

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizimpro 15 mg tabletki powlekane
Vizimpro 30 mg tabletki powlekane
Vizimpro 45 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vizimpro 15 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera dakomitynib jednowodny w ilości równoważnej 15 mg dakomitynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Vizimpro 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera dakomitynib jednowodny w ilości równoważnej 30 mg dakomitynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 81 mg laktozy jednowodnej.

Vizimpro 45 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera dakomitynib jednowodny w ilości równoważnej 45 mg dakomitynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 121 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Vizimpro 15 mg tabletki powlekane

Niebieska, powlekana, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 6,35 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „DCB15” po drugiej.

Vizimpro 30 mg tabletki powlekane

Niebieska, powlekana, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 7,5 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „DCB30” po drugiej.

Vizimpro 45 mg tabletki powlekane

Niebieska, powlekana, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 9,0 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „DCB45” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vizimpro w monoterapii jest wskazany do stosowania w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. epidermal growth factor receptor).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Vizimpro powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia dakomitynibem należy oznaczyć status mutacji genu EGFR (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Vizimpro to 45 mg przyjmowane doustnie raz na dobę, do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Pacjentom należy zalecić, by dawkę przyjmowali codziennie mniej więcej o tej samej porze. Jeśli pacjent zwymiotuje lub pominie dawkę, nie powinien przyjmować dawki dodatkowej, a kolejną przepisaną dawkę przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Modyfikacje dawki

Modyfikacja dawki może być konieczna i należy jej dokonać w oparciu o ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki produktu Vizimpro, wówczas należy zmniejszyć dawkę w sposób opisany w tabeli 1. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i postępowania w przypadku określonych działań niepożądanych podano w tabeli 2 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych produktu Vizimpro

Poziom dawkowania	Dawka (raz na dobę)
Zalecana dawka początkowa	45 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	30 mg
Drugie zmniejszenie dawki	15 mg

Tabela 2. Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku działań niepożądanych produktu Vizimpro

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD/zapalenie płuc)	<ul style="list-style-type: none">• Podczas diagnostyki w kierunku ILD/zapalenia płuc należy wstrzymać stosowanie dakomitynibu.• W przypadku potwierdzenia rozpoznania ILD/zapalenia płuc dakomitynib należy całkowicie odstawić.
Biegunka	<ul style="list-style-type: none">• W przypadku biegunki o 1. stopniu nasilenia nie ma konieczności modyfikacji dawki. Po pierwszym wystąpieniu biegunki należy rozpocząć leczenie przeciwbiegunkowymi produktami leczniczymi (np. loperamidem). Pacjentowi należy zalecić odpowiednie doustne nawadnianie w okresie biegunki.• W przypadku biegunki o 2. stopniu nasilenia, jeśli w ciągu 24 godzin

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
	<p>stosowania przeciwbiegunkowych produktów leczniczych (np. loperamidu) i odpowiedniego doustnego nawadniania nie dojdzie do zmniejszenia jej nasilenia do maksymalnie 1. stopnia, należy wstrzymać stosowanie dakomitynibu. Po złagodzeniu biegunki do maksymalnie 1. stopnia należy wznowić stosowanie dakomitynibu w takiej samej dawce albo rozważyć zmniejszenie dawki o 1 poziom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku biegunki o 3. lub większym stopniu nasilenia należy wstrzymać stosowanie dakomitynibu. Należy rozpocząć leczenie przeciwbiegunkowymi produktami leczniczymi (np. loperamidem) i, według potrzeby, zalecić odpowiednie doustne nawadnianie lub wdrożyć dożylne podawanie płynów lub elektrolitów. Po złagodzeniu biegunki do maksymalnie 1. stopnia należy wznowić stosowanie dakomitynibu w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Działania niepożądane w obrębie skóry	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wysypki lub zmian rumieniowych skóry o nasileniu 1. stopnia nie ma konieczności modyfikacji dawki. Należy wówczas rozpocząć odpowiednie leczenie (np. antybiotyki, steroidy miejscowe i emolienty). • W przypadku zmian złuszcających skóry o nasileniu 1. stopnia nie ma konieczności modyfikacji dawki. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie (np. antybiotyki doustne i steroidy miejscowe). • W przypadku wysypki, zmian rumieniowych skóry lub zmian złuszcających skóry o nasileniu 2. stopnia nie ma konieczności modyfikacji dawki. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie lub zastosować dodatkowe leczenie (np. antybiotyki doustne i steroidy miejscowe). • W przypadku utrzymywania się wysypki, zmian rumieniowych skóry lub zmian złuszcających skóry o nasileniu 2. stopnia przez 72 godziny pomimo zastosowanego leczenia należy wstrzymać stosowanie dakomitynibu. Po zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych do ≤ 1. stopnia należy wznowić stosowanie dakomitynibu w takiej samej dawce albo rozważyć zmniejszenie dawki o 1 poziom. • W przypadku wysypki, zmian rumieniowych skóry lub zmian złuszcających skóry o nasileniu ≥ 3. stopnia należy wstrzymać stosowanie dakomitynibu. Należy rozpocząć lub kontynuować odpowiednie leczenie i (lub) zastosować dodatkowe leczenie (np. doustne lub dożylne antybiotyki o szerokim spektrum działania i steroidy miejscowe). Po zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych do ≤ 1. stopnia należy wznowić stosowanie dakomitynibu w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku działań toksycznych o nasileniu 1. lub 2. stopnia nie ma konieczności modyfikacji dawki. • W przypadku działań toksycznych o nasileniu ≥ 3. stopnia należy wstrzymać stosowanie dakomitynibu, aż nasilenie działań toksycznych zmniejszy się do ≤ 2. stopnia. Następnie należy wznowić stosowanie dakomitynibu w dawce zmniejszonej o 1 poziom.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej podczas podawania produktu Vizimpro pacjentom z łagodnymi (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh) lub umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) dawkę początkową produktu Vizimpro

należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę. Na podstawie bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta dawkę tę można zwiększyć do 45 mg raz na dobę po co najmniej 4 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej podczas podawaniu produktu Vizimpro pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 30 ml/min]. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min). Dane dotyczące stosowania tego produktu u pacjentów wymagających hemodializy nie są dostępne. Nie jest zatem możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania dla tych grup pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Vizimpro u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vizimpro u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Vizimpro przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki należy popijać wodą i można je przyjmować zarówno z posiłkami, jak i bez posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu mutacyjnego genu EGFR

Ważne jest, aby do oceny statusu mutacji genu EGFR wybrać właściwie zwalidowaną metodologię, co pozwoli uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich oznaczeń.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

U pacjentów otrzymujących produkt Vizimpro opisywano ILD/zapalenie płuc, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Nie badano pacjentów z ILD w wywiadzie.

