

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vizimpro 15 mg filmomhulde tabletten  
Vizimpro 30 mg filmomhulde tabletten  
Vizimpro 45 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Vizimpro 15 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat dacomitinibmonohydraat, overeenkomend met 15 mg dacomitinib.

### *Hulpstoffen met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg lactosemonohydraat.

### Vizimpro 30 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat dacomitinibmonohydraat, overeenkomend met 30 mg dacomitinib.

### *Hulpstoffen met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 81 mg lactosemonohydraat.

### Vizimpro 45 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat dacomitinibmonohydraat, overeenkomend met 45 mg dacomitinib.

### *Hulpstoffen met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 121 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

### Vizimpro 15 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet van 6,35 mm, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “DCB15” aan de andere zijde.

### Vizimpro 30 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet van 7,5 mm, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “DCB30” aan de andere zijde.

### Vizimpro 45 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet van 9,0 mm, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “DCB45” aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Vizimpro, als monotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-activerende mutaties.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Vizimpro dient te worden ingezet door en te worden uitgevoerd onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van antikankergeneesmiddelen.

Alvorens de behandeling met dacomitinib in te zetten, dient de EGFR-mutatiestatus te worden vastgesteld (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

De aanbevolen dosering van Vizimpro is eenmaal daags 45 mg, oraal in te nemen, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Patiënten dienen te worden aangespoord om hun dosis elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip in te nemen. Als de patiënt braakt of een dosis overslaat, dient er geen aanvullende dosis te worden ingenomen en dient de volgende voorgeschreven dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen.

#### *Dosisaanpassingen*

Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn gebaseerd op de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Als een dosisverlaging noodzakelijk is dan dient de dosis Vizimpro te worden verlaagd zoals beschreven in tabel 1. Dosisaanpassings- en behandelingsrichtlijnen voor specifieke bijwerkingen worden vermeld in tabel 2 (zie rubriek 4.4 en 4.8).

**Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen van Vizimpro wegens bijwerkingen**

Dosisniveau	Dosis (eenmaal daags)
Aanbevolen startdosering	45 mg
Eerste dosisverlaging	30 mg
Tweede dosisverlaging	15 mg

**Tabel 2. Dosisaanpassing en behandeling van Vizimpro wegens bijwerkingen**

Bijwerkingen	Dosisaanpassing
Interstitiële longziekte (ILD, <i>interstitial lung disease</i> /pneumonitis)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stoppen met dacomitinib gedurende de diagnostische evaluatie van ILD/pneumonitis.</li><li>• Definitief stoppen met dacomitinib indien ILD/pneumonitis wordt bevestigd.</li></ul>
Diarree	<ul style="list-style-type: none"><li>• Voor diarree van graad 1 is geen dosisaanpassing nodig. Start behandeling met een diarreeremmer (bijv. loperamide) bij de eerste aanvang van diarree. Stimuleer voldoende orale vochtinname gedurende diarree.</li><li>• Voor diarree van graad 2, indien niet verbeterd naar graad <math>\leq 1</math> binnen 24 uur met het gebruik van een diarreeremmer (bijv. loperamide) en voldoende orale vochtinname, stoppen met dacomitinib. Bij herstel naar graad <math>\leq 1</math>, dacomitinib hervatten op hetzelfde dosisniveau of verlaging met 1 dosisniveau overwegen.</li><li>• Voor diarree van graad <math>\geq 3</math>, stoppen met dacomitinib. Behandelen</li></ul>

Bijwerkingen	Dosisaanpassing
	met een diarreeremmer (bijv. loperamide) en voldoende orale vochtinname of zo nodig intraveneus vocht of elektrolyten. Bij herstel naar graad $\leq 1$ dacomitinib hervatten met verlaging van 1 dosisniveau.
Huidgerelateerde bijwerkingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voor huiduitslag of erythemateuze huidaandoeningen van graad 1 is geen dosisaanpassing nodig. Start behandeling (bijv. antibiotica, topische steroïden en emollientia).</li> <li>• Voor exfoliatieve huidaandoeningen van graad 1 is geen dosisaanpassing nodig. Start behandeling (bijv. orale antibiotica en topische steroïden).</li> <li>• Voor huiduitslag, erythemateuze of exfoliatieve huidaandoeningen van graad 2 is geen dosisaanpassing nodig. Start behandeling of geef een aanvullende behandeling (bijv. orale antibiotica en topische steroïden).</li> <li>• Indien huiduitslag, erythemateuze of exfoliatieve huidaandoeningen van graad 2 ondanks behandeling 72 uur aanhouden, stoppen met dacomitinib. Bij herstel naar graad <math>\leq 1</math>, dacomitinib hervatten op hetzelfde dosisniveau of verlaging met 1 dosisniveau overwegen.</li> <li>• Voor huiduitslag, erythemateuze of exfoliatieve huidaandoeningen van graad <math>\geq 3</math>, stoppen met dacomitinib. Start behandeling of zet de behandeling voort en/of geef een aanvullende behandeling (bijv. orale of intraveneuze breed spectrumantibiotica en topische steroïden). Bij herstel naar graad <math>\leq 1</math>, dacomitinib hervatten met verlaging van 1 dosisniveau.</li> </ul>
Overige	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voor toxiciteit van graad 1 of 2 is geen dosisaanpassing nodig.</li> <li>• Voor toxiciteit van graad <math>\geq 3</math>, stoppen met dacomitinib totdat de symptomen afnemen naar graad <math>\leq 2</math>. Bij herstel dacomitinib hervatten met verlaging van 1 dosisniveau.</li> </ul>

### Speciale patiëntengroepen

#### *Verminderde leverfunctie*

Er zijn geen aanpassingen van de startdosis nodig bij toediening van Vizimpro aan patiënten met een licht (Child-Pugh-klasse A) of matig (Child-Pugh-klasse B) verminderde leverfunctie. De startdosis van Vizimpro dient te worden aangepast tot eenmaal daags 30 mg bij patiënten met een ernstig (Child-Pugh-klasse C) verminderde leverfunctie. De dosis kan na ten minste 4 weken behandeling worden verhoogd tot eenmaal daags 45 mg, gebaseerd op individuele veiligheid en verdraagbaarheid (zie rubriek 5.2).

#### *Verminderde nierfunctie*

Er zijn geen aanpassingen van de startdosis nodig bij toediening van Vizimpro aan patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $[CrCl] \geq 30$  ml/min). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie ( $CrCl < 30$  ml/min). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten die hemodialyse nodig hebben. Daarom kunnen voor beide patiëntenpopulaties geen doseringsaanbevelingen worden gegeven (zie rubriek 5.2).

#### *Oudere patiënten*

Bij ouderen ( $\geq 65$  jaar) is geen aanpassing van de startdosis van Vizimpro nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Vizimpro bij kinderen ( $< 18$  jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

Vizimpro is voor oraal gebruik. De tabletten dienen te worden doorgeslikt met water en kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Beoordeling van de EGFR-mutatiestatus

Bij beoordeling van de EGFR-mutatiestatus van een patiënt is het belangrijk dat een goed gevalideerde en degelijke methodologie wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve bepalingen te voorkomen.

#### Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

ILD/pneumonitis, die fataal kan zijn, is gemeld bij patiënten die Vizimpro kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD zijn niet onderzocht.

Een zorgvuldige beoordeling dient te worden uitgevoerd bij alle patiënten met een acuut ontstaan of onverklaarbare verergering van pulmonale symptomen (bijv. dyspneu, hoest, koorts) om ILD/pneumonitis uit te sluiten. De behandeling met dacomitinib dient te worden stopgezet tijdens het onderzoek van deze symptomen. Indien ILD/pneumonitis wordt vastgesteld, dient de behandeling met dacomitinib definitief te worden gestaakt en dient, indien nodig, een gepaste behandeling te worden ingesteld (zie rubriek 4.2).

#### Diarree

Diarree, met inbegrip van ernstige diarree, is zeer vaak gemeld tijdens behandeling met Vizimpro (zie rubriek 4.8). Diarree kan leiden tot uitdroging met of zonder verminderde nierfunctie, hetgeen fataal kan zijn indien het niet op gepaste wijze wordt behandeld.

Proactieve behandeling van diarree dient te beginnen bij het eerste teken van diarree, vooral binnen de eerste 2 weken na aanvang van de behandeling met dacomitinib, waaronder voldoende hydratatie gecombineerd met een diarreeremmer en dit dient te worden voortgezet totdat de losse ontlasting gedurende 12 uur is opgehouden. Een diarreeremmer (bijv. loperamide) dient te worden gebruikt en, indien nodig, dient de dosis te worden verhoogd naar de hoogste aanbevolen goedgekeurde dosis. Een onderbreking van de toediening en/of een dosisverlaging van de behandeling met dacomitinib kan nodig zijn. Patiënten dienen voldoende oraal gehydrateerd te blijven en patiënten die uitgedroogd raken kunnen toediening van intraveneus vocht en elektrolyten nodig hebben (zie rubriek 4.2).

#### Huidgerelateerde bijwerkingen

Huiduitslag, erythemateuze en exfoliatieve huidaandoeningen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Vizimpro (zie rubriek 4.8).

Ter preventie van een droge huid dient een behandeling met vochtinbrengers te starten en bij het ontstaan van huiduitslag dient een behandeling met topische antibiotica, emollientia en topische steroïden te starten. Patiënten die exfoliatieve huidaandoeningen ontwikkelen dienen orale antibiotica en topische steroïden te krijgen. Toevoeging van orale of intraveneuze breed spectrumantibiotica dient overwogen te worden indien een van deze aandoeningen verergert naar een ernst van graad 2 of hoger. Huiduitslag, erythemateuze en exfoliatieve huidaandoeningen kunnen optreden of verergeren in gebieden die aan de zon worden blootgesteld. Patiënten dienen geadviseerd te worden om beschermende kleding te dragen en een zonnebrandmiddel te gebruiken vóór blootstelling aan de zon.

Patiënten kunnen een onderbreking van de toediening en/of een dosisverlaging van de behandeling met dacomitinib nodig hebben (zie rubriek 4.2).

#### Hepatotoxiciteit en verhoogde transaminasen

Verhoogde transaminasen (alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, transaminasen verhoogd) zijn gemeld gedurende behandeling met Vizimpro (zie rubriek 4.8). Van de NSCLC-patiënten die werden behandeld met dacomitinib 45 mg per dag zijn geïsoleerde meldingen van hepatotoxiciteit geweest bij 4 (1,6%) patiënten. In het dacomitinibprogramma had leverfalen een fatale afloop bij 1 patiënt. Daarom wordt periodiek leverfunctieonderzoek aanbevolen. Bij patiënten die ernstige verhogingen van transaminasen ontwikkelen tijdens het gebruik van dacomitinib dient de behandeling te worden onderbroken (zie rubriek 4.2).

#### Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)2D6

Vizimpro kan de blootstelling aan andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 verhogen (of de blootstelling aan actieve metabolieten verlagen). Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 dient te worden vermeden tenzij deze geneesmiddelen noodzakelijk worden geacht (zie rubriek 4.5).

#### Andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van protonpompremmers (PPI's, *proton pump inhibitors*) met dacomitinib dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Gelijktijdige toediening van dacomitinib met middelen die de pH van de maag verhogen

De oplosbaarheid van dacomitinib in water is afhankelijk van de pH, waarbij een lage (zure) pH resulteert in een hogere oplosbaarheid. Gegevens van een onderzoek bij 24 gezonde personen wijzen erop dat gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis dacomitinib van 45 mg met de PPI rabeprazol 40 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen, de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-96h}$  (oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van tijdstip 0 tot 96 uur) en  $AUC_{inf}$  ( $AUC$  van tijdstip 0 tot oneindigheid) ( $n=14$ ) van dacomitinib deed afnemen met respectievelijk ongeveer 51%, 39% en 29%, in vergelijking met toediening van een enkelvoudige dosis dacomitinib van 45 mg alleen. PPI's dienen tijdens behandeling met dacomitinib te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Gebaseerd op gegevens van waarnemingen bij 8 patiënten uit onderzoek A7471001 was er geen duidelijk effect van toediening van antacida op de  $C_{max}$  en  $AUC_{inf}$  van dacomitinib. Gebaseerd op samengevoegde gegevens van patiënten was er geen duidelijk effect van histamine 2 ( $H_2$ )-receptorantagonisten op de dalconcentratie van dacomitinib bij steady-state (geometrisch gemiddelde verhouding van 86% [90%-BI: 73; 101]). Indien nodig kunnen antacida en  $H_2$ -receptorantagonisten worden gebruikt. Dacomitinib dient 2 uur vóór of ten minste 10 uur na de inname van  $H_2$ -receptorantagonisten te worden toegediend.

## Gelijktijdige toediening van dacomitinib met CYP2D6-substraten

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis dacomitinib van 45 mg verhoogde de gemiddelde blootstelling ( $AUC_{last}$  en  $C_{max}$ ) van dextromethorfan, een CYP2D6-test-substraat, met respectievelijk 855% en 874%, vergeleken met toediening van dextromethorfan alleen. Deze resultaten wijzen erop dat dacomitinib kan zorgen voor een verhoging van de blootstelling aan andere geneesmiddelen (of een verlaging van de blootstelling aan actieve metabolieten) die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht, dient dit te gebeuren volgens de aanbevelingen in de respectievelijke bijsluiters aangaande gelijktijdige toediening met sterke CYP2D6-remmers.

