dvije tablete od 150 mg) uzeta dvaput dnevno kontinuirano u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom, u dozama opisanim u tablici 1. Za daljnje informacije o istodobno primjenjivanom trastuzumabu i kapecitabinu pogledati njihove sažetke opisa svojstava lijeka. Komponente ovog režima liječenja mogu se primijeniti u bilo kojem redoslijedu.

Tablica 1: Preporučeno doziranje

Liječenje	Doza	Dani liječenja	Vrijeme u odnosu na obrok
tukatinib	300 mg peroralno dvaput dnevno	kontinuirano	s ili bez obroka
kapecitabin	1000 mg/m ² peroralno dvaput dnevno	1. do 14. dan svakih 21 dan	unutar 30 minuta nakon obroka
trastuzumab intravensko doziranje			
početna doza	8 mg/kg intravenski	1. dan	
sljedeće doze	6 mg/kg intravenski	svakih 21 dan	nije primjenjivo
ILI supkutano doziranje	600 mg supkutano	svakih 21 dan	

Liječenje lijekom TUKYSA potrebno je nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, potrebno je da bolesnik uzme svoju sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme prema rasporedu.

Prilagodba doze

Preporučene prilagodbe doze tukatiniba za bolesnike s nuspojavama (vidjeti dio 4.8) navedene su u tablicama 2 i 3. Za istodobno primjenjivani trastuzumab i kapecitabin pogledati njihove sažetke opisa svojstava lijeka za prilagodbe doze zbog toksičnosti za koje se sumnja da su uzrokovane tim terapijama.

Tablica 2: Preporučena smanjenja doze tukatiniba zbog nuspojava

Razina doze	Doza tukatiniba
preporučena početna doza	300 mg dvaput dnevno
prvo smanjenje doze	250 mg dvaput dnevno
drugo smanjenje doze	200 mg dvaput dnevno
treće smanjenje doze	150 mg dvaput dnevno ¹

1. Potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka TUKYSA u bolesnika koji ne mogu podnositi 150 mg peroralno dvaput dnevno.

Tablica 3: Preporučene prilagodbe doza tukatiniba zbog nuspojava

Nuspojava	Težina ¹	Prilagodba doziranja tukatiniba
proljev	1. i 2. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze.
	3. stupanj bez liječenja proljeva	Započeti ili intenzivirati odgovarajuće liječenje. Prekinuti primjenu tukatiniba do oporavka na ≤ 1 . stupanj, potom nastaviti primjenu tukatiniba u istoj razini doze.
	3. stupanj uz liječenje proljeva	Započeti ili intenzivirati odgovarajuće liječenje. Prekinuti primjenu tukatiniba do oporavka na ≤ 1 . stupanj, potom nastaviti primjenu tukatiniba u sljedećoj nižoj razini doze.
	4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu tukatiniba.
povišeni ALT, AST ili ukupni bilirubin ²	bilirubin 1. stupnja ($> \text{GGN}$ do $1,5 \times \text{GGN}$)	Nije potrebna prilagodba doze.
	bilirubin 2. stupnja ($> 1,5$ do $3 \times \text{GGN}$)	Prekinuti primjenu tukatiniba do oporavka na ≤ 1 . stupanj, potom nastaviti primjenu tukatiniba u istoj razini doze.
	ALT ili AST 3. stupnja (> 5 do $20 \times \text{GGN}$) ILI bilirubin 3. stupnja (> 3 do $10 \times \text{GGN}$)	Prekinuti primjenu tukatiniba do oporavka na ≤ 1 . stupanj, potom nastaviti primjenu tukatiniba u sljedećoj nižoj razini doze.
	ALT ili AST 4. stupnja ($> 20 \times \text{GGN}$) ILI bilirubin 4. stupnja ($> 10 \times \text{GGN}$)	Trajno prekinuti primjenu tukatiniba.
	ALT ili AST $> 3 \times \text{GGN}$ I bilirubin $> 2 \times \text{GGN}$	Trajno prekinuti primjenu tukatiniba.
druge nuspojave	1. i 2. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze.
	3. stupanj	Prekinuti primjenu tukatiniba do oporavka na ≤ 1 . stupanj, potom nastaviti primjenu tukatiniba u sljedećoj nižoj razini doze.
	4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu tukatiniba.

1. Stupnjevi temeljeni na verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

2. Kratice: GGN = gornja granica normale; ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza

Istodobna primjena s inhibitorima CYP2C8

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP2C8. Ako se istodobna primjena sa snažnim inhibitorom CYP2C8 ne može izbjeći, potrebno je smanjiti početnu dozu tukatiniba na 100 mg peroralno dvaput dnevno. Nakon prestanka primjene snažnog inhibitora CYP2C8 u trajanju od 3 poluvijeka eliminacije, potrebno je nastaviti primjenu tukatiniba u dozi koja je bila uzimana prije početka primjene inhibitora (vidjeti dio 4.4 i dio 4.5). Kod primjene umjerenih inhibitora CYP2C8, potrebno je pojačati praćenje zbog moguće pojave toksičnosti lijeka TUKYSA.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2). Tukatinib nije ispitan u bolesnika u dobi iznad 80 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) preporučuje se smanjena početna doza od 200 mg peroralno dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka TUKYSA u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

TUKYSA se primjenjuje peroralno. Tablete je potrebno progutati cijele i ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja (vidjeti dio 5.2).

Lijek TUKYSA potrebno je uzimati u razmaku od približno 12 sati, u isto vrijeme svakog dana, s hranom ili bez nje. Lijek TUKYSA smije se uzimati u isto vrijeme s kapecitabinom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laboratorijske pretrage

Povišeni ALT, AST i bilirubin

Tijekom liječenja tukatinibom prijavljeni su povišeni ALT, AST i bilirubin (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti ALT, AST i ukupni bilirubin svaka tri tjedna ili prema kliničkoj indikaciji. Na temelju težine nuspojave, liječenje tukatinibom potrebno je prekinuti, potom smanjiti dozu ili trajno prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2).

Povišeni kreatinin bez oštećene funkcije bubrega

Povišeni kreatinin u serumu (srednja vrijednost povećanja od 30%) bio je opažen zbog inhibicije bubrežnog tubularnog transporta kreatinina bez utjecaja na glomerularnu funkciju (vidjeti dio 4.8). Za određivanje oštećenosti funkcije bubrega, mogu se razmotriti drugi markeri koji se ne temelje na kreatininu, poput uree u krvi, cistatina C ili izračunate brzine glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR).

Proljev

Tijekom liječenja tukatinibom prijavljen je proljev, uključujući teške događaje poput dehidracije, hipotenzije, akutne ozljede bubrega i smrti (vidjeti dio 4.8). Ako se javi proljev, potrebno je primijeniti antidijaroike prema kliničkoj indikaciji. Za proljev ≥ 3 . stupnja, potrebno je prekinuti liječenje tukatinibom, potom smanjiti dozu ili trajno prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2). U slučaju upornog proljeva 2. stupnja uz istodobnu mučninu i/ili povraćanje ≥ 2 . stupnja, odmah treba uvesti i medicinsko zbrinjavanje. Potrebno je provesti dijagnostičke testove prema kliničkoj indikaciji radi isključenja infekcije kao uzroka proljeva 3. ili 4. stupnja ili proljeva bilo kojeg stupnja povezanog s komplikacijama (dehidracijom, vrućicom, neutropenijom).

