

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vizimpro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Vizimpro 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Vizimpro 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Vizimpro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dakomitiniibmonohüdraati koguses, mis vastab 15 mg dakomitiniibile.

### *Teadavaolevat toimet omavad abiained*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg laktoosmonohüdraati.

### Vizimpro 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dakomitiniibmonohüdraati koguses, mis vastab 30 mg dakomitiniibile.

### *Teadavaolevat toimet omavad abiained*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 81 mg laktoosmonohüdraati.

### Vizimpro 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dakomitiniibmonohüdraati koguses, mis vastab 45 mg dakomitiniibile.

### *Teadavaolevat toimet omavad abiained*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 121 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

### Vizimpro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine, õhukese polümeerikattega, ümmargune kaksikkumer tablett, läbimõõduga 6,35 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „DCB15“.

### Vizimpro 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine, õhukese polümeerikattega, ümmargune kaksikkumer tablett, läbimõõduga 7,5 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „DCB30“.

### Vizimpro 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine, õhukese polümeerikattega, ümmargune kaksikkumer tablett, läbimõõduga 9,0 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „DCB45“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Vizimpro monoteraapiana on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptorit (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) aktiveerivate mutatsioonidega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vizimproga peab alustama ja jälgima kasvajakavastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Enne dakomitiniibravi alustamist tuleb kindlaks teha EGFR-i mutatsioonide olemasolu ja tüüp (vt lõik 4.4).

#### Annustamine

Vizimpro soovitatav annus on 45 mg suukaudselt üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Patsiente tuleb juhendada võtma annuseid iga päev ligikaudu samal kellaajal. Kui patsient pärast annuse võtmist oksendab või jätab annuse vahele, ei tohi lisaannust võtta ja järgmine määratud annus tuleb võtta järgmisel päeval tavalisel ajal.

#### *Annuse muutmine*

Lähtuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest võib olla vaja annust muuta. Kui on vaja Vizimpro annust vähendada, tuleb seda teha tabelis 1 esitatud juhiste kohaselt. Suunised annuse muutmiseks ja spetsiifiliste kõrvaltoimete korral toimimiseks on esitatud tabelis 2 (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

**Tabel 1. Soovitused Vizimpro annuse muutmiseks kõrvaltoimete tekkimise korral**

| <b>Annuse suurus</b>       | <b>Annus (üks kord ööpäevas)</b> |
|----------------------------|----------------------------------|
| Soovitatav algannus        | 45 mg                            |
| Esimene annuse vähendamine | 30 mg                            |
| Teine annuse vähendamine   | 15 mg                            |

**Tabel 2. Annuse muutmine ja Vizimpro kõrvaltoimete haldamine**

| <b>Kõrvaltoimed</b>                       | <b>Annuse muutmine</b>   |
|---|--|
| Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit | <ul style="list-style-type: none"><li>• Interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi diagnostilise hindamise ajaks tuleb ravi dakomitiniibiga katkestada.</li><li>• Interstitsiaalne kopsuhaiguse / pneumoniidi diagnoosi kinnitamisel tuleb ravi dakomitiniibiga alaliseks lõpetada.</li></ul>   |
| Diarröa                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• 1. astme diarröa korral ei ole vaja annust muuta. Diarröa esmakordsel tekkimisel tuleb alustada ravi kõhulahtisusevastaste ravimitega (nt loperamiid). Diarröa esinemisel tuleb soovitada manustada piisavalt vedelikke suu kaudu.</li><li>• Kui 2. astme diarröa ei ole kõhulahtisusevastaste ravimite (nt loperamiid) kasutamisel ja piisaval hulgal vedelike suukaudsel manustamisel leevenenud 24 tunni jooksul 1. astmeni või alla selle, tuleb ravi dakomitiniibiga katkestada. Pärast diarröa leevenemist 1. astmeni või alla selle tuleb jätkata ravi dakomitiniibi sama annusega või kaaluda annuse vähendamist ühe astme võrra.</li><li>• <math>\geq 3</math>. astme diarröa korral tuleb ravi dakomitiniibiga katkestada. Tuleb alustada ravi kõhulahtisusevastaste ravimitega (nt loperamiid) ja manustada suukaudselt piisavalt vedelikke või vajadusel intravenoosselt</li></ul> |

| Kõrvaltoimed               | Annuse muutmine  |
|----------------------------|--|
|                            | vedelikke või elektrolüüte. Pärast diarröa leevenemist 1. astmeni või alla selle tuleb jätkata ravi dakomitiniibi ühe astme võrra vähendatud annusega.   |
| Nahaga seotud kõrvaltoimed | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. astme lööbe või erütematoosete nahahaiguste korral ei ole vaja annust muuta. Tuleb alustada ravi (nt antibiootikumid, toopilised steroidid ning nahka pehmendavad ja rahustad vahendid).</li> <li>• 1. astme eksfoliatiivsete nahahaiguste korral ei ole vaja annust muuta. Tuleb alustada ravi (nt suukaudsed antibiootikumid ja toopilised steroidid).</li> <li>• 2. astme lööbe, erütematoosete või eksfoliatiivsete nahahaiguste korral ei ole vaja annust muuta. Tuleb alustada ravi või lisaravi (nt suukaudsed antibiootikumid ja toopilised steroidid).</li> <li>• Kui 2. astme lööbe, erütematoossed või eksfoliatiivsed nahahaigused püsivad ravist olenemata 72 tundi, tuleb ravi dakomitiniibiga katkestada. Pärast leevenemist 1. astmeni või alla selle tuleb jätkata ravi dakomitiniibi sama annusega või kaaluda annuse vähendamist ühe astme võrra.</li> <li>• <math>\geq 3</math>. astme lööbe, erütematoosete või eksfoliatiivsete nahahaiguste korral tuleb ravi dakomitiniibiga katkestada. Tuleb alustada ravi ja/või lisaravi (nt laia toimespektriga suukaudsed või intravenoossed antibiootikumid ja toopilised steroidid). Pärast leevenemist 1. astmeni või alla selle tuleb jätkata ravi dakomitiniibi ühe astme võrra vähendatud annusega.</li> </ul> |
| Muud                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. ja 2. astme toksilisuse korral ei ole vaja annust muuta.</li> <li>• <math>\geq 3</math>. astme toksilisuse korral tuleb ravi dakomitiniibiga katkestada kuni sümptomite leevenemiseni <math>\leq 2</math>. astmeni. Pärast leevenemist tuleb jätkata ravi dakomitiniibi ühe astme võrra vähendatud annusega.</li> </ul>  |

### Patsientide erirühmad

#### *Maksakahjustus*

Vizimpro manustamisel kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidele ei ole vaja algannust kohandada. Raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel tuleb Vizimpro algannust kohandada 30 milligrammile üks kord ööpäevas. Lähtuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest võib annust pärast vähemalt 4-nädalast ravi suurendada 45 milligrammini üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Vizimpro manustamisel kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens [*creatinine clearance*, CrCl]  $\geq 30$  ml/min) patsientidele ei ole vaja algannust kohandada. Raske neerukahjustusega (CrCl  $< 30$  ml/min) patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal. Hemodialüüsi vajavate patsientide kohta andmed puuduvad. Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi kummagi patsientide rühma kohta (vt lõik 5.2).

#### *Eakad*

Eakatel ( $\geq 65$ -aastased) ei ole vaja Vizimpro algannust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Vizimpro ohutus ja efektiivsus lastel (vanuses alla 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Vizimpro on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb alla neelata veega ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### EGFR-i mutatsiooni olemasolu ja tüübi hindamine

Patsiendi EGFR-i mutatsiooni olemasolu ja tüübi hindamisel on oluline valida hästi valideeritud ja kindel määramismeetod, vältimaks valenegatiivseid või valepositiivseid tulemusi.

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

Vizimprot saavatel patsientidel on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi juhtudest, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Interstitsiaalse kopsuhaiguse anamneesiga patsiente ei ole uuritud.

Interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi välistamiseks tuleb hoolikalt hinnata kõiki patsiente, kellel algavad äkki või seletamatult süvenevad pulmonaalsed sümptomid (nt düspnoe, kõha, palavik). Nende sümptomite uurimise ajaks tuleb ravi dakomitiniibiga katkestada. Kui interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit leiab kinnitust, tuleb ravi dakomitiniibiga alatiseks lõpetada ja vajaduse korral alustada asjakohast ravi (vt lõik 4.2).

#### Diarröa

Ravi ajal Vizimproga on väga sageli teatatud diarröast, sh raskest diarröast (vt lõik 4.8). Diarröa tagajärjel võib tekkida dehüdratsioon koos neerukahjustusega või ilma, mis võib mittepiisava ravi korral lõppeda surmaga.

Diarröa proaktiivne ravi peab algama esimeste diarröanähtude ilmnemisel, eriti dakomitiniibiga ravimise esimesel 2 nädalal; see hõlmab piisavat hüdratsiooni koos kõhulahtisusevastaste ravimitega, mida tuleb kasutada seni, kuni vedelat roojamist ei esine 12 tunni jooksul. Tuleb kasutada kõhulahtisusevastaseid ravimeid (nt loperamiid), ja vajaduse korral annust suurendada suurima soovitatava annuseni. Vajalikuks võib osutada dakomitiniibiga ravi katkestamine ja/või annuse vähendamine. Patsientidele tuleb tagada piisav suukaudne hüdratsioon ja dehüdreeritud patsientidel võib olla vajalik vedelike ja elektrolüütide intravenoosne manustamine (vt lõik 4.2).

#### Nahaga seotud kõrvaltoimed

Ravi ajal Vizimproga on teatatud lööbest, erütematoosetest ja eksfoliatiivsetest nahahaigustest (vt lõik 4.8).

Nahakuivuse vältimiseks tuleb alustada ravi niisutavate vahenditega, lööbe tekkimisel tuleb alustada ravi toopiliste antibiootikumide, nahka pehmendavate ja rahustavate vahendite ning toopiliste steroididega. Patsientidel, kellel tekib eksfoliatiivne nahahaigus, tuleb alustada ravi suukaudsete antibiootikumide ja toopiliste steroididega. Kui üks neist seisundist süveneb 2. astmele või rohkem, tuleb kaaluda laia toimespektriga suukaudsete või intravenoosete antibiootikumide lisamist. Lööve, erütematoossed ja eksfoliatiivsed nahahaigused võivad ilmneda või süveneda päikesekiirgusega kokku puutuvates piirkondades. Patsientidel tuleb soovitada kanda päikese eest kaitsvat riietust ja kasutada päikesekaitsekreemi. Vajalikuks võib osutada dakomitiniibiga ravi katkestamine ja/või annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

#### Hepatotoksilisus ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Ravi ajal Vizimproga on teatatud transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine) (vt lõik 4.8). Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti

dakomitiniibi annusega 45 mg ööpäevas, on teatatud hepatotoksilisuse üksikjuhtudest 4 (1,6%) patsiendil. Kõigist dakomitiniibi kasutanud patsientidest lõppes maksapuudulikkus surmaga ühel patsiendil. Seetõttu soovitatakse teha perioodilisi maksafunktsiooni analüüse. Patsientidel, kellel dakomitiniibi võtmise ajal transaminaaside aktiivsus oluliselt suureneb, tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.2).

#### Ravimid, mida metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP)2D6 vahendusel

Vizimpro võib suurendada teiste, CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavate ravimite ekspositsiooni (või vähendada aktiivsete metaboliitide ekspositsiooni). Vältida tuleb peamiselt CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavate ravimite samaaegset manustamist, väljaarvatud juhtudel kui see on kaalutletud (vt lõik 4.5).

#### Muud koostoimed

Tuleb vältida prootonpumba inhibiitorite (PPI-d) samaaegset kasutamist dakomitiniibiga (vt lõik 4.5).

#### Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Dakomitiniibi koosmanustamine mao pH-d suurendavate ainetega

Dakomitiniibi vesilahustuvus sõltub pH-st, madala (happeline) pH korral on lahustuvus suurem. Uuringuandmed 24-lt tervelt uuringus osalejalt näitasid, et 45 mg dakomitiniibi üksikannuse koosmanustamisel PPI rabeprasooli 40 mg annusega üks kord ööpäevas 7 päeva vähenes dakomitiniibi  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-96h}$  (plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ajavahemikus 0...96 tundi) ning  $AUC_{inf}$  ( $AUC$  0 kuni lõpptomus) ( $n = 14$ ) ligikaudu vastavalt 51%, 39% ja 29% võrreldes ainult dakomitiniibi 45 mg üksikannuse manustamisega. Ravi ajal dakomitiniibiga tuleb PPI-sid vältida (vt lõik 4.4).

Uuringust A7471001 saadud kaheksa patsiendi jälgimisandmete põhjal ei täheldatud lokaalse antatsiidi manustamise näilist toimet dakomitiniibi  $C_{max}$ -ile ega  $AUC_{inf}$ -ile. Patsientide koondandmete põhjal ei täheldatud histamiin-2 (H2)-retseptorite antagonistide näilist toimet dakomitiniibi minimaalsele püsikontsentratsioonile (geomeetriliste keskmiste suhe 86% (90% CI (*confidence interval*, usaldusvahemik): 73; 101). Vajadusel võib kasutada lokaalseid antatsiide ja H2-retseptori antagoniste. Dakomitiniibi tuleb manustada 2 tundi enne või vähemalt 10 tundi pärast H2-retseptori antagonistide võtmist.

#### Dakomitiniibi ja CYP2D6 substraatide koosmanustamine

Dakomitiniibi 45 mg suukaudse üksikannuse koosmanustamine suurendas dekstrometorfaani (uuritav CYP2D6 substraat) keskmist ekspositsiooni ( $AUC_{last}$  ja  $C_{max}$ ) vastavalt 855% ja 874% võrreldes dekstrometorfaani monoterapiaga. Nende tulemuste põhjal saab eeldada, et dakomitiniib võib suurendada teiste, peamiselt CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavate ravimite ekspositsiooni (või vähendada kokkupuudet aktiivsete metaboliitidega). Vältida tuleb peamiselt CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavate ravimite samaaegset manustamist (vt lõik 4.4). Juhul kui nende ravimite

samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb järgida iga konkreetse ravimi ravimiteabes antud soovitusi koosmanustamise kohta tugevate CYP2D6 inhibiitoritega.

#### Dakomitiniibi toime ravimi transporteritele

*In vitro* andmete alusel võib dakomitiniib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides inhibeerida P-glükoproteiini (P-gp) (seedetraktis), rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) (süsteemselt ja seedetraktis) ja orgaaniliste katioonide transporteri (*organic cation transporter*, OCT1) toimet (vt lõik 5.2).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada Vizimpro-ravi ajal rasestumisest hoiduda. Seda ravimit saavad fertiilses eas naised peavad kasutama piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 17 päeva (5 poolväärtusaega) pärast ravi lõpetamist.

##### Rasedus

Dakomitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud piiratud toimet reproduktsioonitoksilisusele (emasloomadel väiksem kehakaalu suurenemine ja toidu tarbimine (rotid ja küülikud) ning loote väiksem kehakaal ja metatarsaalide luustumatuse sagenemine (ainult rottidel)) (vt lõik 5.3). Toimemehhanismi põhjal võib dakomitiniibi manustamine rasedatele loodet kahjustada. Dakomitiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal. Naispatsiente, kes võtavad raseduse ajal dakomitiniibi või rasestuvad dakomitiniibi võtmise ajal, tuleb teavitada potentsiaalsest ohust lootele.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas dakomitiniib ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima ja dakomitiniibiga kokkupuute tõttu on rinnaga toidetavatel imikutel raskete kõrvaltoimete suur tekkerisk, tuleb emadel soovitada selle ravimi saamise ajal lapsi rinnaga mitte toita.