Wszystkich pacjentów z nagłym wystąpieniem lub niewyjaśnionym zaostrzeniem objawów ze strony płuc (np. duszności, kaszlu, gorączki) należy poddać starannej diagnostyce w celu wykluczenia ILD/zapalenia płuc. Do czasu jej zakończenia należy wstrzymać leczenie dakomitynibem. Jeśli rozpoznanie ILD/zapalenia płuc zostanie potwierdzone, należy całkowicie odstawić dakomitynib i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Biegunka

W trakcie leczenia produktem Vizimpro bardzo często zgłaszano biegunkę, w tym ciężką biegunkę (patrz punkt 4.8). Biegunka może prowadzić do odwodnienia z zaburzeniami czynności nerek lub bez nich, co przy braku odpowiedniego leczenia może zakończyć się zgonem.

Proaktywne postępowanie przeciwbiegunkowe obejmujące odpowiednie nawodnienie i podawanie przeciwbiegunkowych produktów leczniczych należy wdrożyć natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów biegunki, szczególnie w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia

dakomitynibem i kontynuować przez 12 godzin od oddania przez pacjenta ostatniego luźnego stolca. Należy stosować przeciwbiegunkowe produkty lecznicze (np. loperamid) i w razie konieczności stopniowo zwiększać dawkę do największej zalecanej dawki. Może być konieczne przerwanie podawania dakomitynibu i (lub) zmniejszenie jego dawki. Pacjenci powinni utrzymywać odpowiedni poziom doustnego nawodnienia, a jeśli dojdzie do odwodnienia, mogą oni wymagać dożylnego podawania płynów i elektrolitów (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane w obrębie skóry

U pacjentów leczonych produktem Vizimpro zgłaszano przypadki wysypki, zmian rumieniowych skóry i zmian złuszcających skóry (patrz punkt 4.8).

W ramach zapobiegania suchości skóry należy rozpocząć stosowanie preparatów nawilżających, a po wystąpieniu wysypki należy rozpocząć stosowanie antybiotyków miejscowych, emolientów i steroidów do stosowania miejscowego. U pacjentów, u których wystąpią zmiany złuszcające skóry należy rozpocząć stosowanie antybiotyków doustnie i steroidów miejscowo. Jeśli którekolwiek z tych zmian ulegną nasileniu do stopnia 2. lub większego, należy rozważyć dodanie antybiotyków o szerokim spektrum działania w postaci doustnej lub dożylniej. Wysypka, zmiany rumieniowe skóry i zmiany złuszcające skóry mogą wystąpić, a już obecne nasilić się w obszarach ciała narażonych na działanie słońca. Pacjentom należy zalecić, aby przed ekspozycją na promienie słoneczne zakładali odzież i stosowali kosmetyki z filtrem przeciwsłonecznym. Może być konieczne przerwanie leczenia dakomitynibem i (lub) zmniejszenie jego dawki (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność i zwiększona aktywność aminotransferaz

Zgłaszano przypadki zwiększonej aktywności aminotransferaz (zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności aminotransferaz) w trakcie leczenia produktem Vizimpro (patrz punkt 4.8). U pacjentów z NDRP leczonych dakomitynibem w dawce 45 mg na dobę zgłoszono też pojedyncze przypadki działania hepatotoksycznego u 4 (1,6%) pacjentów. W całym programie badań klinicznych dakomitynibu niewydolność wątroby zakończoną zgonem odnotowano u 1 pacjenta. Dlatego zaleca się okresowe oznaczanie parametrów czynnościowych wątroby. U pacjentów, u których w trakcie przyjmowania dakomitynibu wystąpi znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, stosowanie tego produktu należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze metabolizowane przez izoenzym 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6)

Vizimpro może zwiększać ekspozycję na inne produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2D6 (lub zmniejszać ekspozycję na ich czynne metabolity). Należy unikać jednoczesnego podawania produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6, chyba że jest to konieczne (patrz punkt 4.5).

Inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) i dakomitynibu (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie dakomitynibu z substancjami czynnymi zwiększającymi pH żołądka

Rozpuszczalność dakomitynibu w wodzie zależy od pH, przy czym jest ona większa przy niskim pH (kwaśnym). Z danych uzyskanych w badaniu z udziałem 24 zdrowych ochotników wynika, że u osób przyjmujących rabeprazol (lek z grupy IPP) w dawce 40 mg raz na dobę przez 7 dni po podaniu dakomitynibu w dawce jednorazowej 45 mg stwierdzono o około 51% mniejszą wartość C_{max} , o około 39% mniejszą wartość $AUC_{0-96\text{ h}}$ (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu dla okresu od 0 do 96 godzin) oraz o około 29% mniejszą wartość AUC_{inf} (AUC dla okresu od 0 do nieskończoności) (n=14) niż po jednorazowym podaniu tej samej dawki dakomitynibu osobom nieprzyjmującym rabeprazolu. W okresie leczenia dakomitynibem należy unikać stosowania leków z grupy IPP (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych z obserwacji 8 pacjentów uczestniczących w badaniu A7471001 nie stwierdzono wyraźnego wpływu działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy na C_{max} i AUC_{inf} dakomitynibu. Na podstawie łącznych danych dotyczących pacjentów nie stwierdzono wyraźnego wpływu antagonistów receptora histaminowego typu 2 (H_2) na stężenie dakomitynibu w stanie stacjonarnym tuż przed podaniem kolejnej dawki [stosunek średnich geometrycznych 86% (90% CI: 73; 101)]. Działające miejscowo leki zobojętniające kwas żołądkowy oraz leki z grupy antagonistów receptora H_2 mogą być stosowane, jeśli istnieje taka konieczność. Dakomitynib należy podawać 2 godziny przed przyjęciem leków z grupy antagonistów receptora H_2 lub co najmniej 10 godzin po przyjęciu tych leków.