Embriofetalna toksičnost

Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i njegovog mehanizma djelovanja, tukatinib može imati štetne učinke na fetus ako se primjenjuje u trudnica. U ispitivanjima reprodukcije na životinjama, primjena tukatiniba u skotnih kunića tijekom organogeneze uzrokovala je fetalne abnormalnosti pri maternalnoj izloženosti sličnoj kliničkim izloženostima pri preporučenoj dozi.

Potrebno je savjetovati trudnice o potencijalnom riziku za fetus. Potrebno je savjetovati ženama reproduktivne dobi da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom primjene liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6). Muškim bolesnicima s partnericom reproduktivne dobi potrebno je također savjetovati da koriste učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.

Osjetljivi supstrati CYP3A

Tukatinib je snažan inhibitor CYP3A. Stoga tukatinib može imati interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A što može dovesti do povećanih plazmatskih koncentracija drugog lijeka (vidjeti dio 4.5). Ako se tukatinib istodobno primjenjuje s drugim lijekovima, potrebno je pogledati sažetak opisa svojstava tog lijeka radi preporuka za istodobnu primjenu s inhibitorima CYP3A. Potrebno je izbjegavati istodobno liječenje tukatinibom i supstratima CYP3A kada minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih ili po život opasnih nuspojava. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je smanjiti doziranje supstrata CYP3A u skladu s njegovim sažetkom opisa svojstava lijeka.

Supstrati P-gp prijenosnika

Istodobna primjena tukatiniba i supstrata P-gp prijenosnika povisila je plazmatske koncentracije supstrata P-gp prijenosnika što može povisiti toksičnost povezanu sa supstratom P-gp prijenosnika. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze supstrata P-gp prijenosnika (uključujući osjetljive crijevne supstrate poput dabigatrana) u skladu s njegovim sažetkom opisa svojstava lijeka. Supstrate P-gp prijenosnika potrebno je primjenjivati s oprezom kada minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih ili po život opasnih toksičnosti.

Snažni induktori CYP3A / umjereni induktori CYP2C8

Istodobna primjena tukatiniba i snažnog induktora CYP3A ili umjerenog induktora CYP2C8 snizili su koncentracije tukatiniba što može smanjiti aktivnost tukatiniba. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorom CYP3A ili umjerenim induktorom CYP2C8.

Snažni/umjereni inhibitori CYP2C8

Istodobna primjena tukatiniba i snažnog inhibitora CYP2C8 povećala je koncentracije tukatiniba što može povećati rizik od toksičnosti tukatiniba. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP2C8 (vidjeti dio 4.2).

Nema kliničkih podataka o utjecaju istodobne primjene umjerenih inhibitora CYP2C8 na koncentracije tukatiniba. Kod primjene umjerenih inhibitora CYP2C8, potrebno je povećati praćenje zbog moguće pojave toksičnosti tukatiniba.

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 55,3 mg natrija po dozi od 300 mg. To odgovara 2,75 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 60,6 mg kalija po dozi od 300 mg. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija (prehrani s niskim sadržajem kalija).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tukatinib se primarno metabolizira enzimom CYP2C8. Tukatinib je metabolizmom uvjetovan inaktivator CYP3A i inhibira bubrežne prijenosnike metformina i kreatinina. Tukatinib je supstrat P-gp-a.

Učinci drugih lijekova na tukatinib

Induktori CYP3A/CYP2C8

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da je istodobna primjena jednokratne doze tukatiniba od 300 mg i rifampicina (snažnog induktora CYP3A i umjerenog induktora CYP2C8) rezultirala smanjenim koncentracijama tukatiniba (0,6 x vrijednosti $C_{\max}$ [90 % CI: 0,5; 0,8] i 0,5 x vrijednosti AUC [90 % CI: 0,4; 0,6]). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tukatiniba i snažnih induktora CYP3A ili umjerenih induktora CYP2C8 poput rifampicina, fenitoina, gospine trave ili karbamazepina, jer to može rezultirati smanjenom aktivnošću tukatiniba (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP2C8

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova otkrilo je da je istodobna primjena jednokratne doze tukatiniba od 300 mg i gemfibrozila (snažnog inhibitora CYP2C8) rezultirala povećanim koncentracijama tukatiniba (1,6 x vrijednosti $C_{\max}$ [90 % CI: 1,5; 1,8] i 3,0 x vrijednosti AUC [90 % CI: 2,7; 3,5]). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tukatiniba i snažnih inhibitora CYP2C8 poput gemfibrozila, jer to može rezultirati povećanim rizikom od toksičnosti tukatiniba (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP3A

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova otkrilo je da je istodobna primjena jednokratne doze tukatiniba od 300 mg i itakonazola (snažnog inhibitora CYP3A) rezultirala povećanim koncentracijama tukatiniba (1,3 x vrijednosti $C_{\max}$ [90 % CI: 1,2; 1,4] i 1,3 x vrijednosti AUC [90 % CI: 1,3; 1,4]). Nije potrebna prilagodba doze.

Inhibitori protonske pumpe

Na temelju kliničkih ispitivanja interakcija lijekova provedenih s tukatinibom, nisu opažene interakcije lijekova kada je tukatinib kombiniran s omeprazolom (inhibitorom protonske pumpe). Nije potrebna prilagodba doze.

Učinci tukatiniba na druge lijekove

Supstrati CYP3A

Tukatinib je snažan inhibitor CYP3A. Kliničko ispitivanje interakcija lijekova otkrilo je da je istodobna primjena tukatiniba i midazolama (osjetljivog supstrata CYP3A) rezultirala povećanim koncentracijama midazolama (3,0 x vrijednosti $C_{\max}$ [90 % CI: 2,6; 3,4] i 5,7 x vrijednosti AUC [90 % CI: 5,0; 6,5]). Istodobna primjena tukatiniba i osjetljivih supstrata CYP3A poput alfentanila, avanafila, buspirona, darifenacina, darunavira, ebastina, everolimusa, ibrutiniba, lomitapida, lovastatina, midazolama, naloksegola, sakvinavira, simvastatina, sirolimusa, takrolimusa, tipranavira, triazolama i vardenafila, može povećati njihovu sistemsku izloženost, što može povećati toksičnost povezanu sa supstratom CYP3A. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tukatiniba i supstrata CYP3A kada minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih ili po život opasnih toksičnosti. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je sniziti doziranje supstrata CYP3A u skladu s njihovim sažetkom opisa svojstava lijeka.