## Effect van dacomitinib op geneesmiddeltransporteiwitten

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens kan dacomitinib het potentieel hebben om de activiteit van P-glycoproteïne (P-gp) (in het maag-darmkanaal [GI-kanaal]), borstkankerresistentie-eiwit (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) (systemisch en GI-kanaal) en organische kationtransporteiwit (OCT, *organic cation transporter*)<sup>1</sup> te remmen bij klinisch relevante concentraties (zie rubriek 5.2).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om een zwangerschap te vermijden terwijl ze Vizimpro krijgen. Vrouwen die zwanger kunnen worden en die dit geneesmiddel krijgen, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 17 dagen (5 halfwaardetijden) na het voltooien van de behandeling.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dacomitinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn beperkte effecten op de reproductietoxiciteit gebleken (een lagere maternale lichaamsgewichtstoename en voedselconsumptie bij ratten en konijnen en een lager foetaal lichaamsgewicht en een hogere incidentie van niet-verbeende ossa metatarsalia alleen bij ratten) (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op het werkingsmechanisme kan dacomitinib schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Dacomitinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Vrouwelijke patiënten die dacomitinib innemen tijdens de zwangerschap of die zwanger worden in de periode dat zij dacomitinib innemen, dienen op de hoogte te worden gesteld van het mogelijke risico voor de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of dacomitinib en de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden, en vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen door blootstelling aan dacomitinib, dienen moeders te worden geadviseerd geen borstvoeding te geven terwijl ze dit geneesmiddel krijgen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met dacomitinib. Uit niet-klinische veiligheidsonderzoeken is reversibele epitheelatrofie in de cervix en vagina van ratten gebleken (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Vizimpro heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die tijdens het gebruik van dacomitinib last krijgen van vermoeidheid of bijwerkingen van de ogen, dienen voorzichtig te zijn tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De mediane duur van de behandeling met Vizimpro in de samengevoegde gegevensset bedroeg 66,7 weken.

De vaakst voorkomende (>20%) bijwerkingen bij patiënten die dacomitinib kregen, waren diarree (88,6%), huiduitslag (79,2%), stomatitis (71,8%), nagelafwijking (65,5%), droge huid (33,3%), verminderde eetlust (31,8%), conjunctivitis (24,7%), gewicht verlaagd (24,3%), alopecia (23,1%), pruritus (22,4%), transaminasen verhoogd (22,0%) en nausea (20,4%).

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 6,7% van de patiënten die werden behandeld met dacomitinib. De vaakst ( $\geq 1\%$ ) gemelde ernstige bijwerkingen bij patiënten die dacomitinib kregen, waren diarree (2,0%), interstitiële longziekte (1,2%), huiduitslag (1,2%) en verminderde eetlust (1,2%).

Bijwerkingen die leidden tot dosisverlagingen werden gemeld bij 52,2% van de patiënten die werden behandeld met dacomitinib. De vaakst gemelde (>5%) redenen voor dosisverlagingen vanwege bijwerkingen bij patiënten die dacomitinib kregen, waren huiduitslag (32,2%), nagelafwijking (16,5%) en diarree (7,5%).

Bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting werden gemeld bij 6,7% van de patiënten die werden behandeld met dacomitinib. De vaakst voorkomende (>0,5%) redenen voor definitieve stopzettingen als gevolg van bijwerkingen bij patiënten die dacomitinib kregen, waren: huiduitslag (2,4%), interstitiële longziekte (2,0%) en diarree (0,8%).

### Tabel met bijwerkingen

Tabel 3 geeft de bijwerkingen van Vizimpro weer. De bijwerkingen staan vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC, *system organ class*). Binnen elke SOC staan de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de vaakst voorkomende reacties het eerst, met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 3. Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken naar dacomitinib (N=255)**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust Hypokaliëmie <sup>a</sup>	Dehydratie
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie
Oogaandoeningen	Conjunctivitis <sup>b</sup>	Keratitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Interstitiële longziekte* <sup>c</sup>
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree* Stomatitis <sup>d</sup> Braken Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag <sup>e</sup> Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom Huidkloven Droge huid <sup>f</sup>	Huidexfoliatie <sup>i</sup> Hypertrichose



Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
	Pruritus <sup>g</sup> Nagelafwijking <sup>h</sup> Alopecia	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Asthenie	
Onderzoeken	Transaminasen verhoogd <sup>j</sup> Gewicht verlaagd	
<p>Gegevens gebaseerd op een samenvoeging van 255 patiënten die eenmaal daags 45 mg Vizimpro als startdosis kregen als eerstelijnsbehandeling van NSCLC met EGFR-activerende mutaties in klinische onderzoeken.</p> <p>* Fatale voorvallen werden gemeld.</p> <p><sup>a</sup> Onder hypokaliëmie vallen de volgende voorkeurstermen (PT's, <i>preferred terms</i>): bloedkalium verlaagd, hypokaliëmie.</p> <p><sup>b</sup> Onder conjunctivitis vallen de volgende PT's: blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, niet-infectieuze conjunctivitis.</p> <p><sup>c</sup> Onder interstitiële longziekte vallen de volgende PT's: interstitiële longziekte, pneumonitis.</p> <p><sup>d</sup> Onder stomatitis vallen de volgende PT's: afte, cheilitis, droge mond, slijmvliesontsteking, mondulceratie, orale pijn, orofaryngeale pijn, stomatitis.</p> <p><sup>e</sup> Onder huiduitslag (ook wel huiduitslag en erythemateuze huidaandoeningen genoemd) vallen de volgende PT's: acne, acneïforme dermatitis, erytheem, erythema multiforme, huiduitslag, huiduitslag erythemateus, huiduitslag gegeneraliseerd, huiduitslag vlekkelig, huiduitslag maculopapuleus, huiduitslag papuleus</p> <p><sup>f</sup> Onder droge huid vallen de volgende PT's: droge huid, xerose.</p> <p><sup>g</sup> Onder pruritus vallen de volgende PT's: pruritus, huiduitslag pruritus.</p> <p><sup>h</sup> Onder nagelafwijking vallen de volgende PT's: ingroeiende nagel, nagelbedbloeding, nagelbedontsteking, nagelverkleuring, nagelafwijking, nagelinfectie, nageltoxiciteit, onychoclasia, onycholyse, onychomadesis, paronychia.</p> <p><sup>i</sup> Onder huidexfoliatie (ook wel exfoliatieve huidaandoeningen genoemd) vallen de volgende PT's: exfoliatieve huiduitslag, huidexfoliatie.</p> <p><sup>j</sup> Onder transaminasen verhoogd vallen de volgende PT's: alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, transaminasen verhoogd.</p>		

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij patiënten die optreden bij ten minste 10% van de patiënten in onderzoek ARCHER 1050 worden samengevat naar de graad van de *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) in tabel 4.

**Tabel 4. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in fase 3-onderzoek ARCHER 1050 (N=451)**

Bijwerkingen <sup>a</sup>	Dacomitinib (N=227)			Gefitinib (N=224)		
	Alle graden %	Graad 3 %	Graad 4 %	Alle graden %	Graad 3 %	Graad 4 %
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Verminderde eetlust	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hypokaliëmie <sup>b</sup>	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Oogaandoeningen</i>						
Conjunctivitis <sup>c</sup>	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree <sup>d</sup>	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatitis <sup>e</sup>	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Nausea	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0