Jednoczesne podawanie dakomitynibu z substratami izoenzymu CYP2D6

Jednorazowe podanie doustne dakomitynibu w dawce 45 mg prowadziło do zwiększenia średniej ekspozycji (AUC_{last} oraz C_{max}) na dekstrometorfan, modelowy substrat izoenzymu CYP2D6 o odpowiednio 855% i 874% w porównaniu z podawaniem samego dekstrometorfanu. Wyniki te sugerują, że dakomitynib może zwiększać ekspozycję na inne produkty lecznicze metabolizowane głównie z udziałem izoenzymu CYP2D6 (lub zmniejszać ekspozycję na ich czynne metabolity). Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie takich produktów leczniczych jest uważane za konieczne, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2D6, zawartymi w drukach informacyjnych każdego z nich.

Wpływ dakomitynibu na aktywność transporterów leków

Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że dakomitynib w klinicznie istotnych stężeniach może wykazywać zdolność hamowania aktywności glikoproteiny P (P-gp) (w przewodzie pokarmowym), białka oporności raka piersi (BCRP) (ogólnoustrojowo i w przewodzie pokarmowym) i transportera kationów organicznych 1 (OCT1) (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby podczas leczenia produktem Vizimpro nie zaszły w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym leczone tym produktem leczniczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie terapii i przez co najmniej 17 dni (czyli pięciokrotność okresu półtrwania leku) po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania dakomitynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach

wykazały ograniczony szkodliwy wpływ na rozrodczość (mniejszy przyrost masy ciała i spożycia pożywienia u samic szczurów i królików oraz mniejsza masa płodu i częstsze występowanie nieskostniałych kości śródstopia u szczurów) (patrz punkt 5.3). W oparciu o mechanizm działania dakomitynib może spowodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Dakomitynibu nie należy stosować w okresie ciąży. Pacjentki przyjmujące dakomitynib w okresie ciąży lub które zajdą w ciążę podczas leczenia dakomitynibem, należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dakomitynib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka ludzkiego oraz ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych z powodu ekspozycji na dakomitynib u karmionych piersią niemowląt, matkom należy odradzić karmienie piersią w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu dakomitynibu na płodność. W badaniach nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wykazano odwracalny zanik nabłonka szyjki macicy i nabłonka pochwy u samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vizimpro wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których w okresie przyjmowania dakomitynibu występuje zmęczenie lub działania niepożądane dotyczące narządu wzroku, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Mediana długości okresu leczenia produktem Vizimpro dla zbioru danych połączonych wyniosła 66,7 tygodnia.

Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących dakomitynib były: biegunka (88,6%), wysypka (79,2%), zapalenie jamy ustnej (71,8%), choroby paznokci (65,5%), suchość skóry (33,3%), zmniejszone łaknienie (31,8%), zapalenie spojówek (24,7%), zmniejszenie masy ciała (24,3%), łysienie (23,1%), świąd (22,4%), zwiększona aktywność aminotransferaz (22,0%) i nudności (20,4%).

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych dakomitynibem. Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 1\%$) ciężkimi działaniami niepożądanymi u tych osób były: biegunka (2,0%), śródmiąższowa choroba płuc (1,2%), wysypka (1,2%) i zmniejszenie łaknienia (1,2%).

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki zgłoszono u 52,2% pacjentów leczonych dakomitynibem. Najczęściej zgłaszanymi (> 5%) przyczynami zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych u tych osób były: wysypka (32,2%), choroby paznokci (16,5%) i biegunka (7,5%).

Działania niepożądane prowadzące do całkowitego odstawienia dakomitynibu zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych tym lekiem. Najczęstszymi (> 0,5%) przyczynami całkowitego odstawienia dakomitynibu ze względu na jego działania niepożądane u tych osób były: wysypka (2,4%), śródmiąższowa choroba płuc (2,0%) i biegunka (0,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 3 wymieniono działania niepożądane produktu Vizimpro. Przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, w kolejności od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych dakomitynibu (N = 255)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie Hipokaliemia ^a	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek ^b	Zapalenie rogówki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowa choroba płuc ^{*c}
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka* Zapalenie jamy ustnej ^d Wymioty Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^e Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Szczelinowate pęknięcia skóry Suchość skóry ^f Świąd ^g Choroby paznokci ^h Łysienie	Złuszczenie skóry ⁱ Nadmierne owłosienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Osłabienie	
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferaz ^j Zmniejszenie masy ciała	

Na podstawie danych uzyskanych dla puli 255 pacjentów otrzymujących Vizimpro w dawce 45 mg raz na dobę jako dawkę początkową w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z mutacjami aktywującymi w obrębie genu EGFR w badaniach klinicznych.

* Wystąpiły przypadki zakończone zgonem.

^a Kategoria „hipokaliemia” obejmuje następujące preferowane terminy: „zmniejszone stężenie potasu we krwi”, „hipokaliemia”.

^b Kategoria „zapalenie spojówek” obejmuje następujące preferowane terminy: „zapalenie brzegów powiek”, „zapalenie spojówek”, „suchość oka”, „niezakaźne zapalenie spojówek”.

^c Kategoria „śródmiąższowa choroba płuc” obejmuje następujące preferowane terminy: „śródmiąższowa choroba płuc”, „zapalenie płuc”.