##### Fertiilsus

Dakomitiniibiga ei ole fertiilsusuuringuid tehtud. Mittekliinilised ohutusuurinud näitasid rottidel pöörduvat epiteeli atroofiat emakakaelas ja tupes (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Vizimpro mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid, kes tunnevad dakomitiniibi võtmise ajal väsimust või silmadega seotud kõrvaltoimeid, peavad olema autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel ettevaatlikud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Vizimpro-ravi mediaankestus oli kõigi koondandmete põhjal 66,7 nädalat.

Dakomitiniibi saanud patsientidel kõige sagedamini esinenud (> 20%) kõrvaltoimed olid diarröa (88,6%), lööve (79,2%), stomatiit (71,8%), küünekahjustused (65,5%), nahakuivus (33,3%), söögiisu vähenemine (31,8%), konjunktiviit (24,7%), kehakaalu vähenemine (24,3%), alopeetsia (23,1%), pruritus (22,4%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (22,0%) ja iiveldus (20,4%).

Tõsisest kõrvaltoimetest teatati 6,7% dakomitiniibravi saanud patsientidest. Dakomitiniibi saanud patsientidel kõige sagedamini ( $\geq 1\%$ ) teatatud rasked kõrvaltoimed olid diarröa (2,0%), interstitsiaalne

kopsuhaigus (1,2%), lööve (1,2%) ja söögiisu vähenemine (1,2%).

Tõsistest kõrvaltoimetest, mille tõttu tuli annust vähendada, teatati 52,2% dakomitiniibravi saanud patsientidest. Dakomitiniibi saanud patsientidel kõige sagedamini teatatud (> 5%) annuse vähendamist nõudnud kõrvaltoimed olid lööve (32,2%), küünekahjustused (16,5%) ja diarröa (7,5%).

Ravi jäädavat lõpetamist nõudnud tõsistest kõrvaltoimetest teatati 6,7% dakomitiniibravi saanud patsientidest. Dakomitiniibi saanud patsientidel kõige sagedamini teatatud (> 0,5%) ravi jäädava lõpetamise põhjused olid lööve (2,4%), interstitsiaalne kopsuhaigus (2,0%) ja diarröa (0,8%).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on esitatud Vizimpro kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimetest: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ). Kõrvaltoimed on esitatud igas esinemissageduse rühmas raskuse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3. Dakomitiniibi kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed (N = 255)**

| Organsüsteemi klass                              | Väga sage  | Sage  |
|--|--|---|
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Söögiisu vähenemine<br>Hüpokaleemia <sup>a</sup>   | Dehüdratsioon                                     |
| Närvisüsteemi häired                             |  | Düsgeusia   |
| Silma kahjustused                                | Konjunktiviit <sup>b</sup>   | Keratiit  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | Interstitsiaalne kopsuhaigus* <sup>c</sup>        |
| Seedetrakti häired                               | Diarröa*<br>Stomatiit <sup>d</sup><br>Oksendamine<br>Iiveldus  |   |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Lööve <sup>e</sup><br>Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom<br>Naha lõhenemine<br>Nahakuivus <sup>f</sup><br>Pruritus <sup>g</sup><br>Küünekahjustused <sup>h</sup><br>Alopeetsia | Naha eksfoliatsioon <sup>i</sup><br>Hüpertrihhoos |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Väsimus<br>Asteenia  |   |
| Uuringud   | Transaminaaside aktiivsuse suurenemine <sup>j</sup><br>Kehakaalu vähenemine  |   |

Põhineb koondandmetel 255 patsiendi kohta, kes said kõigis kliinilistes uuringutes EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks algannusena Vizimpro 45 mg annuse üks kord ööpäevas.

\* Teatati surmaga lõppenud juhtudest.

<sup>a</sup> Hüpokaleemia hõlmab järgmisi eelistermineid: vere kaaliumisisalduse vähenemine, hüpokaleemia.

<sup>b</sup> Konjunktiviit hõlmab järgmisi eelistermineid: blefariit, konjunktiviit, silmakuivus, mittenakkuslik konjunktiviit.

<sup>c</sup> Interstitsiaalne kopsuhaigus hõlmab järgmisi eelistermineid: interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit.

<sup>d</sup> Stomatiit hõlmab järgmisi eelistermineid: aftoosne haavand, keiliit, suukuivus, limaskestapõletik, suuhaavandid, suuvalu, orofarüngeaalne valu, stomatiit.



<sup>e</sup> Lööve (ka lööve ja erütematoossed nahahaigused) hõlmab järgmisi eelistermineid: akne, aknetoiline dermatiit, erüteem, multiformne erüteem, lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve.

<sup>f</sup> Nahakuivus hõlmab järgmisi eelistermineid: nahakuivus, kseroos.

<sup>g</sup> Pruritus hõlmab järgmisi eelistermineid: pruritus, pruriitiline lööve.

<sup>h</sup> Kūünekahjustused hõlmavad järgmisi eelistermineid: sissekasvanud küüs, kūünevalli veritsus, kūünevallipõletik, kūüne värvimuutus, kūünekahjustus, kūüneinfektsioon, kūunte toksilisus, onühhoklaas, onühhoolüüs, onühhomadees, paronühhia.

<sup>i</sup> Naha ekfoliatsioon (ka ekfoliatiivsed nahahaigused) hõlmab järgmisi eelistermineid: ekfoliatiivne lööve, naha ekfoliatsioon.

<sup>j</sup> Transaminaaside aktiivsuse suurenemine hõlmab järgmisi eelistermineid:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Väga sagedad kõrvaltoimed, mis esinesid uuringus ARCHER 1050 vähemalt 10% patsientidest, on koondatud tabelisse 4 Riikliku Vähiinstituudi ühtsete toksilisuse kriteeriumite (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC*) raskusastmete järgi.

**Tabel 4. Väga sageli esinevad kõrvaltoimed III faasi uuringus ARCHER 1050 (N = 451)**

| Kõrvaltoimed <sup>a</sup>                            | Dakomitiniib<br>(N = 227) |              |              | Gefitiniib<br>(N = 224)   |              |              |
|--|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|
|  | Kõik<br>raskusastmed<br>% | 3. aste<br>% | 4. aste<br>% | Kõik<br>raskusastmed<br>% | 3. aste<br>% | 4. aste<br>% |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>                |                           |              |              |                           |              |              |
| Söögiisu vähenemine                                  | 30,8                      | 3,1          | 0,0          | 25,0                      | 0,4          | 0,0          |
| Hüpokaleemia <sup>b</sup>                            | 10,1                      | 4,0          | 0,9          | 5,8                       | 1,8          | 0,0          |
| <i>Silma kahjustused</i>                             |                           |              |              |                           |              |              |
| Konjunktiviit <sup>c</sup>                           | 23,3                      | 0,0          | 0,0          | 8,9                       | 0,0          | 0,0          |
| <i>Seedetrakti häired</i>                            |                           |              |              |                           |              |              |
| Diarröa <sup>d</sup>                                 | 87,2                      | 8,4          | 0,0          | 55,8                      | 0,9          | 0,0          |
| Stomatiit <sup>e</sup>                               | 69,6                      | 4,4          | 0,4          | 33,5                      | 0,4          | 0,0          |
| Iiveldus   | 18,9                      | 1,3          | 0,0          | 21,9                      | 0,4          | 0,0          |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>               |                           |              |              |                           |              |              |
| Lööve <sup>f</sup>                                   | 77,1                      | 24,2         | 0,0          | 57,6                      | 0,9          | 0,0          |
| Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom           | 14,5                      | 0,9          | 0,0          | 3,1                       | 0,0          | 0,0          |
| Nahakuivus <sup>g</sup>                              | 29,5                      | 1,8          | 0,0          | 18,8                      | 0,4          | 0,0          |
| Pruritus <sup>h</sup>                                | 20,3                      | 0,9          | 0,0          | 14,3                      | 1,3          | 0,0          |
| Kūünekahjustused <sup>i</sup>                        | 65,6                      | 7,9          | 0,0          | 21,4                      | 1,3          | 0,0          |
| Alopeetsia   | 23,3                      | 0,4          | 0,0          | 12,5                      | 0,0          | 0,0          |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> |                           |              |              |                           |              |              |
| Asteenia   | 12,8                      | 2,2          | 0,0          | 12,5                      | 1,3          | 0,0          |
| <i>Uuringud</i>                                      |                           |              |              |                           |              |              |
| Transaminaaside aktiivsuse suurenemine <sup>j</sup>  | 23,8                      | 0,9          | 0,0          | 40,2                      | 9,8          | 0,0          |
| Kehakaalu vähenemine                                 | 25,6                      | 2,2          | 0,0          | 16,5                      | 0,4          | 0,0          |

<sup>a</sup> Hõlmavad ainult neid kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli dakomitiniibi rühmas  $\geq 10\%$ .