Bijwerkingen <sup>a</sup>	Dacomitinib (N=227)			Gefitinib (N=224)		
	Alle graden %	Graad 3 %	Graad 4 %	Alle graden %	Graad 3 %	Graad 4 %
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Huiduitslag <sup>f</sup>	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Droge huid <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
Nagelafwijking <sup>i</sup>	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Asthenie	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Onderzoeken</i>						
Transaminasen verhoogd <sup>j</sup>	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Gewicht verlaagd	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0
<p><sup>a</sup> Alleen bijwerkingen met een incidentie van <math>\geq 10\%</math> in de dacomitinibgroep zijn opgenomen.</p> <p><sup>b</sup> Onder hypokaliëmie vallen de volgende voorkeurstermen (PT's, <i>preferred terms</i>): bloedkalium verlaagd, hypokaliëmie.</p> <p><sup>c</sup> Onder conjunctivitis vallen de volgende PT's: blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, niet-infectieuze conjunctivitis.</p> <p><sup>d</sup> Er werd 1 fataal voorval gemeld in de dacomitinibgroep.</p> <p><sup>e</sup> Onder stomatitis vallen de volgende PT's: afte, cheilitis, droge mond, slijmvliesontsteking, mondulceratie, orale pijn, orofaryngeale pijn, stomatitis.</p> <p><sup>f</sup> Onder huiduitslag vallen de volgende PT's: acne, acneïforme dermatitis, erytheem, huiduitslag, huiduitslag erythemateus, huiduitslag gegeneraliseerd, huiduitslag vlekkerig, huiduitslag maculopapuleus, huiduitslag papuleus.</p> <p><sup>g</sup> Onder droge huid vallen de volgende PT's: droge huid, xerose.</p> <p><sup>h</sup> Onder pruritus vallen de volgende PT's: pruritus, huiduitslag pruritus.</p> <p><sup>i</sup> Onder nagelafwijking vallen de volgende PT's: ingroeïende nagel, nagelverkleuring, nagelafwijking, nagelinfectie, nageltoxiciteit, onychoclasie, onycholyse, onychomadesis, paronychia.</p> <p><sup>j</sup> Onder transaminasen verhoogd vallen de volgende PT's: alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, transaminasen verhoogd.</p>						

#### *Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis*

Bijwerkingen van ILD/pneumonitis werden gemeld bij 2,7% van de patiënten die Vizimpro kregen en ILD/pneumonitis van graad  $\geq 3$  werd gemeld bij 0,8%, waaronder een fataal voorval (0,4%) (zie rubriek 4.4).

De mediane tijd tot de eerste episode van ILD/pneumonitis van alle graden was 16 weken en de mediane tijd tot de ergste episode van ILD/pneumonitis was 16 weken bij patiënten die dacomitinib kregen. De mediane duur van ILD/pneumonitis van alle graden en van graad  $\geq 3$  was respectievelijk 13 weken en 1,5 week (zie rubriek 4.4).

#### *Diarree*

Diarree was de vaakst gemelde bijwerking bij patiënten die Vizimpro kregen (88,6%) en bijwerkingen van diarree van graad  $\geq 3$  werden gemeld bij 9,4% van de patiënten. In een klinisch onderzoek had 1 patiënt (0,4%) een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

De mediane tijd tot de eerste episode van diarree van alle graden was 1 week en de mediane tijd tot de ergste episode van diarree was 2 weken bij patiënten die dacomitinib kregen. De mediane duur van diarree van alle graden en van graad  $\geq 3$  was respectievelijk 20 weken en 1 week (zie rubriek 4.4).

#### *Huidgerelateerde bijwerkingen*

Bijwerkingen van huiduitslag, erythemateuze en exfoliatieve huidaandoeningen werden gemeld bij respectievelijk 79,2% en 5,5% van de patiënten die Vizimpro kregen. De huidgerelateerde bijwerkingen waren van graad 1 tot 3. Bijwerkingen van huiduitslag en erythemateuze

huidaandoeningen van graad 3 waren de vaakst gemelde bijwerkingen van graad 3 (25,5%). Exfoliatieve huidaandoeningen van graad 3 werden gemeld bij 0,8% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

De mediane tijd tot de eerste episode van huiduitslag en erythemateuze huidaandoeningen van alle graden was ongeveer 2 weken en de mediane tijd tot de ergste episode van huiduitslag en erythemateuze huidaandoeningen was 7 weken bij patiënten die dacomitinib kregen. De mediane duur van huiduitslag en erythemateuze huidaandoeningen van alle graden en van graad  $\geq 3$  was respectievelijk 53 weken en 2 weken. De mediane tijd tot de eerste episode van exfoliatieve huidaandoeningen van alle graden was 6 weken en de mediane tijd tot de ergste episode van exfoliatieve huidaandoeningen was 6 weken. De mediane duur van exfoliatieve huidaandoeningen van alle graden en van graad  $\geq 3$  was respectievelijk 10 weken en ongeveer 2 weken.

#### *Verhoogde transaminasen*

Verhoogde transaminasen (alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, transaminasen verhoogd) werden gemeld bij 22,0% van de patiënten die Vizimpro kregen en waren van graad 1 tot 3, met het merendeel graad 1 (18,4%) (zie rubriek 4.4).

De mediane tijd tot de eerste episode van verhoogde transaminasen van alle graden was ongeveer 12 weken en de mediane tijd tot de ergste episode van verhoogde transaminasen was 12 weken bij patiënten die dacomitinib kregen. De mediane duur van verhoogde transaminasen van alle graden en graad  $\geq 3$  was respectievelijk 11 weken en 1 week.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

De bijwerkingen waargenomen bij doses hoger dan eenmaal daags 45 mg waren voornamelijk gastro-intestinaal, dermatologisch en constitutioneel (bijv. vermoeidheid, malaise en gewichtsverlies).

Er is geen antidotum bekend voor dacomitinib. De behandeling van overdosering met dacomitinib dient te bestaan uit een symptomatische behandeling en algemene ondersteunende maatregelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EB07

#### Werkingsmechanisme

Dacomitinib is een pan-humane epidermale groeifactorreceptor (HER) (EGFR/HER1, HER2 en HER4)-remmer met activiteit tegen gemuteerde EGFR met deleties in exon 19 of de L858R-substitutie in exon 21. Dacomitinib bindt selectief en irreversibel aan zijn HER-familiedoelen, wat langdurige remming oplevert.

#### Klinische werkzaamheid

*Vizimpro bij de eerstelijnsbehandeling van NSCLC-patiënten met EGFR-activerende mutaties (ARCHER 1050)*

De werkzaamheid en veiligheid van Vizimpro werden onderzocht in een fase 3-onderzoek (ARCHER 1050), uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderde NSCLC, niet geschikt voor curatieve

chirurgie of radiotherapie, of gemetastaseerde NSCLC met activerende mutaties van EGFR, om de superioriteit van dacomitinib ten opzichte van gefitinib aan te tonen. In een multicenter, multinationalaal, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek werden in totaal 452 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar dacomitinib of gefitinib.

De behandeling werd continu dagelijks oraal toegediend tot ziekteprogressie, aanvang van een nieuwe antikankerbehandeling, onverdraagbare toxiciteit, intrekking van de toestemming, overlijden of de beslissing door de onderzoeker in verband met de naleving van het protocol, afhankelijk van wat het eerst optrad. Stratificatiefactoren bij de randomisatie waren etnische herkomst (Japans versus vasteland-Chinees versus overig Oost-Aziatisch versus niet-Oost-Aziatisch, zoals vermeld door de patiënt) en EGFR-mutatiestatus (exon 19-deletie versus de L858R-mutatie in exon 21). De EGFR-mutatiestatus werd bepaald met een gestandaardiseerde en in de handel verkrijgbare testkit.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*), zoals bepaald met een geblindeerde onafhankelijke radiologische centrale (ICR, *independent radiology central*) beoordeling. Belangrijke secundaire eindpunten waren het objectieve responspercentage (ORR, *objective response rate*), de duur van de respons (DoR, *duration of response*) en algehele overleving (OS, *overall survival*).