^d Kategoria „zapalenie jamy ustnej” obejmuje następujące preferowane terminy: „owrzodzenie aftowe”, „zapalenie warg”, „suchość w jamie ustnej”, „zapalenie błony śluzowej”, „owrzodzenie jamy ustnej”, „ból jamy ustnej”, „ból gardła”, „zapalenie jamy ustnej”.

^e Kategoria „wysypka” (często też jako „wysypka i zmiany rumieniowe skóry”) obejmuje następujące preferowane terminy: „trądzik”, „trądzikopodobne zapalenie skóry”, „rumień”, „rumień wielopostaciowy”, „wysypka”, „wysypka rumieniowa”, „wysypka uogólniona”, „wysypka plamista”, „wysypka plamisto-grudkowa”, „wysypka grudkowa”.

^f Kategoria „suchość skóry” obejmuje następujące preferowane terminy: „suchość skóry”, „kseroza”.

^g Kategoria „świąd” obejmuje następujące preferowane terminy: „świąd”, „wysypka świądowa”.

^h Kategoria „choroby paznokci” obejmuje następujące preferowane terminy: „wrastający paznokieć”, „krwawienie z łożyska paznokcia”, „zapalenie łożyska paznokcia”, „przebarwienie paznokcia”, „schorzenie paznokcia”, „zakażenie paznokcia”, „zmiany w wyglądzie paznokcia w wyniku działania toksycznego”, „pęknięcie płytki paznokciowej”, „oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska”, „spękanie płytek paznokciowych”, „zanokcica”.

ⁱ Kategoria „złuszczenie skóry” (określana też jako „zmiany złuszczone skóry”) obejmuje następujące preferowane terminy: „wysypka złuszcząca”, „złuszczenie skóry”.

^j Kategoria „zwiększona aktywność aminotransferaz” obejmuje następujące preferowane terminy: „zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej”, „zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej”, „zwiększona aktywność aminotransferaz”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Bardzo częste działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów biorących udział w badaniu ARCHER 1050 zostały przedstawione w tabeli 4 z podziałem na stopnie nasilenia według kryteriów National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabela 4. Bardzo częste działania niepożądane w badaniu III fazy ARCHER 1050 (N = 451)

Działania niepożądane ^a	Dakomitynib (N = 227)			Gefitynib (N = 224)		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	3. stopień nasilenia %	4. stopień nasilenia %	Wszystkie stopnie nasilenia %	3. stopień nasilenia %	4. stopień nasilenia %
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszone łaknienie	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipokaliemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Zaburzenia oka</i>						
Zapalenie spojówek ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Zapalenie jamy ustnej ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Nudności	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Suchość skóry ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Świąd ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Choroby paznokci ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Łysienie	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Oslabienie	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Badania diagnostyczne</i>						
Zwiększona aktywność aminotransferaz ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Zmniejszenie masy ciała	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Uwzględniono wyłącznie działania niepożądane występujące z częstością $\geq 10\%$ w grupie otrzymującej dakomitynib.

- ^b Kategoria „hipokaliemia” obejmuje następujące preferowane terminy: „zmniejszone stężenie potasu we krwi”, „hipokaliemia”.
- ^c Kategoria „zapalenie spojówek” obejmuje następujące preferowane terminy: „zapalenie brzegów powiek”, „zapalenie spojówek”, „suchość oka”, „niezakaźne zapalenie spojówek”.
- ^d W grupie otrzymującej dakomitynib odnotowano 1 zdarzenie zakończone zgonem.
- ^e Kategoria „zapalenie jamy ustnej” obejmuje następujące preferowane terminy: „owrzodzenie aftowe”, „zapalenie warg”, „suchość w jamie ustnej”, „zapalenie błony śluzowej”, „owrzodzenie jamy ustnej”, „ból jamy ustnej”, „ból gardła”, „zapalenie jamy ustnej”.
- ^f Kategoria „wysypka” obejmuje następujące preferowane terminy: „trądzik”, „trądzikopodobne zapalenie skóry”, „rumień”, „wysypka”, „wysypka rumieniowa”, „wysypka uogólniona”, „wysypka plamista”, „wysypka plamisto-grudkowa”, „wysypka grudkowa”.
- ^g Kategoria „suchość skóry” obejmuje następujące preferowane terminy: „suchość skóry”, „kseroza”.
- ^h Kategoria „świąd” obejmuje następujące preferowane terminy: „świąd”, „wysypka świądowa”.
- ⁱ Kategoria „choroby paznokci” obejmuje następujące preferowane terminy: „wrastający paznokieć”, „przebarwienie paznokcia”, „schorzenie paznokcia”, „zakażenie paznokcia”, „zmiany w wyglądzie paznokcia w wyniku działania toksycznego”, „pęknięcie płytki paznokciowej”, „oddzielenie płytki paznokciowej od łożyska”, „spękanie płytek paznokciowych”, „zanokcica”.
- ^j Kategoria „zwiększona aktywność aminotransferaz” obejmuje następujące preferowane terminy: „zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej”, „zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej”, „zwiększona aktywność aminotransferaz”.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

Działania niepożądane w postaci ILD/zapalenia płuc zgłoszono u 2,7% pacjentów otrzymujących Vizimpro, z czego o nasileniu ≥ 3 . stopnia u 0,8%, w tym jeden przypadek zakończony zgonem (0,4%) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących dakomitynib mediana czasu do pierwszego epizodu ILD/zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 16 tygodni, a mediana czasu do najcięższego epizodu ILD/zapalenia płuc również 16 tygodni. Mediana czasu trwania epizodu ILD/zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia oraz o nasileniu ≥ 3 . stopnia wyniosła odpowiednio 13 tygodni i 1,5 tygodnia (patrz punkt 4.4).