Supstrati P-gp

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova otkrilo je da je istodobna primjena tukatiniba i digoksina (osjetljivog supstrata P-gp) rezultirala povećanim koncentracijama digoksina (2,4 x vrijednosti $C_{\max}$ [90 % CI: 1,9; 2,9] i 1,5 x vrijednosti AUC [90 % CI: 1,3; 1,7]). Istodobna primjena tukatiniba i supstrata P-gp može povisiti plazmatske koncentracije supstrata P-gp, što može povisiti toksičnost povezanu sa supstratom P-gp. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze supstrata P-gp (uključujući osjetljive crijevne supstrate poput dabigatrana) u skladu s njihovim sažetkom opisa svojstava lijeka, a supstrate P-gp potrebno je primjenjivati s oprezom kada minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih ili po život opasnih toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Supstrati CYP2C8

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da je istodobna primjena tukatiniba i repaglinida (supstrata CYP2C8) rezultirala povećanim koncentracijama repaglinida (1,7 x vrijednosti $C_{\max}$ [90 %

CI: 1,4; 2,1] i 1,7 x vrijednosti AUC [90 % CI: 1,5; 1,9]). Nije potrebna prilagodba doze.

Supstrati MATE1/2K

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da je istodobna primjena tukatiniba i metformina (supstrata MATE1/2K) rezultirala povećanim koncentracijama metformina (1,1 x vrijednosti C_{max} [90 % CI: 1,0; 1,2] i 1,4 x vrijednosti AUC [90 % CI: 1,2; 1,5]). Tukatinib je smanjio bubrežni klirens metformina bez učinka na GFR mjeren prema klirensu ioheksola te serumskom cistatinu C. Nije potrebna prilagodba doze.

Supstrati CYP2C9

Na temelju kliničkih ispitivanja interakcija lijekova provedenih s tukatinibom, nisu bile opažene interakcije lijekova kada je tukatinib kombiniran s tolbutamidom (osjetljivim supstratom CYP2C9). Nije potrebna prilagodba doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama, tukatinib može uzrokovati štetne farmakološke učinke kada se primjenjuje u žena tijekom trudnoće i/ili u fetusa/novorođenčeta. Potrebno je savjetovati ženama reproduktivne dobi da izbjegavaju trudnoću i koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon liječenja. Muškim bolesnicima s partnericom reproduktivne dobi potrebno je također savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon liječenja (vidjeti dio 4.4).

Također pogledati dio 4.6 u sažetku opisa svojstava lijeka za trastuzumab i kapecitabin.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tukatiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). TUKYSA se ne smije primijeniti tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje tukatinibom. Prije započinjanja liječenja tukatinibom potrebno je provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja, mora joj se objasniti potencijalna opasnost za fetus/novorođenče.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tukatinib/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom TUKYSA. Dojenje se može nastaviti 1 tjedan nakon završetka liječenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti u muškaraca ili žena. Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama, tukatinib može smanjiti plodnost u žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TUKYSA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod ocjenjivanja bolesnikove sposobnosti da izvodi zadatke koji zahtijevaju procjenjivačke, motoričke ili kognitivne vještine, potrebno je razmotriti klinički status bolesnika.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave 3. i 4. stupnja ($\geq 5\%$) tijekom liječenja su proljev (13 %), povišeni

ALT (6 %) i povišeni AST (5 %).

Ozbiljne nuspojave javile su se u 29 % bolesnika liječenih tukatinibom i uključuju proljev (4 %), povraćanje (3 %) i mučninu (2 %).

Nuspojave koje su dovele do prekida primjene lijeka TUKYSA javile su se u 6 % bolesnika; najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene bile su proljev (1 %) i povišeni ALT (1 %). Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze lijeka TUKYSA javile su se u 23 % bolesnika; najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze bile su proljev (6 %), povišeni ALT (5%) i povišeni AST (4 %).

Tablični popis nuspojava

Podaci sažeti u ovom dijelu odražavaju izloženost lijeku TUKYSA u 431 bolesnika s HER2 pozitivnim lokalno uznapredovalim, neoperabilnim ili metastatskim rakom dojke, koji su primali lijek TUKYSA u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom u sklopu dva ispitivanja, HER2CLIMB i ONT-380-005 (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti lijeku TUKYSA u sklopu tih ispitivanja bio je 7,4 mjeseci (raspon: < 0,1 – 43,6).

Nuspojave opažene tijekom liječenja navedene su u ovom dijelu prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4: Nuspojave

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	vrlo često	epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev, mučnina, povraćanje, stomatitis ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip ²
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija
Pretrage	vrlo često	povišenje AST-a, povišenje ALT-a, povišen bilirubin u krvi ³ ; smanjenje tjelesne težine

1. Stomatitis uključuje stomatitis, orofaringealnu bol, ulceraciju u ustima, bol u usnoj šupljini, ulceraciju usana, glosodiniu, stvaranje mjehurića na jeziku, mjehuriće na usnama, dizestezijsku, ulceraciju jezika, afte.
2. Osip uključuje makulopapularni osip, osip, akneiformni dermatitis, eritem, makularni osip, papularni osip, pustularni osip, pruritični osip, eritematozni osip, eksfolijaciju kože, urtikariju, alergijski dermatitis, palmarni eritem, plantarni eritem i toksičnost za kožu.
3. Povišen bilirubin u krvi također uključuje hiperbilirubinemiju.

Opis odabranih nuspojava

Povišeni ALT, AST ili bilirubin

U ispitivanju HER2CLIMB, povišeni ALT, AST ili bilirubin javili su se u 41 % bolesnika liječenih tukatinibom u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom. Događaji 3. i višeg stupnja javili su se u 9 % bolesnika. Povišeni ALT, AST ili bilirubin doveli su do smanjenja doze u 9 % bolesnika i prekida liječenja u 1,5 % bolesnika. Medijan vremena do pojave svakog stupnja povišenog ALT-a, AST-a ili bilirubina bio je 37 dana; 84 % događaja povuklo se uz medijan vremena povlačenja od 22 dana. Potrebno je razmotriti praćenje i prilagodbe doze (uključujući prekid primjene) (vidjeti dio 4.4).

Proljev

U ispitivanju HER2CLIMB, proljev se javio u 82 % bolesnika liječenih tukatinibom u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom. Događaji proljeva 3. i višeg stupnja javili su se u 13 % bolesnika.

Dva bolesnika u kojih se razvio proljev 4. stupnja, kasnije su umrli pri čemu je proljev doprinio smrti. Proljev je doveo do smanjenja doze u 6 % bolesnika i prekida liječenja u 1% bolesnika. Medijan vremena do pojave proljeva bilo kojeg stupnja bio je 12 dana; 81 % događaja proljeva povuklo se uz medijan vremena povlačenja od 8 dana. Nije bila potrebna profilaktička primjena antidijaroika. Antidijaroici su bili primijenjeni u manje od polovice ciklusa liječenja u kojima su bili prijavljeni događaji proljeva. Medijan trajanja primjene antidijaroika bio je 3 dana po ciklusu (vidjeti dio 4.4).

Povišeni kreatinin bez oštećene funkcije bubrega

U bolesnika liječenih tukatinibom bio je opažen povišeni kreatinin u serumu zbog inhibicije bubrežnog tubularnog transporta kreatinina bez utjecaja na glomerularnu funkciju. U kliničkim ispitivanjima, povišeni kreatinin u serumu (srednje povećanje od 30 %) javio se unutar prvog ciklusa liječenja tukatinibom, ostao je povećan, ali stabilan tijekom liječenja te se spustio nakon prestanka liječenja.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanju HER2CLIMB, 82 bolesnika koji su primili tukatinib imali su ≥ 65 godina od čega je 8 bolesnika imalo ≥ 75 godina. Incidencija ozbiljnih nuspojava iznosila je 34% u bolesnika s ≥ 65 godina u usporedbi s 28 % u bolesnika s < 65 godina. Za ocjenu razlike u sigurnosti primjene bilo je premalo bolesnika s ≥ 75 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog antidota, a korist hemodijalize u liječenju predoziranja tukatinibom nije poznata. U slučaju predoziranja, potrebno je prekinuti liječenje tukatinibom i primijeniti opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaza, ATK oznaka: L01EH03.