De demografische kenmerken van de gehele onderzoekspopulatie waren als volgt: 60% was vrouw; de mediane leeftijd bij het includeren was 62 jaar, van wie 10,8%  $\geq 75$  jaar. Dertig procent had als uitgangswaarde een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiestatus (PS) van 0 en 70% had ECOG-PS 1; 59% had een exon 19-deletie en 41% had een L858R-mutatie in exon 21. Etnische herkomst was 23% Kaukasisch, 77% Aziatisch en <1% Afro-Amerikaans. Patiënten met hersenmetastasen of leptomeningeale ziekte of ECOG-PS  $\geq 2$  werden van het onderzoek uitgesloten.

Een statistisch significante verbetering in de PFS, zoals bepaald met de IRC-beoordeling, werd aangetoond voor patiënten gerandomiseerd naar dacomitinib vergeleken met degenen die werden gerandomiseerd naar gefitinib, zie tabel 5 en afbeelding 1.

De subgroepanalyses van de PFS volgens IRC-beoordeling gebaseerd op de uitgangskennmerken kwamen overeen met die van de primaire analyse van de PFS. In het bijzonder bedroegen de hazardratio's (HR's) voor de PFS volgens IRC-beoordeling bij Aziatische en niet-Aziatische patiënten respectievelijk 0,509 (95%-BI: 0,391; 0,662) en 0,889 (95%-BI: 0,568; 1,391). Bij Aziatische patiënten bedroeg de mediane PFS 16,5 maanden voor de dacomitinibgroep en 9,3 maanden voor de gefitinibgroep. Bij niet-Aziatische patiënten bedroeg de mediane PFS 9,3 maanden voor de dacomitinibgroep en 9,2 maanden voor de gefitinibgroep.

De OS-resultaten van de eindanalyse (afkapdatum gegevens 17 februari 2017), toen 48,7% van de voorvallen was opgetreden, gaven een HR te zien van 0,760 (95%-BI: 0,582; 0,993) en een toename van 7,3 maanden in de mediane OS (mediane OS: respectievelijk 34,1 maanden [95%-BI: 29,5; 37,7] en 26,8 maanden [95%-BI: 23,7; 32,1] in de dacomitinibgroep en de gefitinibgroep). In overeenstemming met de hiërarchische testaanpak, echter, werd de analyse stopgezet met het testen van de ORR, aangezien de statistische significantie niet was bereikt. Daarom kon de statistische significantie van de OS-verbetering niet formeel beoordeeld worden.

**Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten van ARCHER 1050 bij patiënten met eerder onbehandelde NSCLC met EGFR-activerende mutaties – ITT-populatie\***

	<b>Dacomitinib</b> N=227	<b>Gefitinib</b> N=225
Progressievrije overleving (volgens IRC)		
Aantal patiënten met voorval, n (%)	136 (59,9%)	179 (79,6%)
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (95%-BI) <sup>a</sup>	0,589 (0,469; 0,739)	
2-zijdige p-waarde <sup>b</sup>	<0,0001	

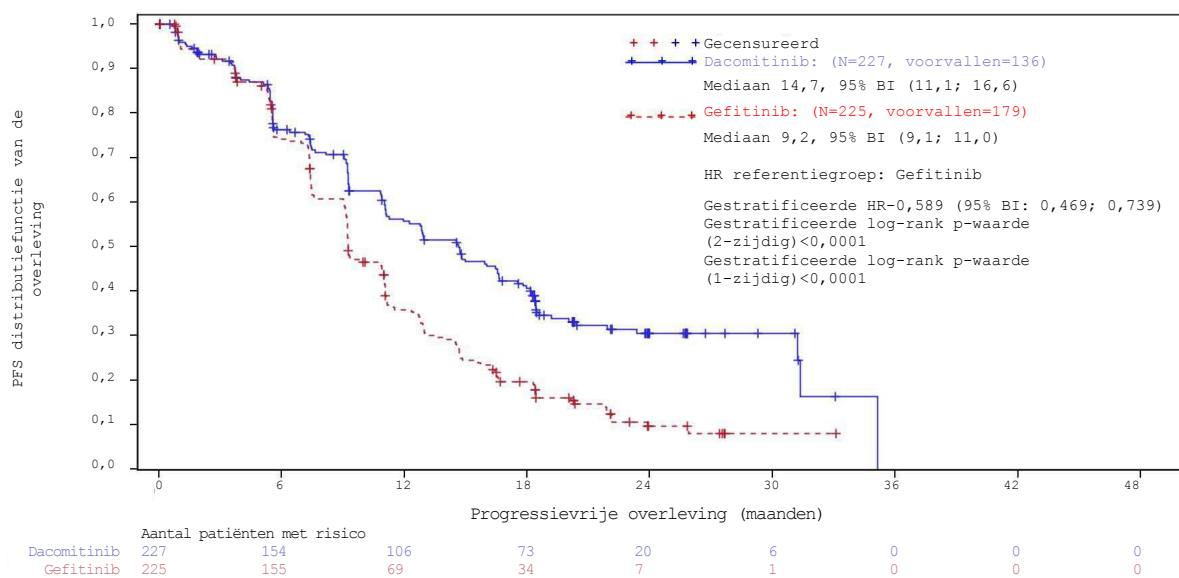
	Dacomitinib N=227	Gefitinib N=225
Objectief responspercentage (volgens IRC)		
Objectief responspercentage % (95%-BI)	74,9% (68,7; 80,4)	71,6% (65,2; 77,4)
2-zijdige p-waarde <sup>c</sup>	0,3883	
Duur van de respons bij responders (volgens IRC)		
Aantal responders volgens IRC-beoordeling, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Mediane DoR in maanden (95%-BI)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (95%-BI) <sup>a</sup>	0,403 (0,307; 0,529)	
2-zijdige p-waarde <sup>b</sup>	<0,0001	

\* Gegevens gebaseerd op afkapdatum gegevens 29 juli 2016.

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; EGFR=epidermale groeifactorreceptor; HR=hazardratio; IRC=onafhankelijke radiologische centrale (*independent radiologic central*); ITT= *intent-to-treat*; IWRS= interactief webresponsstelsel; N/n=totaal aantal; NSCLC=niet-kleincellig longcarcinoom (*non-small-cell lung cancer*); PFS=progressievrije overleving (*progression-free survival*); DoR=duur van de respons (*duration of response*).

- Van een gestratificeerde Cox-regressie. De stratificatiefactoren waren etnische herkomst (Japans vs. vasteland-Chinees en overig Oost-Aziatisch vs. niet-Oost-Aziatisch) en EGFR-mutatiestatus (exon 19-deletie vs. de L858R-mutatie in exon 21) bij de randomisatie door middel van IWRS.
- Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets. De stratificatiefactoren waren etnische herkomst (Japans vs. vasteland-Chinees en overig Oost-Aziatisch vs. niet-Oost-Aziatisch) en EGFR-mutatiestatus (exon 19-deletie vs. de L858R-mutatie in exon 21) bij de randomisatie door middel van IWRS.
- Gebaseerd op de gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-toets. De stratificatiefactoren waren etnische herkomst (Japans vs. vasteland-Chinees en overig Oost-Aziatisch vs. niet-Oost-Aziatisch) en EGFR-mutatiestatus (exon 19-deletie vs. de L858R-mutatie in exon 21) bij de randomisatie door middel van IWRS.