<sup>b</sup> Hüpokaleemia hõlmab järgmisi eelistermineid: vere kaaliumisisalduse vähenemine, hüpokaleemia.

<sup>c</sup> Konjunktiviit hõlmab järgmisi eelistermineid: blefariit, konjunktiviit, silmakuivus, mittenakkuslik konjunktiviit.

<sup>d</sup> Dakomitiniibirühmas teatati ühest surmaga lõppenud juhust.

- <sup>e</sup> Stomatiit hõlmab järgmisi eelistermineid: aftoosne haavand, keiliit, suukuivus, limaskestapõletik, suuhaavandid, suuvalu, orofarüingeaalne valu, stomatiit.
- <sup>f</sup> Lööve hõlmab järgmisi eelistermineid: akne, aknetaoline dermatiit, erüteem, lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve.
- <sup>g</sup> Nahakuivus hõlmab järgmisi eelistermineid: nahakuivus, kseroos.
- <sup>h</sup> Pruritus hõlmab järgmisi eelistermineid: pruritus, pruriitiline lööve.
- <sup>i</sup> Küünekahjustused hõlmavad järgmisi eelistermineid: sissekasvanud küüs, küüne värvimuutus, küünekahjustus, küüneinfektsioon, küünte toksilisus, onühhoklaas, onühholüüs, onühhomadees, paronühhia.
- <sup>j</sup> Transaminaaside aktiivsuse suurenemine hõlmab järgmisi eelistermineid:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit*

Interstitsiaalsest kopsuhaigusest / pneumoniidist teatati kõrvaltoimena 2,7% Vizimpro-ravi saanud patsientidest; 0,8% patsientidest teatati kõrvaltoimena  $\geq 3$ . astme interstitsiaalsest kopsuhaigusest / pneumoniidist, sh ühest surmaga lõppenud juhust (0,4%) (vt lõik 4.4).

Dakomitiniibi saavatel patsientidel oli mediaanaeg mis tahes raskusastmega interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi esimese episoodini 16 nädalat ja mediaanaeg kõige raskema interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi episoodini 16 nädalat. Mis tahes raskusastmega ja  $\geq 3$ . astme interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi mediaankestus oli vastavalt 13 nädalat ja 1,5 nädalat (vt lõik 4.4).

#### *Diarröa*

Diarröa oli Vizimprot saavatel patsientidel kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime (88,6%);  $\geq 3$ . astme diarröast teatati 9,4% patsientidest. Ühes kliinilises uuringus lõppes kõrvaltoime ühel patsiendil (0,4%) surmaga (vt lõik 4.4).

Dakomitiniibi saavatel patsientidel oli mediaanaeg mis tahes raskusastmega diarröa esimese episoodini 1 nädal ja mediaanaeg kõige raskema diarröa episoodini 2 nädalat. Mis tahes raskusastmega ja  $\geq 3$ . astme diarröa mediaankestus oli vastavalt 20 nädalat ja 1 nädal (vt lõik 4.4).

#### *Nahaga seotud kõrvaltoimed*

Lööbest, erütematoosest ja eksfoliatiivsest nahahaigusest teatati kõrvaltoimena vastavalt 79,2% ja 5,5% Vizimpro-ravi saanud patsientidest. Nahaga seotud kõrvaltoimed olid 1. kuni 3. raskusastmega. Kõige sagedamini teatatud 3. astme kõrvaltoimed (25,5%) olid 3. astme lööve ja erütematoosne nahahaigus. 3. astme eksfoliatiivsest nahahaigusest teatati 0,8% patsientidest (vt lõik 4.4).

Dakomitiniibi saavatel patsientidel oli mediaanaeg mis tahes raskusastmetega lööbe ja erütematoosete nahahaiguste esimese episoodini 2 nädalat ja mediaanaeg lööbe ja erütematoosete nahahaiguste kõige raskema episoodini 7 nädalat. Mis tahes raskusastmetega ja  $\geq 3$ . astme lööbe ja erütematoosete nahahaiguste mediaankestus oli vastavalt 53 nädalat ja 2 nädalat. Dakomitiniibi saavatel patsientidel oli mediaanaeg mis tahes raskusastmetega eksfoliatiivsete nahahaiguste esimese episoodini 6 nädalat ja mediaanaeg eksfoliatiivsete nahahaiguste kõige raskema episoodini 6 nädalat. Mis tahes raskusastmetega ja  $\geq 3$ . astme eksfoliatiivsete nahahaiguste mediaankestus oli vastavalt 10 nädalat ja 2 nädalat.

#### *Transaminaaside aktiivsuse suurenemine*

Transaminaaside (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine) aktiivsuse suurenemisest teatati 22,0% Vizimprot saavatest patsientidest; need olid 1.–3. raskusastmega, suurem osa oli 1. raskusastmega (18,4%) (vt lõik 4.4).

Dakomitiniibi saavatel patsientidel oli mediaanaeg mis tahes raskusastmega transaminaaside aktiivsuse suurenemise esimese episoodini ligikaudu 12 nädalat ja mediaanaeg transaminaaside aktiivsuse suurenemise kõige raskema episoodini 12 nädalat. Mis tahes raskusastmega ja  $\geq 3$ . astmega transaminaaside aktiivsuse suurenemise mediaankestused olid vastavalt 11 nädalat ja 1 nädal.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kõrvaltoimed, mida täheldati suuremate annuste kui 45 mg üks kord ööpäevas korral, olid peamiselt dermatoloogilised, seotud seedetraktiga ja kogu organismi talitlusega (nt väsimus, haiglane enesetunne ja kehakaalu vähenemine).

Dakomitiniibil teadaolevalt antidoot puudub. Dakomitiniibi üleannustamise ravi peab hõlmama sümptomaatilist ravi ja üldisi toetavaid meetmeid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvustased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EB07

#### Toimemehhanism

Dakomitiniib on kõigi inimese epidermaalse kasvufaktori retseptorite (*human epidermal growth factor receptor*, HER) (EGFR/HER1, HER2 ja HER4) inhibiitor, mille toime on suunatud muteerunud EGFR-i vastu, millel on deletsioonid 19. eksonis või L858R-asendus 21. eksonis. Dakomitiniib seondub selektiivselt ja pöördumatult oma HER-perekonna sihtmärkidega ja seetõttu on inhibeeriv toime pikaajaline.

#### Kliiniline efektiivsus

*Vizimpro esmavaliku ravivõimalikkusega patsientidel, kellel on EGFR-i aktiveerivad mutatsioonid (ARCHER 1050)*

Vizimpro efektiivsust ja ohutust uuriti III faasi uuringus (ARCHER 1050) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud, kuratiivsele kirurgilisele või kiiritusravile mittealluv või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk koos aktiveerivate EGFR-i mutatsioonidega, et näidata dakomitiniibi paremust võrreldes gefitiniibiga. Mitmekeskuselises mitmerahvuselises randomiseeritud avatud III faasi uuringus randomiseeriti kokku 452 patsienti saama dakomitiniibi või gefitiniibi (suhe 1 : 1).