Biegunka

Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących Vizimpro (88,6%), a biegunkę o nasileniu ≥ 3 . stopnia zgłoszono u 9,4% pacjentów. W badaniu klinicznym u jednego pacjenta (0,4%) biegunka doprowadziła do zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących dakomitynib mediana czasu do pierwszego epizodu biegunki o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 1 tydzień, a mediana czasu do najcięższego epizodu biegunki 2 tygodnie. Mediana czasu trwania epizodu biegunki o dowolnym stopniu nasilenia oraz o nasileniu ≥ 3 . stopnia wyniosła odpowiednio 20 tygodni i 1 tydzień (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane w obrębie skóry

Działania niepożądane w postaci wysypki, zmian rumieniowych skóry i zmian złuszcających skóry zgłoszono odpowiednio u 79,2% i 5,5% pacjentów otrzymujących Vizimpro. Działania niepożądane w obrębie skóry miały nasilenie od 1. do 3. stopnia. Działania niepożądane w postaci wysypki i zmian rumieniowych skóry o nasileniu 3. stopnia były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o 3. stopniu nasilenia (25,5%). Zmiany złuszcające skóry o 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 0,8% pacjentów (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących dakomitynib mediana czasu do pierwszego epizodu wysypki i zmian rumieniowych skóry o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 2 tygodnie, a mediana czasu do najcięższego epizodu wysypki i zmian rumieniowych skóry 7 tygodni. Mediana czasu trwania epizodu wysypki i zmian rumieniowych skóry o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 53 tygodnie, a epizodu wysypki i zmian rumieniowych skóry o nasileniu ≥ 3 . stopnia 2 tygodnie. Mediana czasu do pierwszego epizodu zmian złuszcających skóry o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 6 tygodni, a mediana czasu do najcięższego epizodu zmian złuszcających skóry również 6 tygodni. Mediana czasu trwania zmian złuszcających skóry o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 10 tygodni, a zmian złuszcających skóry o nasileniu ≥ 3 . stopnia około 2 tygodnie.

Zwiększona aktywność aminotransferaz

Przypadki zwiększonej aktywności aminotransferaz (zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększonej aktywności aminotransferaz), wszystkie o nasileniu od 1. do 3. stopnia, zgłoszono u 22,0% pacjentów otrzymujących Vizimpro, przy czym u większości (18,4%) miały one nasilenie 1. stopnia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących dakomitynib mediana czasu do pierwszego epizodu zwiększonej aktywności aminotransferaz o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 12 tygodni, a mediana czasu do najcięższego epizodu zwiększonej aktywności aminotransferaz również 12 tygodni. Mediana czasu trwania epizodu zwiększonej aktywności aminotransferaz o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 11 tygodni, a o ≥ 3 . stopnia 1 tydzień.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu dawek większych niż 45 mg raz na dobę były głównie objawami ze strony przewodu pokarmowego i skóry oraz objawami ogólnymi (np. zmęczenie, złe samopoczucie i zmniejszenie masy ciała).

Nie jest znane antidotum na dakomitynib. Leczenie przedawkowania dakomitynibu powinno obejmować leczenie objawowe i leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EB07.

Mechanizm działania

Dakomitynib jest inhibitorem ludzkich receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER) (EGFR/HER1, HER2 i HER4) wykazującym aktywność wobec zmienionego molekularnie genu EGFR z delecjami w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21. Dakomitynib wybiórczo i nieodwracalnie wiąże się z docelowymi białkami z rodziny HER, powodując długotrwałe zahamowanie ich aktywności.

Skuteczność kliniczna

Vizimpro w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z NDRP z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR (badanie ARCHER 1050)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Vizimpro oceniano w badaniu III fazy (badanie ARCHER 1050) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, albo przerzutowym NDRP z mutacjami aktywującymi w genie EGFR. Celem badania było wykazanie przewagi dakomitynibu nad gefitynibem. Łącznie 452 pacjentów randomizowano w stosunku 1 : 1 do grupy otrzymującej dakomitynib lub grupy otrzymującej gefitynib w międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu otwartym III fazy z randomizacją.

Produkty lecznicze były przyjmowane doustnie codziennie, do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta, zgonu lub podjęcia przez badacza decyzji o wyłączeniu pacjenta z badania zgodnie z wymogami protokołu badania, w zależności co nastąpiło wcześniej. Czynniki stratyfikacyjnymi przy randomizacji były: zadeklarowane przez pacjenta pochodzenie rasowe (Japonia; Chiny kontynentalne; inny region Azji Wschodniej; region spoza Azji Wschodniej) i status mutacji w genie EGFR (delecja w eksonie 19; mutacja L858R w eksonie 21). Status mutacji w genie EGFR ustalano przy użyciu wystandaryzowanego i dostępnego na rynku zestawu do oznaczeń.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) ustalany poprzez niezależną centralną ocenę radiologiczną (IRC, ang. independent radiology central) przeprowadzaną w warunkach zamaskowania danych. Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi badania były: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR) oraz czas całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS).

Charakterystyka demograficzna ogółu pacjentów biorących udział w badaniu była następująca: 60% stanowiły kobiety, mediana wieku w momencie włączenia do badania wynosiła 62 lata, z czego 10,8% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. W punkcie początkowym badania u 30% pacjentów stwierdzono stan sprawności (PS) w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0, a u 70% ECOG PS równy 1; u 59% pacjentów występowała delecja w eksonie 19, a u 41% mutacja L858R w eksonie 21. Osoby rasy białej stanowiły 23% uczestników badania, Azjaci 77%, a osoby rasy czarnej mniej niż 1%. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z przerzutami do mózgu, przerzutami do opony miękkiej i pajęczynówki bądź z ECOG PS ≥ 2 .

U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej dakomitynib wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w ocenie IRC, w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do grupy otrzymującej gefitynib, patrz tabela 5 i rycina 1. Wyniki analiz w podgrupach dotyczące PFS w ocenie IRC w oparciu o charakterystykę początkową były zgodne z wynikami analizy głównej w odniesieniu do PFS. W szczególności zaś wartości hazardu względnego (HR) dla PFS w ocenie IRC wyniosły 0,509 (95% CI: 0,391; 0,662) u pacjentów pochodzenia azjatyckiego i 0,889 (95% CI: 0,568; 1,391) u pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego mediana PFS wyniosła 16,5 miesiąca w podgrupie otrzymującej dakomitynib i 9,3 miesiąca w podgrupie otrzymującej gefitynib. U pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca w podgrupie otrzymującej dakomitynib i 9,2 miesiąca w podgrupie otrzymującej gefitynib.