**Afbeelding 1. ARCHER 1050 - Kaplan-Meier-curve voor de PFS volgens IRC-beoordeling – ITT-populatie**



Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; IRC=onafhankelijke radiologische centrale (*independent radiologic central*); ITT=*intent-to-treat*; N=totaal aantal; PFS=progressievrije overleving (*progression-free survival*).

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dacomitinib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de indicatie NSCLC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na toediening van een enkelvoudige dosis dacomitinib-tabletten van 45 mg bedraagt de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van dacomitinib 80% (bereik: 65% tot 100%) vergeleken met intraveneuze toediening, waarbij de  $C_{max}$  5 tot 6 uur na de orale toediening wordt bereikt. Na toediening van 45 mg dacomitinib per dag werd de steady-state bereikt binnen 14 dagen. Voedsel verandert de biologische beschikbaarheid niet in klinisch betekenisvolle mate. Dacomitinib is een substraat voor de membraantransporteiwitten P-gp en BCRP. Gebaseerd op de orale biologische beschikbaarheid van 80% is de kans dat deze membraantransporteiwitten invloed hebben op de absorptie van dacomitinib echter klein.

### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt dacomitinib uitgebreid verdeeld in het hele lichaam met een gemiddeld steady-state distributievolume van 27 l/kg (patiënt van 70 kg) [variatiecoëfficiënt (CV%): 18%]. In plasma bindt dacomitinib aan albumine en  $\alpha_1$ -zuur-glycoproteïne en is de ongebonden fractie bij gezonde vrijwilligers *in vitro* en *ex vivo* ongeveer 2%.

### Biotransformatie

De primaire metabole routes van dacomitinib bij mensen zijn oxidatie en glutathionconjugatie. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis [ $^{14}$ C]-dacomitinib van 45 mg was de meest voorkomende circulerende metaboliet O-desmethyl-dacomitinib. Deze metaboliet vertoonde *in vitro* een farmacologische activiteit die vergelijkbaar was met die van dacomitinib in de *in vitro* uitgevoerde biochemische tests. In feces waren dacomitinib, O-desmethyl-dacomitinib, een cysteïneconjugaat van dacomitinib, en een mono-geoxygeneerde metaboliet van dacomitinib de belangrijkste geneesmiddelgerelateerde componenten. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat CYP2D6 het belangrijkste CYP-isozym was dat was betrokken bij de vorming van O-desmethyl-dacomitinib, terwijl CYP3A4 bijdroeg aan de vorming van andere minder belangrijke oxidatieve metabolieten. O-desmethyl-dacomitinib was verantwoordelijk voor 16% van de radioactiviteit in humaan plasma en wordt voornamelijk gevormd door CYP2D6 en in mindere mate door CYP2C9. De remming van CYP2D6 vertaalde zich in een afname van de blootstelling aan metabolieten van ongeveer 90% en in een toename van de blootstelling aan dacomitinib van ongeveer 37%.

### Overige informatie over geneesmiddeleninteracties

#### *Effect van dacomitinib en O-desmethyl-dacomitinib op CYP-enzymen*

*In vitro* hebben dacomitinib en zijn metaboliet O-desmethyl-dacomitinib een laag potentieel om de activiteiten te remmen van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4/5 bij klinisch relevante concentraties. *In vitro* heeft dacomitinib een laag potentieel om CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 te induceren bij klinisch relevante concentraties.

#### *Effect van dacomitinib op geneesmiddeltransporteiwitten*

*In vitro* heeft dacomitinib een laag potentieel om de activiteiten te remmen van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp (systemisch), organische aniontransporteiwitten (OAT)1 en OAT3, OCT2, organisch aniontransporterend polypeptide (OATP)1B1 en OATP1B3, maar het kan de activiteit remmen van P-gp (in het GI-kanaal), BCRP (systemisch en GI-kanaal) en OCT1 bij klinisch relevante concentraties.

### *Effect van dacomitinib op UGT-enzymen*

*In vitro* heeft dacomitinib een laag potentieel om uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 en UGT2B15 te remmen.

### Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van dacomitinib varieert van 54 tot 80 uur. Dacomitinib vertoonde een klaring van 20,0 l/u met een interindividuele variabiliteit van 32% (CV%). Bij 6 gezonde mannelijke personen die een enkelvoudige orale dosis met [<sup>14</sup>C] radioactief gemerkt dacomitinib kregen, werd mediaan 82% van de totale toegediende radioactiviteit binnen 552 uur teruggevonden; feces (79% van de dosis) was de belangrijkste uitscheidingsroute en 3% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine, waarvan <1% van de toegediende dosis onveranderde dacomitinib was.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Leeftijd, etnische herkomst, geslacht, lichaamsgewicht*

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses hebben de leeftijd, etnische herkomst (Aziatisch en niet-Aziatisch), het geslacht en het lichaamsgewicht van de patiënt geen klinisch relevant effect op de voorspelde blootstelling aan dacomitinib bij *steady-state*.

Ongeveer 90% van de patiënten die in deze analyse waren geïnccludeerd waren Aziatisch of Kaukasisch.

#### *Verminderde leverfunctie*

In een onderzoek gewijd aan een verminderde leverfunctie was de blootstelling aan dacomitinib ( $AUC_{inf}$  en  $C_{max}$ ) na een enkelvoudige orale dosis Vizimpro van 30 mg onveranderd bij een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A; N=8) en nam de blootstelling met respectievelijk 15% en 20% af bij een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B; N=9) in vergelijking met personen met een normale leverfunctie (N=8). In een tweede onderzoek gewijd aan een verminderde leverfunctie was de blootstelling aan dacomitinib na een enkelvoudige orale dosis Vizimpro van 30 mg onveranderd wat betreft  $AUC_{inf}$  en met 31% verhoogd wat betreft  $C_{max}$  bij personen met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C; N=8) in vergelijking met personen met een normale leverfunctie (N=8). Daarnaast had een licht verminderde leverfunctie, gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse met gegevens van 1.381 patiënten, onder wie 158 patiënten met een licht verminderde leverfunctie gedefinieerd volgens de criteria van het *National Cancer Institute* (NCI) [totaal bilirubine  $\leq$  bovengrens van normaal (ULN, *upper limit of normal*) en aspartaataminotransferase (ASAT)  $>$  ULN, of totaal bilirubine  $>1,0$  tot  $1,5 \times$  ULN en elke ASAT; N=158], geen effect op de farmacokinetiek van dacomitinib. Vanwege het lage aantal patiënten in de groep met een matig verminderde leverfunctie [totale bilirubine  $>1,5$  tot  $3 \times$  ULN en elke ASAT; N=5] is er geen bewijs voor een verandering in de farmacokinetiek van dacomitinib.