Mehanizam djelovanja

Tukatinib je reverzibilan, potentan i selektivan inhibitor tirozin kinaze HER2. U testovima staničnih signalnih puteva, tukatinib je > 1000 puta selektivniji za HER2 u usporedbi s receptorom epidermalnog faktor rasta. *In vitro*, tukatinib inhibira fosforilaciju receptora HER2 i HER3, što rezultira inhibicijom daljnje kaskade staničnih signalnih puteva i inhibicijom stanične proliferacije te inducira smrt u tumorskim stanicama koje ovise o HER2. *In vivo*, tukatinib inhibira rast tumora koji ovise o HER2, a kombinacija tukatiniba i trastuzumaba pokazala je pojačanu antitumorsku aktivnost *in vitro* i *in vivo* u usporedbi sa svakim od ta dva lijeka pojedinačno.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Višekratne doze od 300 mg tukatiniba dvaput dnevno nije imalo učinak na QTc interval u ispitivanju TQT u zdravih ispitanika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost tukatiniba u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom bila je ocijenjena u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, globalnom ispitivanju s aktivnim komparatorom (HER2CLIMB). Uključeni bolesnici imali su HER2 pozitivan lokalno uznapredovali, neoperabilni ili metastatski rak dojke, s ili bez metastaza na mozgu te su prethodno liječeni trastuzumabom, pertuzumabom i trastuzumab emtanzinom (T-DM1) zasebno ili u kombinaciji, u neoadjuvantnom, adjuvantnom ili metastatskom okruženju. Pretjerani izražaj ili amplifikacija gena HER2 bili su potvrđeni analizom središnjeg laboratorija (engl. *central laboratory analysis*).

Bolesnici s metastazama na mozgu, uključujući one s neliječenim ili napredujućim lezijama, bili su podobni za uključivanje ako su bili neurološki stabilni i ako za njih nije bilo nužno hitno zračenje mozga ili kirurški zahvat. Bolesnici za koje je bila nužna hitna lokalna intervencija, mogli su primiti lokalnu terapiju te se naknadno uključiti. Ispitivanje je uključivalo bolesnike s neliječenim metastazama na mozgu i bolesnike s liječenim metastazama na mozgu čije je stanje bilo stabilno ili se pogoršavalo nakon posljednjeg zračenja ili kirurškog zahvata na mozgu. Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ako su primili sistemske kortikosteroide (≥ 2 mg ukupnog dnevnog deksametazona ili ekvivalenta) zbog kontrole simptoma metastaza na CNS-u < 28 dana prije prve doze ispitivanog liječenja. Iz ispitivanja su također bili isključeni bolesnici s leptomeningealnom bolešću. Bolesnici koji su prethodno bili liječeni inhibitorima HER2 tirozin kinaze bili su isključeni uz izuzetak bolesnika koji su primali lapatinib tijekom ≤ 21 dana, a primjena lijeka je bila prekinuta zbog razloga koji nisu bili progresija bolesti ili teška toksičnost. Za bolesnike s tumorima pozitivnim na hormonski receptor, nije bila dopuštena endokrina terapija kao istodobna terapija, uz izuzetak agonista hormona koji oslobađaju gonadotropine radi supresije ovarija u predmenopauzalnih žena.

Ukupno je 612 bolesnika bilo randomizirano 2:1 radi primanja tukatiniba u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom (N = 410) ili placeba u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom (N = 202). Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnim ili preboljelim metastazama u mozgu (da naspram ne), ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalnom statusu (0 naspram 1) i regiji (SAD, Kanada ili ostatak svijeta).

Demografski podaci bolesnika bili su uravnoteženi između liječenih skupina. Medijan dobi je bio 54 godina (raspon: od 25 do 82); 116 (19 %) bolesnika bili su u dobi od 65 godina ili stariji. 444 bolesnika bili su bijelci (73 %) i 607 njih su bile žene (99 %). 314 bolesnika (51 %) imalo je ECOG funkcionalni status u vrijednosti 1, a 298 bolesnika (49 %) imalo je ECOG funkcionalni status u vrijednosti 0. Kod šezdeset posto njih je bolest bila pozitivna na receptor za estrogen i/ili progesteron. Četrdeset i osam posto bolesnika imalo je prisutne ili preboljele metastaze u mozgu; od toga je 23 % imalo neliječene metastaze u mozgu, 40 % je imalo liječene, ali stabilne metastaze u mozgu i 37 % je imalo liječene, ali radiografski progresivne metastaze na mozgu. Pored toga, 49 % bolesnika je imalo metastaze na plućima, 35 % je imalo metastaze na jetri, a 14 % metastaze na koži. Bolesnici su imali medijan od 4 (raspon: od 2 do 17) prethodne linije sistemske terapije i medijan od 3 (raspon: od 1 do 14) prethodne linije sistemske terapije u metastatskom okruženju. Svi bolesnici su prethodno primili liječenja temeljena na trastuzumabu i trastuzumab emtanzinu, dok su svi osim dva bolesnika imali prethodno liječenje temeljeno na pertuzumabu.

Tukatinib ili placebo, 300 mg peroralno dvaput na dan, bili su primjenjivani do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Trastuzumab je bio primijenjen intravenski kao udarna doza od 8 mg/kg 1. dana 1. ciklusa, nakon čega je slijedila doza održavanja od 6 mg/kg 1. dana u svakom narednom ciklusu od 21 dana. Druga mogućnost doziranja za trastuzumab bila je fiksna doza od 600 mg primijenjena supkutano 1. dana u svakom ciklusu od 21 dana. Kapecitabin, 1000 mg/m² peroralno dvaput na dan, bio je primijenjen tijekom 1. do 14. dana u svakom ciklusu od 21 dana.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema procjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *blinded independent central review*, BICR) u prvih 480 randomiziranih bolesnika. U ovoj populaciji, medijan trajanja izloženosti tukatinibu bio je 7,3 mjeseci (raspon: $< 0,1 - 35,1$) za bolesnike u skupini tukatinib + trastuzumab + kapecitabin naspram 4,4 mjeseci (raspon: $< 0,1 - 24,0$) izloženosti placebo

za bolesnike u skupini placebo + trastuzumab + kapecitabin. Slične razlike u izloženosti bile su uočene za trastuzumab i kapecitabin.

Sekundarne mjere ishoda bile su ocijenjene u svih randomiziranih bolesnika (N = 612) i uključivale su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), PFS kod bolesnika s preboljelim ili prisutnim metastazama na mozgu (PFS_{BrainMets}) i stopu potvrđenih objektivnih odgovora (engl. *objective response rate*, ORR).