Ravimit manustati suukaudselt järjepideva ööpäevase skeemiga kuni haiguse progresseerumiseni, uue vähivastase ravi kasutuselevõtuni, talumatu toksilisuse tekkimiseni, nõusoleku tagasivõtmiseni, surmani või uuringuplaani järgimisel põhineva uuringuarsti otsuseni, olenevalt sellest, mis toimus esimesena. Randomiseerimisel kasutatud stratifitseerimistegurid olid rass (Jaapani vs. Mandri-Hiina vs. muu Aasia idaosa vs. Aasia, v.a idaosa, päritolu, patsiendi teate kohaselt) ja EGFR-i mutatsiooni tüüp (deletsioon 19. eksonis vs. L858R-mutatsioon 21. eksonis). EGFR-i mutatsiooni tüüp tehti kindlaks standardse müügil oleva analüüsikomplektiga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) pimendatud sõltumatu radioloogiakeskuse (*Independent Radiology Central*, IRC) hinnangu järgi. Olulised teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Kogu uuringupopulatsiooni demograafilised näitajad olid järgmised: 60% olid naised; mediaanvanus uuringusse kaasamise ajal oli 62 aastat, 10,8% olid  $\geq 75$ -aastased. Kolmekümnel protsendil patsientidest oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) funktsionaalse seisundi (*performance status*, PS) skoor 0 ja 70% patsientidest oli ECOG PS-i skoor 1; 59%-l oli deletsioon 19. eksonis ja 41%-l oli L858R-mutatsioon 21. eksonis. 23% olid valgenahalised,

77% Aasia päritolu ja < 1% mustanahalised. Uuringust jäeti välja aju metastaasidega või leptomeningeaalse haigusega patsiendid ja patsiendid, kellel oli ECOG PS  $\geq$  2.

IRC hinnangu kohaselt ilmnis PFS-i statistiliselt oluline paranemine dakomitiniibirühma randomiseeritud patsientidel võrreldes gefitiniibirühma randomiseeritute, vt tabel 5 ja joonis 1. Alamrühmade PFS-i analüüsi (IRC hinnangu kohaselt) uuringueelsete näitajate põhjal langesid tulemused kokku PFS-i esmase analüüsi tulemustega. Täpsemalt olid IRC hinnangu kohaselt Aasia ja mitte-Aasia päritolu patsientidel PFS-i riskitiheduste suhte (*hazard ratio*, HR) väärtused vastavalt 0,509 (95% CI: 0,391; 0,662) ja 0,889 (95% CI: 0,568; 1,391). Aasia päritolu patsientidel oli PFS-i mediaan dakomitiniibirühmas 16,5 kuud ja gefitiniibirühmas 9,3 kuud. Mitte-Aasia päritolu patsientidel oli PFS-i mediaan dakomitiniibirühmas 9,3 kuud ja gefitiniibirühmas 9,2 kuud.

Lõppanalüüsi ajal (andmed seisuga 17. veebr 2017), kui 48,7% juhtudest oli esinenud, oli OS-i tulemuste HR 0,760 (95% CI: 0,582; 0,993) ja OS-i mediaan oli pikenenud 7,3 kuu võrra (OS-i mediaan dakomitiniibirühmas ja gefitiniibirühmas vastavalt 34,1 kuud [95% CI: 29,5; 37,7] ja 26,8 kuud [95% CI: 23,7; 32,1]). Hierarhilise analüüsimeetodi kohaselt lõpetati analüüs siiski ORR-i kontrollimisega, kuna statistilist olulisust ei saavutatud. Seetõttu ei saanud OS-i paranemise statistilist olulisust ametlikult hinnata.

**Tabel 5. Efektiivsuse tulemused uuringus ARCHER 1050 varem mitteravitud mitteväikerakk-kopsuvähiga ja EGFR-i aktiveeriva mutatsiooniga patsientidel – ITT-populatsioon\***

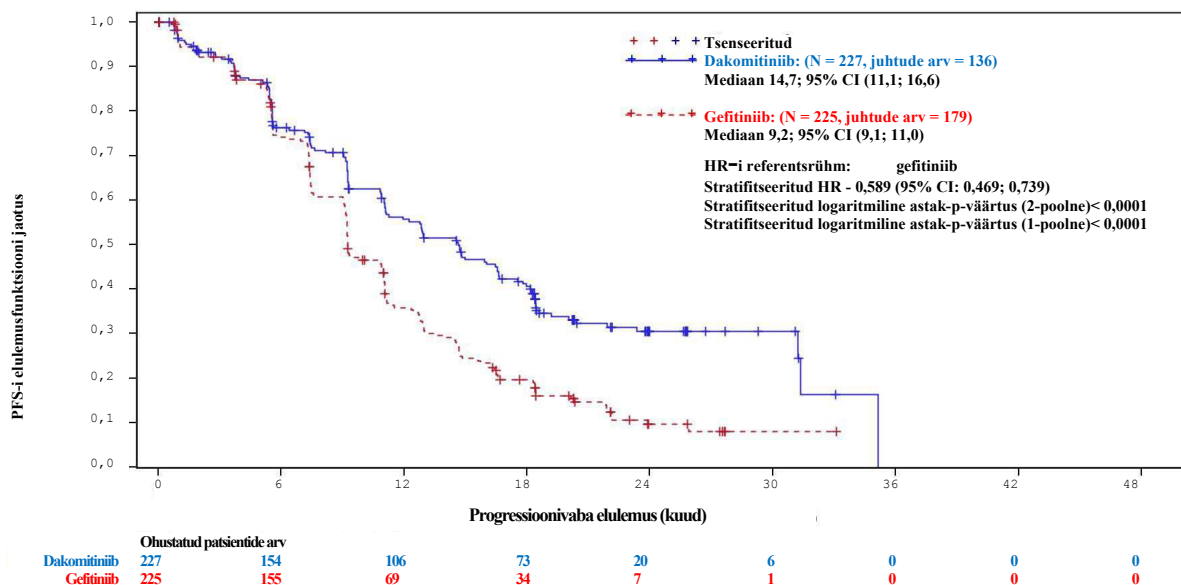
|   | <b>Dakomitiniib</b><br>N = 227 | <b>Gefitiniib</b><br>N = 225 |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| <b>PFS (IRC hinnangul)</b>                            |                                |                              |
| Juhtudega patsientide arv, n (%)                      | 136 (59,9%)                    | 179 (79,6%)                  |
| PFS-i mediaan kuudes (95% CI)                         | 14,7 (11,1; 16,6)              | 9,2 (9,1; 11,0)              |
| HR (95% CI) <sup>a</sup>                              | 0,589 (0,469; 0,739)           |                              |
| 2-poolne p-väärtus <sup>b</sup>                       | < 0,0001                       |                              |
| <b>ORR (IRC hinnangul)</b>                            |                                |                              |
| ORR % (95% CI)  | 74,9% (68,7; 80,4)             | 71,6% (65,2; 77,4)           |
| 2-poolne p-väärtus <sup>c</sup>                       | 0,3883                         |                              |
| <b>DoR ravivastusega patsientidel (IRC hinnangul)</b> |                                |                              |
| Ravivastusega patsientide arv IRC hinnangul, n (%)    | 170 (74,9)                     | 161 (71,6)                   |
| DoR-i mediaan kuudes (95% CI)                         | 14,8 (12,0; 17,4)              | 8,3 (7,4; 9,2)               |
| HR (95% CI) <sup>a</sup>                              | 0,403 (0,307; 0,529)           |                              |
| 2-poolne p-väärtus <sup>b</sup>                       | < 0,0001                       |                              |

\*Andmed on seisuga 29. juuli 2016.