#### *Verminderde nierfunctie*

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses veranderde een licht ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ ; N=590) en een matig ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ; N=218) verminderde nierfunctie de farmacokinetiek van dacomitinib niet, in vergelijking met personen met een normale ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ; N=567) nierfunctie. Beperkte farmacokinetische gegevens zijn beschikbaar bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) (N=4). Bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, is de farmacokinetiek niet onderzocht.

#### *Verbanden tussen blootstelling en respons*

In het onderzochte blootstellingsbereik kon geen duidelijk verband tussen de blootstelling aan dacomitinib en de werkzaamheid worden bepaald. Er werd een significant verband tussen de blootstelling en de veiligheid vastgesteld voor huiduitslag/acneïforme dermatitis van graad  $\geq 3$ , andere huidtoxiciteiten, diarree en stomatitis van graad  $\geq 1$ .

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Toxiciteit bij herhaalde dosis

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale dosis gedurende maximaal 6 maanden bij ratten en 9 maanden bij honden werden de belangrijkste toxiciteiten vastgesteld in de huid/het haar (huidveranderingen bij ratten en honden, atrofie/dysplasie van haarfollikels bij ratten), de nieren (papilnecrose vaak gepaard gaand met tubulusdegeneratie, -regeneratie, -dilatare en/of -atrofie en veranderingen in urinemarkers die wijzen op nierletsel bij ratten, erosie of ulceratie van het pelvisepitheel vergezeld van ontsteking zonder veranderingen die wijzen op nierdisfunctie bij honden), de ogen (hoornvliesepitheelatrofie bij ratten en honden, hoornvliesulcera/erosies met rode/gezwollen conjunctiva(e), conjunctivitis, opgetrokken derde ooglid, meer knippen met de ogen, gedeeltelijk gesloten ogen, traanproductie, en/of oogafscheiding bij honden), het spijsverteringsstelsel (enteropathie bij ratten en honden, erosies/ulcera van de mond met roodgekleurde slijmvliezen bij honden) en atrofie van epitheelcellen van andere organen bij ratten. Daarnaast werden alleen bij ratten hepatocellulaire necrose met verhoogde transaminasewaarden en hepatocellulaire vacuolisatie waargenomen. Deze effecten waren omkeerbaar, met uitzondering van de veranderingen in de haarfollikels en nieren. Alle effecten traden op bij een systemische blootstelling die lager was dan bij mensen bij de aanbevolen dosis van 45 mg eenmaal daags.

#### Genotoxiciteit

Dacomitinib werd getest met een reeks genetische toxicologietests. Dacomitinib was niet mutageen in een bacteriële terugmutatie (Ames)-test en niet clastogeen of aneugeen in de *in vivo* uitgevoerde beenmerg-micronucleustest bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Dacomitinib was clastogeen in de *in-vitro*-test op chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten bij cytotoxische concentraties. Dacomitinib is niet rechtstreeks reactief tegen DNA, zoals is gebleken uit de negatieve reactie in de bacteriële terugmutatietest, en veroorzaakte geen schade aan chromosomen in een beenmerg-micronucleustest bij concentraties van maximaal ongeveer 60-70 keer de ongebonden AUC of  $C_{max}$  bij de aanbevolen dosis voor mensen. Daarom is dacomitinib naar verwachting niet genotoxisch bij klinisch relevante blootstellingsconcentraties.

#### Carcinogeniteit

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniteit uitgevoerd met dacomitinib.

#### Verminderde vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met dacomitinib. In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis met dacomitinib werden effecten op de voortplantingsorganen waargenomen bij vrouwtjesratten die ongeveer 0,3 maal de ongebonden AUC kregen in de aanbevolen dosis voor mensen (gedurende 6 maanden) en deze waren beperkt tot reversibele epitheelatrofie in de cervix en de vagina. Er was geen effect op de voortplantingsorganen bij mannetjesratten die  $\leq 2$  mg/kg/dag gedurende 6 maanden (ongeveer 1,1 keer de ongebonden AUC in de aanbevolen dosis voor mensen) kregen of bij honden die  $\leq 1$  mg/kg/dag gedurende 9 maanden (ongeveer 0,3 keer de ongebonden AUC in de aanbevolen dosis voor mensen) kregen.

#### Ontwikkelingstoxiciteit

In onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen kregen drachtige dieren orale doses tot respectievelijk maximaal ongeveer 2,4 keer en 0,3 keer de ongebonden AUC in de aanbevolen dosis voor mensen gedurende de periode van de organogenese. De maternale lichaamsgewichtstoename en de voedselinname waren lager bij drachtige ratten en konijnen. De maternale toxische dosis was foetotoxisch bij ratten en leidde tot een verlaagd foetaal lichaamsgewicht en een hogere incidentie van niet-verbeende ossa metatarsalia.



## Fototoxiciteit

Uit een onderzoek naar fototoxiciteit met dacomitinib bij gepigmenteerde ratten is geen fototoxiciteitspotentieel gebleken.

## Environmental Risk Assessment (ERA)

In onderzoeken voor de evaluatie van het risico voor het milieu is aangetoond dat dacomitinib potentieel zeer persistent, bioaccumulerend en toxisch voor het milieu is (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Opadry II blauw 85F30716 met:  
Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/aluminium blisterverpakking met 10 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 30 filmomhulde tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Dacomitinib is potentieel een zeer persistente, bioaccumulerende en toxische substantie (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 april 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vizimpro 15 mg filmomhulde tabletten  
dacomitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 15 mg dacomitinib (als dacomitinibmonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietig ongebruikt geneesmiddel overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1354/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vizimpro 15 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERSTRIPS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vizimpro 15 mg tabletten  
dacomitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vizimpro 30 mg filmomhulde tabletten  
dacomitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 30 mg dacomitinib (als dacomitinibmonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietig ongebruikt geneesmiddel overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1354/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vizimpro 30 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERSTRIPS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vizimpro 30 mg tabletten  
dacomitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vizimpro 45 mg filmomhulde tabletten  
dacomitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 45 mg dacomitinib (als dacomitinibmonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietig ongebruikt geneesmiddel overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1354/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vizimpro 45 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERSTRIPS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vizimpro 45 mg tabletten  
dacomitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Vizimpro 15 mg filmomhulde tabletten**  
**Vizimpro 30 mg filmomhulde tabletten**  
**Vizimpro 45 mg filmomhulde tabletten**  
dacomitinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Vizimpro en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Vizimpro en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Vizimpro bevat de werkzame stof dacomitinib die behoort tot een groep geneesmiddelen die proteïne tyrosinekinaseremmers wordt genoemd en wordt gebruikt voor de behandeling van kanker.

Vizimpro wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een soort longkanker die 'niet-kleincellige longkanker' wordt genoemd. Als uit een test blijkt dat uw kanker bepaalde veranderingen (mutaties) in een gen met de naam 'EGFR' (epidermale groeifactorreceptor) heeft, zal uw kanker waarschijnlijk reageren op de behandeling met Vizimpro.

Vizimpro kan worden gebruikt als uw eerste behandeling nadat uw longkanker zich heeft verspreid naar uw andere long of andere organen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u ooit andere longproblemen heeft gehad. Sommige longproblemen kunnen verergeren gedurende de behandeling met Vizimpro, omdat Vizimpro tijdens de behandeling een ontsteking van de longen kan veroorzaken. De verschijnselen kunnen vergelijkbaar zijn met die van longkanker. Vertel het uw arts onmiddellijk als u nieuwe verschijnselen heeft of als

uw verschijnselen erger worden, waaronder moeite met ademen, kortademigheid, hoest met of zonder slijm (mucus) of koorts.