W analizie końcowej czasu całkowitego przeżycia (OS) (data odcięcia danych: 17 lutego 2017), przy wystąpieniu 48,7% zdarzeń HR wyniósł 0,760 (95% CI: 0,582; 0,993) i mediana OS zwiększyła się o 7,3 miesiąca dla dakomitynibu [mediana OS: 34,1 miesiąca (95% CI: 29,5; 37,7) w grupie otrzymującej dakomitynib i 26,8 miesiąca (95% CI: 23,7; 32,1) w grupie otrzymującej gefitynib]. Jednak zgodnie z modelem testowania hierarchicznego analizę zakończono na etapie testowania ORR z powodu nieosiągnięcia istotności statystycznej. Nie było zatem możliwe dokonanie formalnej oceny, czy stwierdzone wydłużenie OS było statystycznie istotne.

Tabela 5. Wyniki oceny skuteczności leczenia u pacjentów uczestniczących w badaniu ARCHER 1050 z wcześniej nieleczonym NDRP z mutacjami aktywowującymi w genie EGFR — populacja ITT*

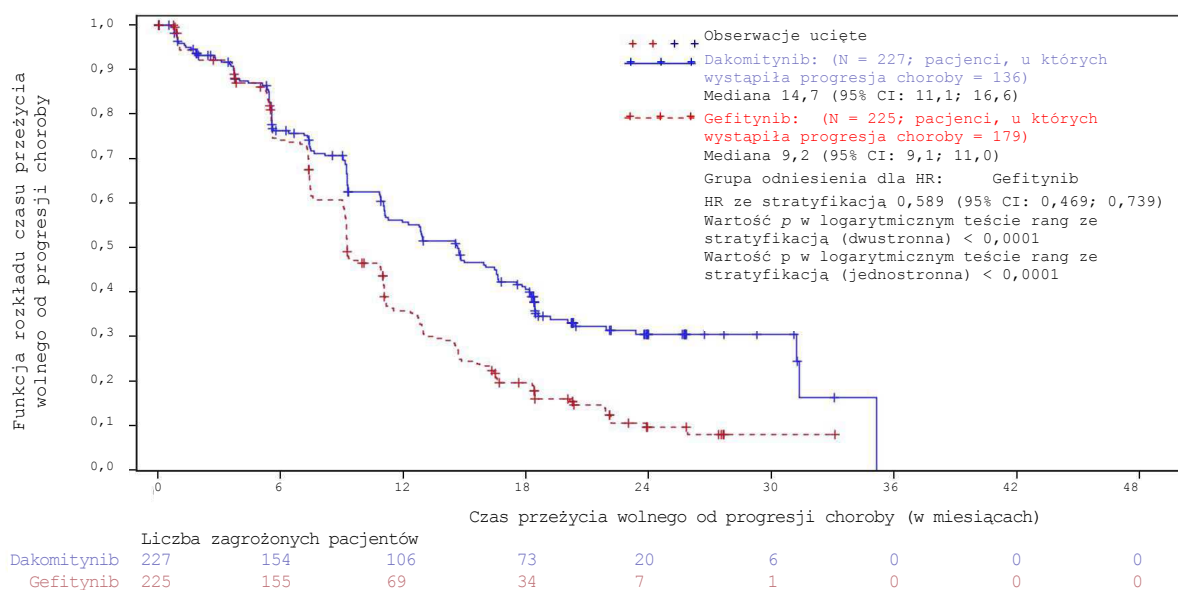
	Dakomitynib N = 227	Gefitynib N = 225
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie IRC)		
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby, n (%)	136 (59,9%)	179 (79,6%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (95% CI) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
Wartość p w teście dwustronnym ^b	< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (w ocenie IRC)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (95% CI)	74,9% (68,7; 80,4)	71,6% (65,2; 77,4)
Wartość p w teście dwustronnym ^c	0,3883	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (w ocenie IRC)		
Pacjenci, u których w ocenie IRC uzyskano odpowiedź na leczenie, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Mediana DoR w miesiącach (95% CI)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (95% CI) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
Wartość p w teście dwustronnym ^b	< 0,0001	

*Dane zgromadzone do dnia odcięcia danych — 29 lipca 2016.

Objaśnienie skrótów: CI – przedział ufności, EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, HR – hazard względny, IRC – niezależna centralna [ocena] radiologiczna, ITT – [populacja] wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, IWRS – interaktywny system odpowiedzi udzielanych przez Internet, N/n – łączna liczba, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby, DoR – czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie

- Wartości uzyskane w modelu regresji Coxa ze stratyfikacją. Czynniki stratyfikacyjnymi przy randomizacji były, podane za pośrednictwem systemu IWRS, pochodzenie rasowe (Japonia; Chiny kontynentalne i inne regiony Azji Wschodniej; region spoza Azji Wschodniej) i status mutacyjny genu EGFR (delecja w eksonie 19; mutacja L858R w eksonie 21).
- Wartości uzyskane w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją. Czynniki stratyfikacyjnymi przy randomizacji były, podane za pośrednictwem systemu IWRS, pochodzenie rasowe (Japonia; Chiny kontynentalne i inne regiony Azji Wschodniej; region spoza Azji Wschodniej) i status mutacyjny genu EGFR (delecja w eksonie 19; mutacja L858R w eksonie 21).
- Wartości uzyskane w teście Cochrań-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją. Czynniki stratyfikacyjnymi przy randomizacji były, podane za pośrednictwem systemu IWRS, pochodzenie rasowe (Japonia; Chiny kontynentalne i inne regiony Azji Wschodniej; region spoza Azji Wschodniej) i status mutacyjny genu EGFR (delecja w eksonie 19; mutacja L858R w eksonie 21).