Lühendid: CI = usaldusvahemik; EGFR = epidermaalse kasvufaktori retseptor; HR = riskitiheduste suhe; IRC = sõltumatu radioloogiakeskus; ITT = ravikavatsuslik (*intention-to-treat*); IWRS = interaktiivne veebipõhine vastamissüsteem; N/n = koguarv; NSCLC = mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung cancer*); PFS = progressioonivaba elulemus; DoR = ravivastuse kestus.

- Stratifitseeritud Coxi regressioonimudeli põhjal. Stratifitseerimistegurid olid rass (Jaapani vs. Mandri-Hiina ning muu Aasia idaosa vs. Aasia, v.a idaosa, päritolu) ja EGFR-i mutatsiooni tüüp (deletsioon 19. eksonis vs. L858R-mutatsioon 21. eksonis) randomiseerimisel IWRS-i järgi.
- Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil. Stratifitseerimistegurid olid rass (Jaapani vs. Mandri-Hiina ning muu Aasia idaosa vs. Aasia, v.a idaosa, päritolu) ja EGFR-i mutatsiooni tüüp (deletsioon 19. eksonis vs. L858R-mutatsioon 21. eksonis) randomiseerimisel IWRS-i järgi.
- Põhineb stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testil. Stratifitseerimistegurid olid rass (Jaapani vs. Mandri-Hiina ning muu Aasia idaosa vs. Aasia, v.a idaosa, päritolu) ja EGFR-i mutatsiooni tüüp (deletsioon 19. eksonis vs. L858R-mutatsioon 21. eksonis) randomiseerimisel IWRS-i järgi.

## Joonis 1. ARCHER 1050 – PFS-i Kaplani-Meieri kõver IRC hinnangul – ITT-populatsioon



Lühendid: CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; IRC = sõltumatu radioloogikeskus; ITT = ravikavatsuslik; N = koguarv; PFS = progressioonivaba elulemus.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama dakomitiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast dakomitiniibi 45 mg üksikannuse manustamist tabletina on dakomitiniibi keskmine suukaudne biosaadavus 80% (vahemik: 65%...100%) võrreldes intravenoosse manustamisega;  $C_{max}$  saavutatakse 5...6 tundi pärast suukaudset manustamist. Dakomitiniibi 45 mg annuse igapäevasel manustamisel saavutati püsikontsentratsioon 14 päeva jooksul. Toit ei muuda biosaadavust kliiniliselt olulisel määral. Dakomitiniib on membraani transportvalkude P-gp ja BCRP substraat. Kuid võttes arvesse 80%-list suukaudset biosaadavust, siis ei avalda need membraani transportvalgud tõenäoliselt mingit toimet dakomitiniibi imendumisele.

### Jaotumine

Dakomitiniib jaotub ulatuslikult kogu organismis, pärast intravenooset manustamist on jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes 27 l/kg (70 kg kehakaaluga patsiendil) (variatsioonikoefitsient [coefficient of variation, CV%]: 18%). Dakomitiniib seondub plasmas albumiini ja  $\alpha_1$ -happe glükoproteiiniga ja seondumata fraktsioon moodustab *in vitro* ja tervetel vabatahtlikel *ex vivo* ligikaudu 2%.

### Biotransformatsioon

Inimestel on dakomitiniibi olulised metaboolsed rajad oksüdatsioon ja glutatiooniga konjugatsioon. Pärast [ $^{14}C$ ] dakomitiniibi ühekordse suukaudse 45-mg annuse manustamist oli koguseliselt vereringes kõige rohkem O-desmetüüldakomitiniibi. Selle metaboliidi farmakoloogiline toime *in vitro* sarnanes biokeemilistes *in vitro* uuringutes hinnatud dakomitiniibi omale. Roojas olid peamised ravimiga seotud komponendid dakomitiniib, O-desmetüüldakomitiniib, dakomitiniibi tsüsteiinikonjugaat, ja dakomitiniibi monoooksügeneeritud metaboliit. *In vitro* uuringud näitasid, et CYP2D6 oli peamine

CYP-isoensüüm O-desmetüüldakomitiniibi moodustumises, samas kui CYP3A4 osales teiste vähemoluliste oksüdatiivsete metaboliitide moodustumises. O-desmetüüldakomitiniib moodustas 16% plasma radioaktiivsusest inimesel ja see moodustub peamiselt CYP2D6 ja vähemal määral CYP2C9 vahendusel. CYP2D6 inhibeerimine väljendus metaboliitide ekspositsiooni ligikaudu 90% vähenemises ja dakomitiniibi ekspositsiooni ligikaudu 37% suurenemises.

#### Lisateave ravimite koostoimete kohta

##### *Dakomitiniibi ja O-desmetüüldakomitiniibi toime CYP-ensüümidele*

*In vitro* on dakomitiniibil ja selle metaboliidil O-desmetüüldakomitiniibil kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides väike potentsiaal inhibeerida CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4/5 toimet. *In vitro* on dakomitiniibil kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides väike potentsiaal indutseerida CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4.

##### *Dakomitiniibi toime ravimi transporteritele*

*In vitro* on dakomitiniibil kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides väike potentsiaal inhibeerida ravimi transporterite P-gp (süsteemselt), orgaaniliste anioonide transporterite (OAT)1 ja OAT3, OCT2, orgaaniliste anioone transportivate polüpeptiidide (OATP)1B1 ja OATP1B3 toimet, kuid ravim võib inhibeerida P-gp (seedetraktis), BCRP (süsteemselt ja seedetraktis) ja OCT1 toimet.

##### *Dakomitiniibi toime UGT-ensüümidele*

*In vitro* on dakomitiniibil väike potentsiaal inhibeerida uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ja UGT2B15.

#### Eritumine

Dakomitiniibi poolväärtusaeg plasmas on vahemikus 54...80 tundi. Dakomitiniibi kliirens oli 20,0 l/h; isikutevaheline varieeruvus oli 32% (CV). Kuuel tervel meessoost uuringus osalejale, kes said ühekordse suukaudse annuse radiomärgistatud [<sup>14</sup>C] dakomitiniibi, eritus 82% (mediaan) kogu manustatud radioaktiivsusest 552 tunni jooksul; peamine eritumistee (79% annusest) oli roojaga; 3% annusest eritus uriiniga, millest < 1% moodustas muutumatul kujul eritunud dakomitiniib.

#### Patsientide erirühmad

##### *Vanus, rass, sugu, kehakaal*

Populatsioonide farmakokineetika analüüside põhjal ei mõjuta patsiendi vanus, rass (Aasia ja mitte-Aasia päritolu), sugu ega kehakaal kliiniliselt oluliselt dakomitiniibi prognoositavat püsikontsentratsiooni.

Ligikaudu 90% selles analüüsis osalenud patsientidest olid Aasia päritolu või valgenahalised.

##### *Maksakahjustus*

Pärast Vizimpro ühekordse suukaudse 30 mg annuse manustamist spetsiaalses maksakahjustuse uuringus ei muutunud dakomitiniibi ekspositsioon ( $AUC_{inf}$  ja  $C_{max}$ ) kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A; N = 8) patsientidel ja vähenes mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B; N = 9) patsientidel vastavalt 15% ja 20% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (N = 8). Teises spetsiaalses maksakahjustuse uuringus jäi dakomitiniibi ekspositsioon raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C; N = 8) uuringus osalejatel pärast Vizimpro ühekordset suukaudset 30 mg annust  $AUC_{inf}$ -i osas samaks ja  $C_{max}$ -i osas suurenes 31% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega (N = 8). Lisaks ilmnis 1381 patsiendi andmete põhjal tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 158 kerge maksakahjustusega patsienti Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) kriteeriumite järgi [üldbilirubiin  $\leq$  ULN (*upper limit of normal*, normi ülempiir) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT)  $>$  ULN või üldbilirubiin  $>$  1,0...1,5  $\times$  ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus; N = 158], et kerge maksakahjustus ei avaldanud mingit toimet dakomitiniibi farmakokineetikale. Väikesearvulisest mõõduka maksakahjustusega patsientide rühmast [üldbilirubiin  $>$  1,5...3  $\times$  ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus; N = 5] saadud andmete põhjal puuduvad tõendid muutuse kohta dakomitiniibi farmakokineetikas.

### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid tehtud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei muutnud kerge ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ ;  $N = 590$ ) ja mõõdukas ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ;  $N = 218$ ) neerukahjustus dakomitiniibi farmakokineetikat võrreldes normaalse ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ;  $N = 567$ ) neerufunktsiooniga uuringus osalejatega. Raske neerukahjustusega ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) ( $N = 4$ ) patsientide kohta on farmakokineetika andmeid piiratud hulgal. Hemodialüüsi vajavatel patsientidel ei ole farmakokineetikat uuritud.

### *Ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline seos*

Dakomitiniibi ekspositsiooni ja efektiivsuse vahel ei suudetud näidata ühtegi selget seost kogu uuritud ekspositsioonivahemikus. Oluline ekspositsiooni ja ohutuse vaheline seos tehti kindlaks  $\geq 3$ . astme lööbe / aknetaolise dermatiidi, teiste nahareaktsioonide, diarröa ja  $\geq 1$ . astme stomatiidi korral.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Korduvtoksilisus

Kuni 6 kuud kestnud (rottidel) ja 9-kuulistes (koertel) suukaudse korduvtoksilisuse loomkatsetes tuvastati peamised toksilised toimed nahale/karvastikule (nahamuutused rottidel ja koertel; karvafolliikulite atroofia/düsplaasia rottidel), neerudele (neerupapilli nekroos, millega kaasnesid sageli tuubulite degeneratsioon, regeneratsioon, dilatatsioon ja/või atroofia, ja neerukahjustusele viitavate uriinimarkerite muutused rottidel; vaagna epiteeli erosioon või haavandumine koos seotud põletikuga ilma neerufunktsioonihäirele viitavate muutusteta koertel), silmadele (sarvkesta epiteeli atroofia rottidel ja koertel; sarvkesta haavandid/erosioonid koos punase/turses sidekestaga, konjunktiviit, kolmanda silmalau väljalangemine, suurenenud kissitamine, osaliselt suletud silmad, lakrimatsioon ja/või rähm koertel) ja seedesüsteemis (enteropaatia rottidel ja koertel; erosioonid/haavandid suus koos punetava limaskestaga koertel) ja teiste elundite epiteelirakkude atroofia rottidel. Lisaks täheldati ainult rottidel hepatotsellulaarset nekroosi koos transaminaaside aktiivsuse suurenemise ja hepatotsellulaarse vakuolatsiooniga. Need toimed olid pöörduvad, v.a karvafolliikulite ja neerudega seotud muutused. Kõik toimed ilmnesisid süsteemse ekspositsiooni puhul, mis on väiksem kui süsteemse ekspositsioon inimestel soovitatava annuse 45 mg üks kord ööpäevas korral.

### Genotoksilisus

Dakomitiniibi analüüsiti mitmete geneetilise toksikoloogia katsete abil. Dakomitiniib ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni uuringutes (Amesi analüüs) ega klastogeenne või aneugeenne emaste ja isaste rottide luuüdi mikronukleuse *in vivo* uuringutes. Inimese lümfotsüütide kromosoomiaberratsioonide *in vitro* uuringus oli dakomitiniib tsütotoksilistes kontsentratsioonides klastogeenne. Dakomitiniib ei olnud otseselt reaktiivne DNA suhtes, mida tõendas bakteriaalse pöördmutatsiooni uuringu negatiivne vastus, ega indutseerinud luuüdi mikronukleuse uuringutes kromosoomikahjustusi kontsentratsioonides, mis on ligikaudu 60...70 korda suuremad kui seondumata AUC või  $C_{\max}$  inimestel soovitatava annuse puhul. Seetõttu ei ole dakomitiniib kliiniliselt oluliste ekspositsioonide korral eeldatavasti genotoksiline.

### Kartsinogeensus

Dakomitiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud.

### Fertiilsuse kahjustumine

Dakomitiniibiga ei ole fertiilsusuuringuid tehtud. Dakomitiniibi korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimet nende emasrottide suguelunditele, kellele manustatud annuse ekspositsioon oli võrreldav ligikaudu 0,3-kordse seondumata AUC-ga inimestel soovitatava annuse puhul (6 kuu jooksul); need piirdusid emakakaela ja tupe epiteeli pöörduva atroofiaga. Toimet suguelunditele ei täheldatud isasrottidel, kellele manustati  $\leq 2 \text{ mg/kg}$  ööpäevas 6 kuu jooksul (võrreldav ligikaudu 1,1-kordse seondumata AUC-ga inimestel soovitatava annuse puhul), ega koertel, kellele manustati  $\leq 1 \text{ mg/kg}$

ööpäevas 9 kuu jooksul (võrreldav ligikaudu 0,3-kordse seondumata AUC-ga inimestel soovitatava annuse puhul).

### Arengutoksilisus

Embrüofetaalse arengu loomkatsetes rottidel ja küülikutel said tiined loomad organogeneesi perioodil suukaudseid annuseid, mille ekspositsioonid on võrreldavad vastavalt ligikaudu 2,4-kordse ja 0,3-kordse seondumata AUC-ga inimestel soovitatava annuse puhul. Tiinetel rottidel ja küülikutel täheldati emasloomadel väiksemat kehakaalu suurenemist ja toidu tarbimise vähenemist. Rottidel toimis emasloomale toksiline annus fetotoksiliselt, põhjustades loote kehakaalu vähenemist ja metatarsaalide luustumatuse sagenemist.

### Fototoksilisus

Dakomitiniibi fototoksilisuse loomkatse pigmendiga rottidel ei näidanud fototoksilisuse potentsiaali.

### Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et dakomitiniib on potentsiaalselt väga püsiv, bioakumuleeruv ja keskkonnale toksiline (vt lõik 6.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat  
Magneesiumstearaat

#### Õhuke polümeerikate

Sinine värvaine Opadry II Blue 85F30716, mis sisaldab:  
osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi (E1203),  
talki (E553b),  
titaandioksiidi (E171),  
makrogooli (E1521),  
indigokarmiini alumiiniumlakki (E132).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.



## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/alumiinium blister, mis sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti. Üks pakk sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Dakomitiniib on omadustelt väga püsiv, bioakumuleeruv ja keskkonnale toksiline aine (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/19/1354/001  
EU/1/19/1354/002  
EU/1/19/1354/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. aprill 2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vizimpro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dakomitiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 15 mg dakomitiniibi (dakomitiniibmonohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1354/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

vizimpro 15 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERRIBA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vizimpro 15 mg tabletid  
dakomitiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vizimpro 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dakomitiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 30 mg dakomitiniibi (dakomitiniibmonohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1354/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

vizimpro 30 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERRIBA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vizimpro 30 mg tabletid  
dakomitiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vizimpro 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dakomitiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 45 mg dakomitiniibi (dakomitiniibmonohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1354/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

vizimpro 45 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERRIBA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vizimpro 45 mg tabletid  
dakomitiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Vizimpro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Vizimpro 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Vizimpro 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
dakomitiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vizimpro ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vizimpro võtmist
3. Kuidas Vizimprot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vizimprot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Vizimpro ja milleks seda kasutatakse

Vizimpro sisaldab toimeainet dakomitiniibi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteiini türosiinkinaasi inhibiitoriteks ja mida kasutatakse vähi ravimiseks.

Vizimproga ravitakse täiskasvanuid, kellel on mitteväikerakk-kopsuvähiks nimetatav kopsuvähk. Kui analüüs on näidanud, et teie vähi geenis nimega EGFR (epidermaalne kasvufaktor, *epidermal growth factor*) on teatud muutused (mutatsioonid) ja vähk on levinud teie teise kopsu või muudesse elunditesse, saab teie vähki tõenäoliselt ravida Vizimproga.