- als u wordt behandeld met een van de geneesmiddelen die staan vermeld in de rubriek *Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?*

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens het gebruik van dit geneesmiddel:

- diarree krijgt. Onmiddellijke behandeling van diarree is belangrijk.
- huiduitslag krijgt. Vroege behandeling van huiduitslag is belangrijk.
- verschijnselen van een leverprobleem heeft, waaronder mogelijk: geelverkleuring van uw huid of het witte gedeelte van uw ogen (geelzucht), donkere of bruine (theekleurige) urine, lichtgekleurde ontlasting (stoelgang).

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Vizimpro is niet onderzocht bij kinderen of jongeren tot 18 jaar en mag niet worden gegeven aan patiënten onder de leeftijd van 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Vizimpro nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder kan Vizimpro van sommige geneesmiddelen de werking vergroten wanneer ze worden gebruikt met Vizimpro. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- procaïnamide, gebruikt om hartritmestoornissen te behandelen
- pimozide en thioridazine, gebruikt om geestesziekte met verschijnselen als waanideeën, waarneming van dingen die er niet zijn en geleidelijke verandering van de persoonlijkheid (schizofrenie) en ernstige geestesziekte waarbij de controle over het eigen denken, gedrag en handelen gestoord is; ook is het contact met de werkelijkheid gestoord (psychose), te behandelen

U mag deze geneesmiddelen niet gebruiken gedurende uw behandeling met Vizimpro.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van Vizimpro verminderen:

- langwerkende geneesmiddelen gebruikt voor het verminderen van maagzuur, zoals protonpompremmers (voor maagzweren, een verstoorde spijsvertering (indigestie) en brandend maagzuur).

U mag deze geneesmiddelen niet gebruiken gedurende uw behandeling met Vizimpro. Als alternatief kunt u een kortwerkend geneesmiddel, zoals een middel dat het maagzuur bindt (antacidum) of een H<sub>2</sub>-blokker (middel tegen maagklachten) gebruiken. Als u een H<sub>2</sub>-blokker gebruikt, moet u uw dosis Vizimpro ten minste 2 uur vóór of 10 uur na de inname van de H<sub>2</sub>-blokker innemen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

U mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met Vizimpro, omdat dit geneesmiddel schade aan de baby zou kunnen toebrengen. Als de mogelijkheid bestaat dat u zwanger wordt, moet u tijdens de behandeling en gedurende ten minste 17 dagen erna effectieve anticonceptie gebruiken. Als u zwanger wordt in de periode dat u dit geneesmiddel gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

#### Borstvoeding

Geef geen borstvoeding terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, omdat het niet bekend is of het schade aan uw baby kan toebrengen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bij patiënten die Vizimpro innemen, kan vermoeidheid en oogirritatie optreden. Als u zich vermoeid voelt of uw ogen geïrriteerd zijn, moet u voorzichtig zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

### **Vizimpro bevat lactose en natrium**

Dit geneesmiddel bevat lactose (dit zit in melk of zuivelproducten). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De aanbevolen dosering is elke dag 45 mg, ingenomen via de mond.
- Neem de tablet elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip in.
- Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water.
- U kunt de tablet met of zonder maaltijden innemen.

Uw arts kan de dosis van uw geneesmiddel verlagen, afhankelijk van hoe goed u het verdraagt.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Vizimpro heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar een arts of naar het ziekenhuis.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis heeft gemist of als u heeft gebraakt, neem dan uw volgende dosis volgens het schema in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Vizimpro, behalve wanneer uw arts zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt – het is mogelijk dat u dringend medisch behandeld moet worden:

- Ontsteking van de longen (vaak, komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)  
Moeite met ademen, kortademigheid, mogelijk met hoest of koorts. Dit kan betekenen dat u een ontsteking van de longen heeft die interstitiële longziekte wordt genoemd en die dodelijk kan zijn.
- Diarree (zeer vaak, komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)  
Diarree kan leiden tot vochtverlies (vaak), een laag kaliumgehalte in het bloed (zeer vaak) en een verslechterende nierfunctie en kan dodelijk zijn. Bij de eerste tekenen dat u vaker ontlasting (stoelgang) heeft, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts, veel vocht drinken en zo snel mogelijk met een behandeling tegen diarree beginnen. U moet beschikken over een geneesmiddel tegen diarree voordat u met Vizimpro begint.

- Huiduitslag (zeer vaak)  
Het is belangrijk om de huiduitslag vroeg te behandelen. Vertel het uw arts als u huiduitslag begint te krijgen. Als de behandeling tegen huiduitslag niet werkt of als de huiduitslag erger wordt (bijvoorbeeld als u last krijgt van afschilferen of barsten van de huid), moet u dat uw arts onmiddellijk laten weten, omdat uw arts kan beslissen uw behandeling met Vizimpro te stoppen. Huiduitslag kan optreden of verergeren in plekken op de huid die worden blootgesteld aan de zon. Bescherming tegen de zon met beschermende kleding en een zonnebrandmiddel wordt aanbevolen.

Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u een van de andere volgende bijwerkingen opmerkt:

*Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):*

- Ontsteking van de mond en lippen
- Nagelproblemen
- Droge huid
- Verlies van eetlust
- Droge, rode of jeukende ogen
- Gewichtsverlies
- Haaruitval
- Jeuk
- Abnormale uitslagen van bloedtesten voor leverenzymen
- Misselijkheid of braken
- Rode of pijnlijke handpalmen of voetzolen
- Vermoeidheid
- Zwakheid
- Barsten in de huid

*Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):*

- Smaakverandering
- Afschilferende huid
- Oogontsteking
- Overmatige beharing op het lichaam

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dacomitinib (als dacomitinibmonohydraat). Vizimpro tabletten zijn verkrijgbaar in verschillende sterktes.  
Vizimpro 15 mg tablet: elke tablet bevat 15 mg dacomitinib  
Vizimpro 30 mg tablet: elke tablet bevat 30 mg dacomitinib  
Vizimpro 45 mg tablet: elke tablet bevat 45 mg dacomitinib
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
*Tabletkern:* lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat (zie rubriek 2 *Vizimpro bevat lactose en natrium*).  
*Filmomhulling:* Opadry II blauw 85F30716 met polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203), talk (E553b), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### Hoe ziet Vizimpro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Vizimpro 15 mg filmomhulde tabletten worden geleverd als blauwe, ronde, biconvexe tabletten, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “DCB15” aan de andere zijde.
- Vizimpro 30 mg filmomhulde tabletten worden geleverd als blauwe, ronde, biconvexe tabletten, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “DCB30” aan de andere zijde.
- Vizimpro 45 mg filmomhulde tabletten worden geleverd als blauwe, ronde, biconvexe tabletten, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “DCB45” aan de andere zijde.

Het is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 30 filmomhulde tabletten (tabletten).

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: + 30 210 6785 800

**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  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+ 44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +3 9 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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.