Rezultati primarnih i ključnih sekundarnih mjera ishoda bili su konzistentni u svim prethodno specificiranim podskupinama: status receptora hormona, prisutne ili preboljele metastaze na mozgu, ECOG funkcionalni status i regija. PFS određen od strane ispitivača bio je konzistentan PFS-u ocijenjenom od strane BICR-a.

Rezultati djelotvornosti iz primarne analize sažeti su u tablici 5 i slikama 1 i 2.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja HER2CLIMB (primarna analiza)

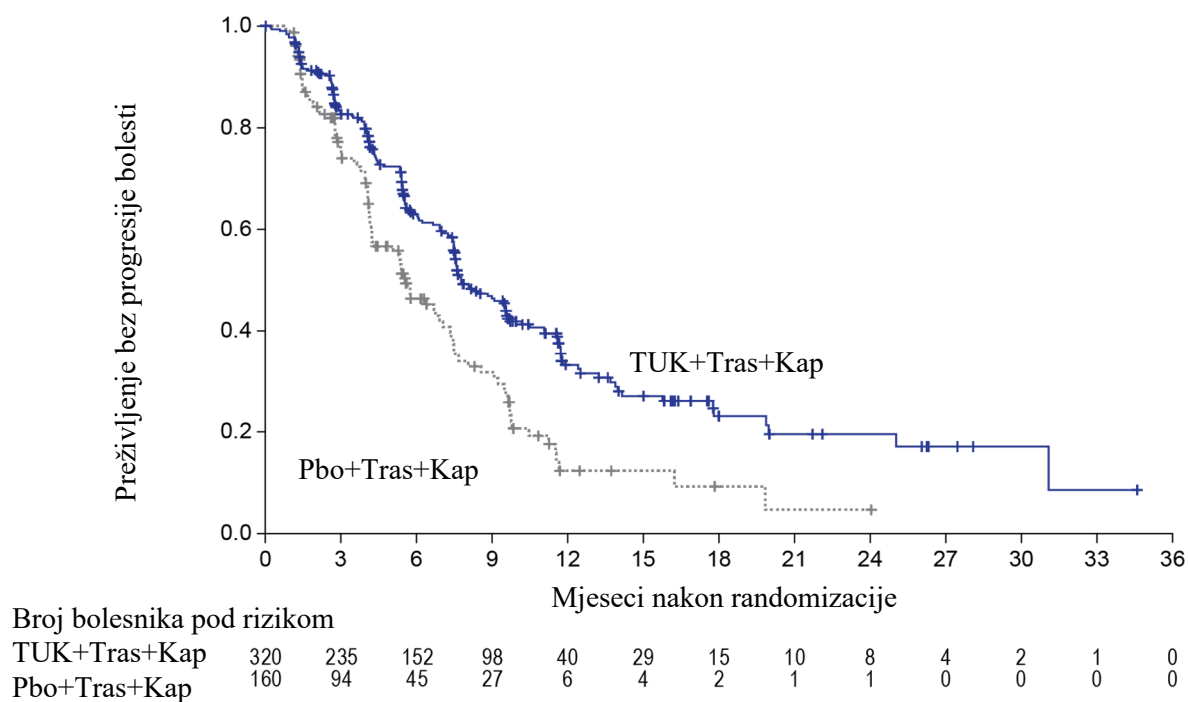
	tukatinib + trastuzumab + kapecitabin	placebo + trastuzumab + kapecitabin
PFS¹	N = 320	N = 160
Broj događaja (%)	178 (56)	97 (61)
Omjer hazarda (95 % CI) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
P-vrijednost ³	< 0,00001	
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N = 410	N = 202
Broj smrti, n (%)	130 (32)	85 (42)
Omjer hazarda (95 % CI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
P- vrijednost ³	0,00480	
Medijan OS, mjeseci (95 % CI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N = 198	N = 93
Broj događaja (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Omjer hazarda (95 % CI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P- vrijednost ³	< 0,00001	
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Potvrđeni ORR za bolesnike s mjerljivom bolešću	N = 340	N = 171
ORR (95 % CI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P-vrijednost ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Medijan DOR u mjesecima (95 % CI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

BICR = zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; OS = ukupno preživljenje; ORR = stopa objektivnog odgovora; CR (engl. *complete response*) = potpuni odgovor; PR (engl. *partial response*) = djelomični odgovor; DOR (engl. *duration of response*) = trajanje odgovora.

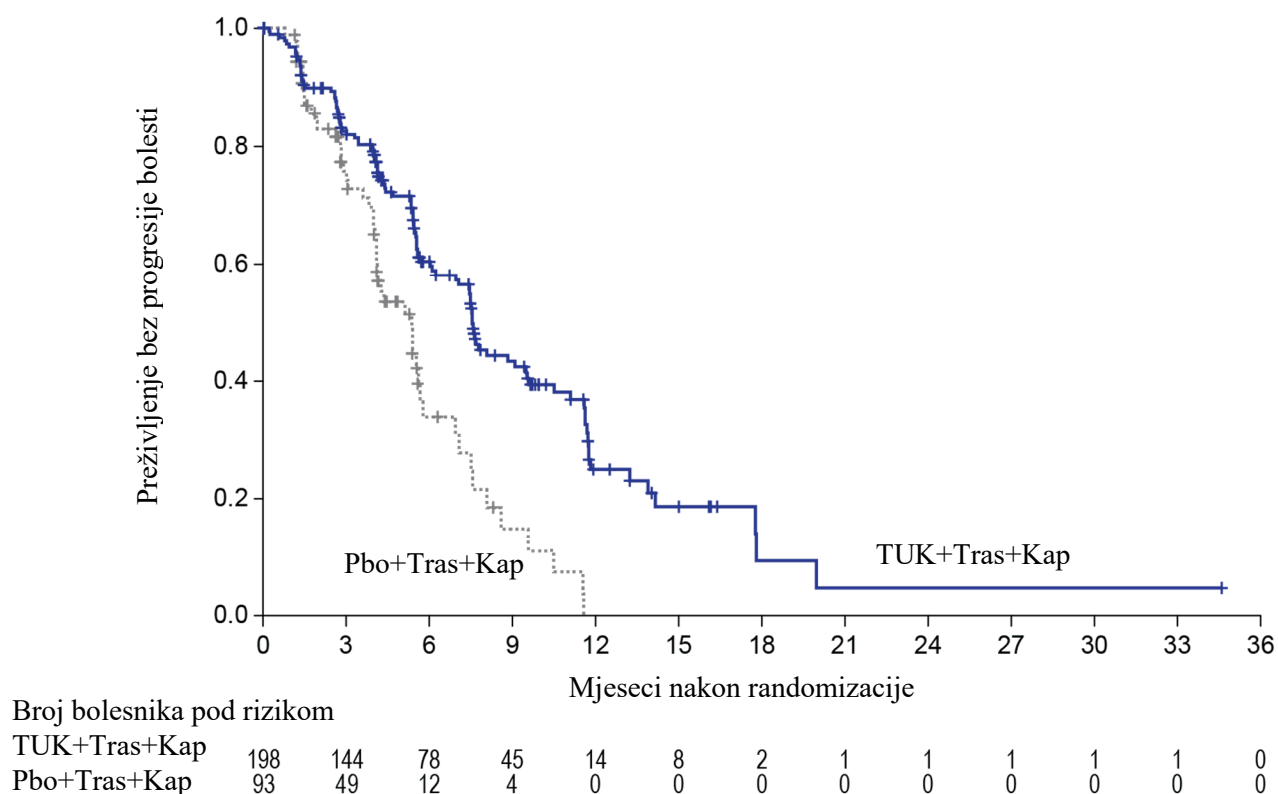
1. Primarna analiza PFS-a bila je provedena u prvih 480 randomiziranih bolesnika. PFS temeljen na Kaplan-Meierovim analizama.
2. Omjer hazarda i 95%-tni intervali pouzdanosti temelje se na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih hazarda koji kontrolira faktore stratifikacije (prisutne ili preboljele metastaze na mozgu, ECOG funkcionalni status i regija svijeta).
3. Dvostrana p-vrijednost temeljena na postupku ponovne randomizacije koji kontrolira faktore stratifikacije.
4. Analiza uključuje bolesnike koji su kao početnu vrijednost imali preboljele ili prisutne metastaze u parenhimu mozga, uključujući ciljane i neciljane lezije. Ne uključuje bolesnike koji su imali samo duralne