Rycina 1. Badanie ARCHER 1050 — krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w ocenie IRC — populacja ITT



Objaśnienie skrótów: CI – przedział ufności, HR – hazard względny; IRC – niezależna centralna [ocena] radiologiczna, ITT – [populacja] wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, N – łączna liczba, PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dakomitynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednorazowym podaniu dawki tabletek dakomitynibu wynoszącej 45 mg, średnia biodostępność po zastosowaniu doustnym dakomitynibu wyniosła 80% (zakres: 65% do 100%) w porównaniu do biodostępności po podaniu dożylnym, a C_{max} zostało osiągnięte w ciągu od 5 do 6 godzin od podania doustnego. Podczas podawania dakomitynibu w dawce 45 mg na dobę stan stacjonarny został osiągnięty w ciągu 14 dni. Pokarm nie wpływa na biodostępność dakomitynibu w stopniu klinicznie istotnym. Dakomitynib jest substratem P-gp i BCRP, należących do błonowych białek transportujących. Jednak biorąc pod uwagę, że biodostępność dakomitynibu po podaniu doustnym wynosi 80%, jest mało prawdopodobne, by te błonowe białka transportujące miały jakkolwiek wpływ na wchłanianie dakomitynibu.

Dystrybucja

Dakomitynib ulega szerokiej dystrybucji w organizmie, a średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi 27 l/kg mc. (dla pacjenta o masie ciała 70 kg) [współczynnik zmienności (CV%): 18%]. W osoczu dakomitynib wiąże się z albuminami i α_1 -kwaśną glikoproteiną, a w warunkach *in vitro* oraz *ex vivo* u zdrowych ochotników ustalono, że frakcja niezwiązana stanowi około 2%.

Metabolizm

Głównymi szlakami metabolicznymi dakomitynibu u ludzi są reakcje utleniania i sprzęgania

z glutationem. Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 45 mg [¹⁴C]-dakomitynibu głównym metabolitem stwierdzanym w krwiobiegu był O-demetylodakomitynib. Metabolit ten wykazywał aktywność farmakologiczną *in vitro* podobną do wykazywanej przez dakomitynib w testach biochemicznych *in vitro*. W kale głównymi komponentami związanymi z dakomitynibem były sam dakomitynib, O-demetylodakomitynib, koniugat dakomitynibu z cysteiną oraz metabolit powstały w wyniku monooksygenacji dakomitynibu. W badaniach *in vitro* wykazano, że izoenzym CYP2D6 był głównym izoenzymem CYP uczestniczącym w powstawaniu O-demetylodakomitynibu, natomiast izoenzym CYP3A4 przyczyniał się do powstawania innych, mniej istotnych metabolitów powstających w reakcji utleniania. O-demetylodakomitynib odpowiadał za 16% radioaktywności stwierdzonej w osoczu ludzkim, a w jego powstawaniu główną rolę odgrywa izoenzym CYP2D6, a mniejszą izoenzym CYP2C9. Hamowanie aktywności izoenzymu CYP2D6 przekładało się na zmniejszenie ekspozycji na ten metabolit o około 90% i zwiększenie ekspozycji na dakomitynib o około 37%.

Inne informacje na temat interakcji lekowych

Wpływ dakomitynibu i O-demetylodakomitynibu na enzymy układu cytochromu P450

W warunkach *in vitro* dakomitynib i jego metabolit O-demetylodakomitynib mają niski potencjał hamowania aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4/5 w stężeniach mających znaczenie kliniczne. W warunkach *in vitro* dakomitynib wykazuje niski potencjał indukowania izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4 w stężeniach mających znaczenie kliniczne.

Wpływ dakomitynibu na aktywność transporterów leków

W warunkach *in vitro* dakomitynib ma niski potencjał hamowania aktywności następujących transporterów lekowych: P-gp (ogólnoustrojowo), transportery anionów organicznych (OAT) typu 1 (OAT1) i typu 3 (OAT3), OCT2 i polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP) typu 1B1 (OATP1B1) i typu 1B3 (OATP1B3). Może on natomiast hamować aktywność P-gp (w przewodzie pokarmowym), BCRP (ogólnoustrojowo i w przewodzie pokarmowym) oraz OCT1 w stężeniach mających znaczenie kliniczne.

Wpływ dakomitynibu na aktywność enzymów UGT

W warunkach *in vitro* dakomitynib wykazuje niski potencjał hamowania aktywności izoenzymów glukuronozylotransferazy urydynodifosforanu (UGT) UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oraz UGT2B15.

Eliminacja

Okres półtrwania dakomitynibu w osoczu wynosi od 54 do 80 godzin. W badaniach klirens dakomitynibu wynosił 20,0 l/h przy współczynniku zmienności międzyosobniczej wynoszącym 32% (CV%). U 6 zdrowych mężczyzn, którym jednorazowo podano dawkę dakomitynibu znakowanego ¹⁴C, mediana odzyskanej radioaktywności po 552 godzinach od podania wyniosła 82% całkowitej radioaktywności podanej; główną drogą eliminacji było wydalanie z kałem (79% dawki), przy czym 3% dawki znaleziono w moczu, gdzie < 1% podanej dawki stanowił dakomitynib w postaci niezmięnionej.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, rasa, płeć, masa ciała