Vizimprot võib kasutada esmaravina, kui kopsuvähk on levinud teie teise kopsu või teistesse elunditesse.

#### 2. Mida on vaja teada enne Vizimpro võtmist

##### Vizimprot ei tohi võtta

- kui olete dakomitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vizimpro võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi varem olnud teisi kopsuprobleeme. Mõned kopsuprobleemid võivad Vizimproga ravimise ajal süveneda, sest Vizimpro võib põhjustada ravi ajal kopsupõletikku. Sümptomid võivad sarnaneda kopsuvähi omadega. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad uued sümptomid või mõni sümptomitest (sh hingamisraskus, hingeldus või köha kas rögaga (limane) või ilma või palavik) süveneb;
- kui teid ravitakse muude ravimitega, mis on loetletud lõigus „Muud ravimid ja Vizimpro“.



Teatage kohe oma arstile, kui teil selle ravimi võtmise ajal:

- tekib kõhulahtisus. Kõhulahtisuse viivitamatu ravi on oluline;
- tekib nahalööve. Nahalööbe varajane ravi on oluline;
- ilmnevad maksaprobleemile viitavad sümptomid, mis võivad olla muu hulgas naha või silmavalgete värvumine kollaseks (kollatõbi), tume või pruun (teevärvi) uriin, heleda värvusega roe (väljaheide).

### **Lapsed ja noorukid**

Vizimprot ei ole uuritud lastel ega noorukitel ja seda ei tohi anda alla 18-aastastele patsientidele.

### **Muud ravimid ja Vizimpro**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

On ravimeid, mille toime võib Vizimpro võtmise ajal tugevneda. Sellised ravimid on muu hulgas:

- prokaiinamiid, mida kasutatakse südame arütmiate ravimiseks;
- pimosiid ja tiordasiin, mida kasutatakse skisofreenia ja psühhooside ravimiseks.

Neid ravimeid ei tohi Vizimproga ravimise ajal võtta.

Järgmised ravimid võivad vähendada Vizimpro toimet:

- pikatoimelised ravimid maohappesuse vähendamiseks, nt prootonpumba inhibiitorid (haavandite, seedehäirete ja kõrvetiste vastu).

Neid ravimeid ei tohi Vizimproga ravimise ajal võtta. Nende asemel võite võtta mõnda lühitoimelist ravimit, nt antatsiidi või H<sub>2</sub>-blokaatorit. Kui te võtate H<sub>2</sub>-blokaatorit, võtke Vizimpro annus vähemalt 2 tundi enne või 10 tundi pärast H<sub>2</sub>-blokaatori võtmist.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

#### Rasedus

Te ei tohi Vizimproga ravimise ajal rasestuda, sest ravim võib last kahjustada. Kui te võite rasestuda, peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja vähemalt 17 päeva jooksul pärast ravi. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, pidage viivitamatult nõu oma arstiga.

#### Imetamine

Ärge imetage selle ravimi võtmise ajal, sest ei ole teada, kas see võib teie last kahjustada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Vizimprot võtvatel patsientidel võib tekkida väsimus ja silmaärritus. Kui te tunnete väsimust või silmaärritust, olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik.

### **Vizimpro sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Ravim sisaldab laktoosi (leidub piimas ja piimatoodetes). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Vizimprot võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitav annus on 45 mg suu kaudu iga päev.
- Võtke tablett iga päev ligikaudu samal kellaajal.
- Neelake tablett tervelt alla koos klaasitäie veega.
- Tableti võib võtta koos toiduga või ilma.

Olenevalt sellest, kuidas te ravimit talute, võib arst teile määratud ravimiannust vähendada.

### **Kui te võtate Vizimprot rohkem, kui ette nähtud**

Kui te olete võtnud liiga palju Vizimprot, pöörduge viivitamatult arsti poole või minge haiglasse.

### **Kui te unustate Vizimprot võtta**

Kui teil jääb annus võtmata või te oksendate, võtke järgmine annus planeeritud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Vizimpro võtmise**

Ärge lõpetage Vizimpro võtmist ilma arsti korralduseta. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, pöörduge viivitamatult arsti poole, kuna võite vajada kiiret arstiabi.

- Kopsupõletik (sage, võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)  
Hingamisraskus, hingeldus, võimalik et koos kõha või palavikuga. See tähendab, et teil võib olla kopsupõletik, mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks ja mis võib lõppeda surmaga.
- Kõhulahtisus (väga sage, võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)  
Kõhulahtisus võib põhjustada vedelikukaotust (sage), vere kaaliumisisalduse vähenemist (väga sage) ja neerufunktsiooni halvenemist ning see võib lõppeda surmaga. Roojamise sagenemise esimeste nähtude ilmnemisel pöörduge viivitamatult oma arsti poole, jooge palju vedelikke ja alustage kõhulahtisusevastast ravi niipea kui võimalik. Enne Vizimpro-ravi alustamist veenduge, et teil on kõhulahtisusevastased ravimid käepärast.
- Nahalööve (väga sage)  
Oluline on ravida löövet varakult. Teatage oma arstile, kui tekib lööve. Teatage viivitamatult oma arstile, kui lööbevastane ravi ei toimi või kui lööve süveneb (nt nahk koorub või lõheneb), sest arst võib otsustada lõpetada ravi Vizimproga. Lööve võib tekkida või süveneda päikesekiirgusega kokku puutuvates piirkondades. Kaitseks päikese vastu on soovitatav kasutada kaitsvat riidetust ja päikesekaitsekreemi.

Teatage oma arstile niipea kui võimalik, kui märkate ükskõik millist muud järgmist kõrvaltoimet.

*Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):*

- Suu ja huulte põletik
- Küüneprobleemid
- Nahakuivus
- Söögiisu vähenemine
- Kuivad, punased või sügelevad silmad
- Kehakaalu vähenemine
- Juuste väljalangemine
- Sügelus
- Maksaensüümide ebanormaalsed näitajad vereanalüüsides
- Iiveldus või oksendamine

- Punetavad või valulikud peopesad või jalatallad
- Väsimus
- Nõrkus
- Naha lõhenemine

*Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):*

- Maitsemuutused
- Naha koorumine
- Silmade põletik
- Keha karvakasvu ebanormaalne suurenemine

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Vizimprot säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

See ravim võib tekitada riski keskkonnale. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Vizimpro sisaldab**

- Toimeaine on dakomitiniib (dakomitiniibmonohüdraadina). Vizimpro tabletid on erineva tugevusega.  
Vizimpro 15 mg tablett: üks tablett sisaldab 15 mg dakomitiniibi  
Vizimpro 30 mg tablett: üks tablett sisaldab 30 mg dakomitiniibi  
Vizimpro 45 mg tablett: üks tablett sisaldab 45 mg dakomitiniibi
- Teised koostisosad on:  
*Tableti tuum:* laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat (vt lõik 2 „*Vizimpro sisaldab laktoosi ja naatriumi*“).  
*Õhuke polümeerikate:* sinine värvaine Opadry II Blue 85F30716, mis sisaldab osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi (E1203), talki (E553b), titaandioksiidi (E171), makrogooli (E1521), indigokarmiini alumiiniumlakki (E132).

### **Kuidas Vizimpro välja näeb ja pakendi sisu**

- Vizimpro 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, õhukese polümeerikattega, ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „DCB15“.
- Vizimpro 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, õhukese polümeerikattega, ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „DCB30“.

- Vizimpro 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, õhukese polümeerikattega, ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „DCB45“.

Ravim on saadaval 30 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletti) sisaldavates blisterpakendites.

#### **Müügiloo hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

#### **Tootja**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

##### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

#### **España**

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

#### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

#### **Nederland**

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
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**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**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 43 00 40

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.