- lezije.
5. Dvostrani 95%-tni interval točne pouzdanosti, izračunat pomoću Clopper-Pearsonove metode.
 6. Cochran-Mantel-Haenszel test koji kontrolira faktore stratifikacije (prisutne ili preboljele metastaze na mozgu, ECOG funkcionalni status i regija svijeta).
 7. Izračunato pomoću komplementarne log-log metode transformacije.

Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje za preživljenje bez progresije bolesti (prema BICR-u)

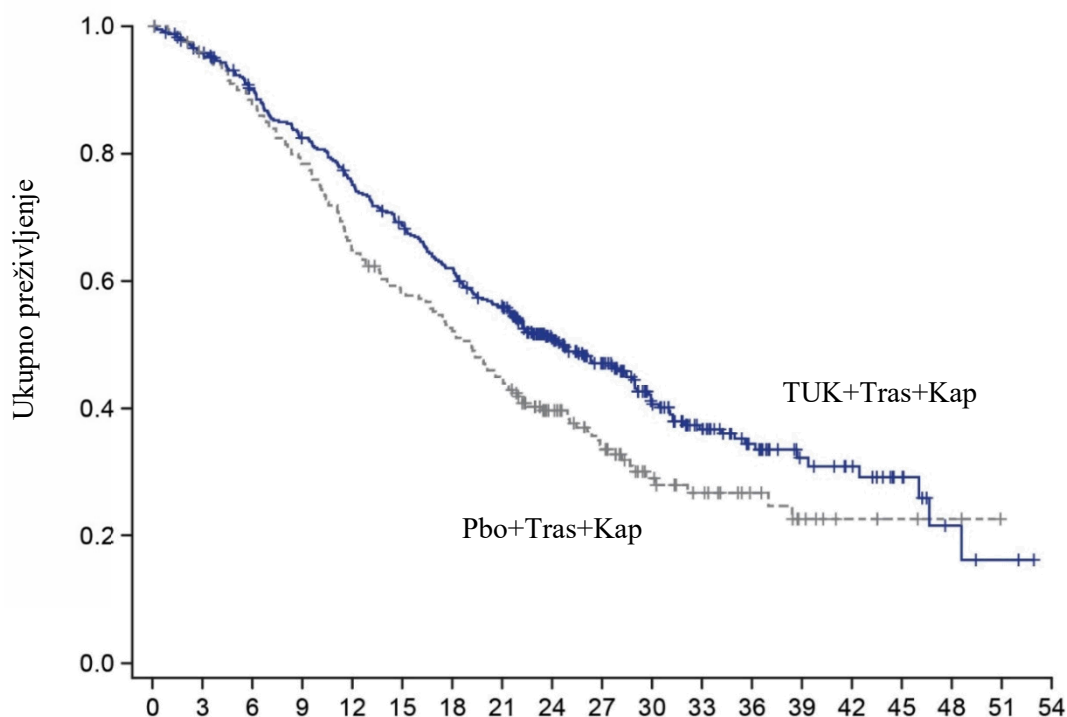


Slika 2. Kaplan Meierove krivulje Kaplan Meierove krivulje za preživljenje bez progresije bolesti (prema BICR u) u bolesnika s metastazama na mozgu



Kao što je planirano prema planu ispitivanja, približno dvije godine nakon randomizacije posljednjeg bolesnika, obavljena je završna analiza OS-a na temelju 370 događaja, što odgovara medijanu praćenja od 29,6 mjeseci. Medijan OS-a bio je 24,7 mjeseci (95 % CI: 21,6; 28,9) za bolesnike u skupini koja je primala tukatinib + trastuzumab + kapecitabin u odnosu na 19,2 mjeseca (95% CI: 16,4; 21,4) za bolesnike u skupini koja je primala placebo + trastuzumab + kapecitabin (HR = 0,725; 95 % CI: 0,585; 0,898). Završna analiza OS-a prikazana je na slici 3.

Slika 3. Kaplan-Meierove krivulje za ukupno preživljenje (završna analiza)



Broj bolesnika pod rizikom	Mjeseci nakon randomizacije																
TUK+Tras+Kap	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11	4
Pbo+Tras+Kap	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3	2

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TUKYSA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u malignim neoplazmama dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost tukatinibu u plazmi (AUC_{inf} i C_{max}) pokazala je povećanja ovisna o dozi pri peroralnim dozama od 50 do 300 mg (0,17 do 1 puta preporučene doze). Tukatinib je pokazao nakupljanje od 1,7 puta za AUC i nakupljanje od 1,5 puta za C_{max} nakon primjene 300 mg tukatiniba dvaput dnevno tijekom 14 dana. Vrijeme do postizanja stanja dinamičke ravnoteže bilo je približno 4 dana.

Apsorpcija

Nakon jednokratne peroralne doze od 300 mg tukatiniba, medijan vremena do vršne koncentracije u plazmi bio je približno 2,0 sata (raspon: od 1,0 do 4,0 sata).

Učinci hrane

Nakon primjene jednokratne doze tukatiniba u 11 ispitanika nakon obroka bogatog mastima (približno 58 % masti, 26 % ugljikohidrata i 16 % proteina), srednja vrijednost AUC_{inf} povećala se za 1,5 puta, T_{max} je s 1,5 sati prešao na 4,0 sati, a C_{max} je ostao nepromijenjen. Učinak hrane na farmakokinetiku tukatiniba nije bio klinički značajan, pa se tukatinib smije primijeniti bez obzira na hranu.

Distribucija

Prividni volumen distribucije tukatiniba bio je približno 1670 l u zdravih ispitanika nakon jednokratne doze od 300 mg. Vezanje za proteine u plazmi bilo je 97,1 % pri klinički relevantnim koncentracijama.

Biotransformacija

Tukatinib se primarno metabolizira pomoću enzima CYP2C8, a u nešto manjem opsegu putem CYP3A i aldehid oksidaze.

In vitro ispitivanja interakcija lijekova

Tukatinib je supstrat enzima CYP2C8 i CYP3A.

Tukatinib je reverzibilni inhibitor enzima CYP2C8 i CYP3A te vremenski ovisan inhibitor enzima CYP3A pri klinički relevantnim koncentracijama.

Tukatinib ima nizak potencijal za inhibiciju enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i UGT1A1 pri kliničkim relevantnim koncentracijama.

Tukatinib je supstrat P-gp i BCRP. Tukatinib nije supstrat za OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K i BSEP.

Tukatinib inhibira transport metformina posredovan proteinom MATE1/MATE2-K i transport kreatinina posredovan proteinom OCT2/MATE1. Povećanje kreatinina u serumu opaženo u kliničkim ispitivanjima s tukatinibom uzrokovano je inhibicijom tubularne sekrecije kreatinina putem OCT2 i MATE1.

Eliminacija

Nakon jednokratne peroralne doze od 300 mg, tukatinib je eliminiran iz plazme uz geometrijski srednji poluvijek od približno 8,5 sati i prividni klirens od 148 l/h u zdravih ispitanika.

Ekskrecija

Tukatinib se uglavnom eliminira putem jetre i žuči, a njegova eliminacija putem bubrega nije značajna. Nakon jednokratne peroralne doze od 300 mg ¹⁴C-tukatiniba, približno 85,8% ukupne radioaktivno označene doze bilo je prisutno u fecesu (15,9% primijenjene doze kao nepromijenjeni tukatinib), a 4,1 % u urinu uz ukupan potpuni povrat od 89,9% unutar 312 sati nakon doze. U plazmi je približno 75,6 % plazmatske radioaktivnosti bilo nepromijenjeno, 19% je bilo pripisano identificiranim metabolitima, a približno 5 % nije bilo dodijeljeno.

Posebne populacije

Na temelju analize populacijske farmakokinetike prema demografskim karakteristikama, dob (< 65 godina [N = 211]; ≥ 65 godina [N = 27]), albumin (25,0 do 52,0 g/l), klirens kreatinina (CLcr 60 do 89 ml/min [N = 89]; CLcr 30 do 59 ml/min [N = 5]), tjelesna težina (40,7 do 138,0 kg) i rasa (bijelci [N = 168], crnci [N = 53] ili Azijati [N = 10]) nisu imali klinički značajan učinak na izloženost tukatinibu. Nema podataka za ispitanike s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije bilo posebnih ispitivanja za ocjenu farmakokinetike tukatiniba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Blago (Child-Pugh A) i umjereno (Child-Pugh B) oštećenje funkcije jetre nije imalo klinički značajan učinak na izloženost tukatinibu. Tukatinib AUC_{inf} bio je povećan za 1,6 puta u ispitanika s teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Nema podataka za bolesnike s rakom dojke koji imaju teško oštećenje funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s tukatinibom.

Tukatinib nije bio klastogen ili mutagen u standardnim testovima genotoksičnosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima bili su opaženi smanjeni broj žutih tijela/cista žutog tijela, povećani broj intersticijskih stanica jajnika, atrofija uterusa i mucifikacija vagine pri dozama ≥ 6 mg/kg/dan primijenjenim dvaput dnevno što odgovara 0,09 puta izloženosti u ljudi na temelju AUC_{0-12} pri preporučenoj dozi. Nisu bili opaženi histološki učinci na muške ili ženske reproduktivne organe na makaki majmunima ili na muškim reproduktivnim organima na štakorima pri dozama koje rezultiraju izloženostima do 8 puta (na majmunima) ili 13 puta (na štakorima) većim od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi temeljenoj na AUC_{0-12} .

Ispitivanja embrio-fetalnog razvoja bila su provedena na kunićima i štakorima. Na skotnim kunićima bile su opažene povećane resorpcije, smanjeni postoci živih fetusa te skeletne, visceralne i vanjske malformacije na fetusima pri ≥ 90 mg/kg/dan; pri toj dozi maternalna izloženost približno odgovara izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi temeljenoj na AUC. Na skotnim štakorima opažena je smanjena maternalna tjelesna težina i povećanje tjelesne težine pri dozama ≥ 90 mg/kg/dan. Fetalni učinci u vidu smanjenih težina i odgođene osifikacije bili su opaženi pri ≥ 120 mg/kg/dan; pri toj dozi maternalna izloženost je približno 6 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi temeljenoj na AUC.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

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

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)
talk (E553b)
žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC blister zatvoren aluminijskom folijom.

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete

Jedna kutija sadrži 88 filmom obloženih tableta (11 blistera s 8 tableta u jednom blisteru).

TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete

Jedna kutija sadrži 84 filmom obložene tablete (21 blister s 4 tablete u jednom blisteru).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete: EU/1/20/1526/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. rujna 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete
tukatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg tukatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij i kalij. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

88 filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1526/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TUKYSA 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

TUKYSA 50 mg tablete
tukatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (kao logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete
tukatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg tukatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij i kalij. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

84 filmom obložene tablete.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1526/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

TUKYSA 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

TUKYSA 150 mg tablete
tukatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (kao logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete tukatinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TUKYSA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek TUKYSA
3. Kako uzimati lijek TUKYSA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek TUKYSA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TUKYSA i za što se koristi

Što je TUKYSA

TUKYSA je lijek za rak dojke. Sadrži djelatnu tvar tukatinib i spada u skupinu lijekova pod nazivom inhibitori protein kinaza koji sprječavaju rast nekih vrsta stanica raka u tijelu.

Za što se TUKYSA koristi

TUKYSA se koristi za odrasle oboljele od raka dojke koji:

- imaju receptor (metu) na stanicama raka pod nazivom receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta (HER2 pozitivan rak dojke)
- proširio se izvan primarnog tumora ili na druge organe poput mozga ili se ne može ukloniti kirurškim zahvatom
- prethodno je bio liječen određenim drugim terapijama protiv raka dojke

TUKYSA se uzima s dva druga lijeka protiv raka, **trastuzumabom** i **kapecitabinom**. Za ove lijekove dostupne su zasebne upute o lijeku. **Obratite se liječniku** da Vas obavijesti o njima.

Kako TUKYSA djeluje

TUKYSA djeluje tako da blokira receptore HER2 na stanicama raka. HER2 stvara signale koji mogu pomoći stanicama raka da rastu, a blokiranje tih signala može usporiti ili zaustaviti rast stanica raka ili ih čak uništiti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek TUKYSA

Nemojte uzimati lijek TUKYSA

- ako ste alergični na tukatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

- Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek TUKYSA ako imate problema s jetrom. Tijekom liječenja Vaš liječnik će provesti testove radi provjere funkcije jetre.

- TUKYSA može uzrokovati teški proljev. Odmah se obratite liječniku pri prvom znaku proljeva (vodenastih stolica) ili ako imate uporan proljev s mučninom i/ili povraćanjem.
- Ako ga uzme trudnica, TUKYSA može uzrokovati oštećenje nerođenog djeteta. Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek TUKYSA ako mislite da ste možda trudni ili planirate imati dijete. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje” u nastavku.

Djeca i adolescenti

TUKYSA se ne smije primijeniti u djece mlađe od 18 godina. Sigurnost lijeka TUKYSA i njegova djelotvornost nisu ispitani u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i TUKYSA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na način kako TUKYSA djeluje ili TUKYSA može utjecati na način kako oni djeluju. Ti lijekovi uključuju neke lijekove u sljedećim skupinama:

- gospina trava – biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije
- itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – koriste se za liječenje gljivičnih infekcija
- rifampicin – koristi se za liječenje bakterijskih infekcija
- darunavir, sakvinavir, tipranavir – koriste se za liječenje HIV-a
- fenitoin, karbamazepin – koriste se za liječenje epilepsije ili bolnog stanja lica pod nazivom trigeminalna neuralgija ili za kontrolu ozbiljnog poremećaja raspoloženja kada drugi lijekovi ne djeluju
- buspiron – koristi se za liječenje određenih problema s mentalnim zdravljem
- sirolimus, takrolimus – koriste se za kontrolu imunološkog odgovora nakon presađivanja
- digoksin – koristi se za liječenje problema sa srcem
- lomitapid, lovastatin – koriste se za liječenje abnormalnih razina kolesterola
- alfentanil – koristi se za ublažavanje boli
- avanafil, vardenafil – koriste se za liječenje erektilne disfunkcije
- darifenacin – koristi se za liječenje poremećaja kontroliranja mokraće (urinarne inkontinencije)
- midazolam, triazolam – koriste se za liječenje napadaja, anksioznih poremećaja, panike, uznemirenosti i nesanice
- repaglinid – koristi se za liječenje dijabetesa tipa 2
- ebastin – antihistaminik koji se koristi za liječenje sezonske i cjelogodišnje alergijske hunjavice (rinitisa) i alergijske hunjavice s upalom spojnice oka (rinokonjunktivitisa)
- everolimus, ibrutinib – koristi se za liječenje određenih vrsta raka
- naloksefol – koristi se za liječenje zatvora

Trudnoća i dojenje

Ako ju uzme trudnica, TUKYSA može uzrokovati štetne učinke za nerođeno dijete. Vaš liječnik će napraviti test za trudnoću prije nego počnete uzimati lijek TUKYSA.

- Ako ste **trudni**, mislite da biste **mogli biti trudni** ili **planirate imati dijete**, **obratite se svom liječniku** za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će odvagati potencijalnu korist za Vas naspram rizika za nerođeno dijete.
- **Koristite pouzdanu metodu kontracepcije** radi sprječavanja trudnoće dok uzimate lijek TUKYSA i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.
- **Ako ste muškarac i imate partnericu koja može zatrudnjeti**, **koristite pouzdanu metodu kontracepcije** radi sprječavanja trudnoće dok uzimate lijek TUKYSA i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.
- Ako **zatrudnite** tijekom liječenja lijekom TUKYSA, **obavijestite svog liječnika**. Liječnik će ocijeniti potencijalnu korist nastavka primjene lijeka za Vas naspram rizika za nerođeno dijete.

Nije poznato prolazi li TUKYSA u majčino mlijeko.

- Ako **dojite** ili **planirate dobiti, obratite se svom liječniku** za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete dobiti tijekom liječenja lijekom TUKYSA i još najmanje 1 tjedan nakon uzimanja zadnje doze. Obratite se svom liječniku da saznate kako najbolje hraniti Vaše dijete tijekom liječenja.

Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete lijek TUKYSA ako imate bilo koje pitanje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će TUKYSA utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, Vi ste odgovorni za donošenje odluke možete li voziti motorno vozilo ili izvoditi druge zadatke koji zahtijevaju povećanu koncentraciju.

TUKYSA sadrži natrij i kalij

Ovaj lijek sadrži 55,3 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi od 300 mg. To odgovara 2,75 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 60,6 mg kalija po dozi od 300 mg. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

3. Kako uzimati lijek TUKYSA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza

Preporučena doza je 300 mg (dvije tablete od 150 mg) kroz usta dvaput na dan.

Liječnik može promijeniti Vašu dozu lijeka TUKYSA ako primijetite određene nuspojave. Radi postizanja niže doze, Vaš liječnik može propisati tablete od 50 mg.

Način primjene

TUKYSA se može uzeti s hranom ili između obroka.

- Progutajte tablete cijele, jednu za drugom. Nemojte žvakati niti drobiti tabletu kako bi se djelatna tvar oslobodila na predviđeni način.
- Svaku dozu uzmite u razmaku od 12 sati u isto vrijeme svakog dana.
- Nemojte uzeti dodatnu dozu ako povratite nakon uzimanja lijeka TUKYSA, ali nastavite sa sljedećom dozom prema rasporedu.

Dok uzimate lijek TUKYSA

- Ovisno o nuspojavama koje imate, liječnik može preporučiti smanjenje Vaše doze ili privremeni prekid liječenja.
- Vaš liječnik će tijekom liječenja lijekom TUKYSA provjeravati i funkciju Vaše jetre.

Ako uzmete više lijeka TUKYSA nego što ste trebali

Odmah obavijestite liječnika ili ljekarnika. Ako je moguće, pokažite im pakiranje.

Ako ste zaboravili uzeti lijek TUKYSA

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo uzmite sljedeću dozu prema rasporedu.

Ako prestane uzimati lijek TUKYSA

TUKYSA je lijek namijenjen za dugoročno liječenje i potrebno ju je uzimati kontinuirano. **Nemojte prestati uzimati lijek TUKYSA bez razgovora s liječnikom.**

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev;
- mučnina;
- povraćanje;
- rane u ustima, upala usta, ulkusi u ustima;
- problemi s jetrom koji mogu uzrokovati svrbež, žutilo očiju i kože, tamnu mokraću i bol ili nelagodu u gornjem desnom dijelu trbuha;
- osip;
- bol u zglobu;
- gubitak tjelesne težine;
- krvarenje iz nosa.

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju nuspojavu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava [navedenog u Dodatku V](#).

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek TUKYSA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što TUKYSA sadrži

Djelatna tvar je tukatinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži ili 50 mg ili 150 mg tukatiniba.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: kopovidon, krosopovidon, natrijev klorid, kalijev klorid, natrijev hidrogenkarbonat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza (pogledajte dio 2 „TUKYSA sadrži natrij i kalij”).
- Ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid, makrogol, talk, žuti željezov oksid.

Kako TUKYSA izgleda i sadržaj pakiranja

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete (tablete) su okrugle, žute i s utisnutom oznakom „TUC” na jednoj strani i „50” na drugoj strani.

TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete (tablete) su ovalnog oblika, žute i s utisnutom oznakom „TUC” na jednoj strani i „150” na drugoj strani.

TUKYSA se isporučuje u blisterima s aluminijskom folijom. Jedno pakiranje sadrži:

TUKYSA 50 mg filmom obložene tablete

- 88 tableta (11 blistera koji sadrže po 8 tableta).

TUKYSA 150 mg filmom obložene tablete

- 84 tablete (21 blister koji sadrži po 4 tablete).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

Proizvođač

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Nizozemska

ili

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

Plankstadt

Baden-Wuerttemberg

68723

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd (Ċipru/Cyprus)

Tel: +357 22 765715

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za
lijeke: <https://www.ema.europa.eu>.