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej można stwierdzić, że wiek, rasa (pochodzenie azjatyckie i nieazjatyckie), płeć i masa ciała pacjenta nie mają istotnego klinicznie wpływu na przewidywaną ekspozycję na dakomitynib w stanie stacjonarnym. Około 90% pacjentów objętych analizą należało do rasy azjatyckiej lub rasy białej.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu, którego celem była ocena farmakokinetyki dakomitynibu w zależności od stopnia zaburzenia czynności wątroby, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 30 mg Vizimpro, ekspozycja

na dakomitynib (AUC_{inf} i C_{max}) u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh; N = 8) była taka sama jak u osób z prawidłową czynnością wątroby (N = 8), a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh; N = 9) była zmniejszona odpowiednio o 15% i 20%. W drugim badaniu oceniającym farmakokinetykę dakomitynibu w zależności od stopnia zaburzenia czynności wątroby, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 30 mg produktu Vizimpro ekspozycja na dakomitynib u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh; N = 8) była taka sama pod względem wartości AUC_{inf} i zwiększona o 31% pod względem wartości C_{max} w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (N = 8). Ponadto, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej obejmującej dane pozyskane od 1381 pacjentów, w tym 158 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zdefiniowanymi według kryteriów National Cancer Institute (NCI) [stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające górnej granicy normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przekraczająca GGN albo stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające GGN >1 do 1,5-krotnie i dowolna wartość aktywności AspAT; N = 158], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę dakomitynibu. W małej grupie pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od ponad 1,5-krotności do 3-krotności GGN i dowolna wartość aktywności AspAT; N = 5] nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce dakomitynibu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że łagodne ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$; N = 590) i umiarkowane ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$; N = 218) zaburzenia czynności nerek nie wpływały na farmakokinetykę dakomitynibu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$; N = 567). Dane dotyczące farmakokinetyki dakomitynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) (N = 4) są ograniczone. Nie badano farmakokinetyki dakomitynibu u pacjentów wymagających hemodializ.

Zależność między ekspozycją a odpowiedzią

Dla przebadanego zakresu ekspozycji nie udało się stwierdzić wyraźnej zależności między stopniem ekspozycji na dakomitynib a jego skutecznością. Istotną zależność stwierdzono natomiast między poziomem ekspozycji na dakomitynib a bezpieczeństwem jego stosowania w odniesieniu do wysypki/trądzikopodobnego zapalenia skóry o co najmniej 3. stopniu nasilenia, innych działań toksycznych w obrębie skóry, biegunki i zapalenia jamy ustnej o co najmniej 1. stopniu nasilenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym drogą doustną prowadzonych przez okres do 6 miesięcy na szczurach i 9 miesięcy na psach główne działania toksyczne stwierdzono w obrębie skóry i owłosienia (zmiany skórne u szczurów i psów, zanik/dysplazja mieszków włosowych u szczurów), nerek (martwica brodawek nerkowych, której często towarzyszyły zmiany zwyrodnieniowe, zmiany regeneracyjne, rozszerzenie i (lub) zanik cewek nerkowych, oraz nieprawidłowe wartości markerów układu moczowego wskazujące na uszkodzenie nerek u szczurów, a u psów na nadżerki lub owrzodzenia nabłonka wyścielającego miedniczki nerkowe z towarzyszącym odczynem zapalnym bez zmian wskazujących na zaburzenia czynności nerek), narządu wzroku (zanik nabłonka rogówki u szczurów i psów, owrzodzenia/nadżerki rogówki z towarzyszącym przekrwieniem lub obrzękiem spojówki, zapalenie spojówek, uniesienie trzeciej powieki, nasilone mruganie, przymknięcie oczu, łzawienie i (lub) wydzielina w worku spojówkowym u psów) i przewodu pokarmowego (enteropatia u szczurów i psów, nadżerki/owrzodzenia w jamie ustnej z towarzyszącym zaczerwienieniem błony śluzowej u psów), a ponadto stwierdzono zanik komórek nabłonkowych w innych narządach u szczurów. Również wyłącznie u szczurów zaobserwowano martwicę hepatocytów z towarzyszącym zwiększeniem aktywności aminotransferaz oraz wakuolizację hepatocytów. Efekty te były odwracalne, z wyjątkiem zmian w mieszkach skórnych i nerkach. Wszystkie opisane skutki wystąpiły przy poziomie ekspozycji ogólnoustrojowej mniejszym od stwierdzanego u ludzi po stosowaniu zalecanej dawki 45 mg raz na dobę.

Genotoksyczność

Dakomitynib badano przy użyciu szeregu testów genotoksyczności. W teście odwracania mutacji w komórkach bakteryjnych (teście Ames) nie stwierdzono działania mutagennego dakomitynibu, a w teście mikrojąderekowym *in vivo* na szpiku kostnym u samców i samic szczura działania klastogennego ani aneugenicznego. W teście aberracji chromosomowych *in vitro* na ludzkich limfocytach stwierdzono klastogenne działanie dakomitynibu w stężeniach cytotoksycznych. Dakomitynib nie wykazuje bezpośredniej reaktywności wobec DNA, o czym świadczy ujemny wynik testu odwracania mutacji w komórkach bakteryjnych, i nie indukował uszkodzeń chromosomów w teście mikrojąderekowym na szpiku kostnym przy stężeniach odpowiadających w przybliżeniu 60- do 70-krotności AUC lub C_{max} dla frakcji niezwiązanej stwierdzanych po dawce zalecanej u ludzi. Zatem nie oczekuje się, że dakomitynib będzie działał genotoksycznie w stężeniach mających znaczenie kliniczne.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości dakomitynibu.

Zaburzenie płodności

Nie prowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu dakomitynibu na płodność. W badaniach dotyczących toksyczności dakomitynibu po podaniu wielokrotnym działanie na narządy rozrodcze obserwowano u samic szczura otrzymujących (przez 6 miesięcy) dawkę odpowiadającą w przybliżeniu 0,3-krotności AUC frakcji niezwiązanej przy dawce zalecanej u ludzi, przy czym były one ograniczone do odwracalnego zaniku nabłonka szyjki macicy i pochwy. Nie stwierdzono skutków działania dakomitynibu na narządy płciowe u samców szczura otrzymujących dawki ≤ 2 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy (co odpowiada w przybliżeniu 1,1-krotności AUC frakcji niezwiązanej przy dawce zalecanej u ludzi) ani u samców psa otrzymujących dawki ≤ 1 mg/kg mc./dobę przez 9 miesięcy (co odpowiada w przybliżeniu 0,3-krotności AUC frakcji niezwiązanej przy dawce zalecanej u ludzi).

Toksyczny wpływ na rozwój

W badaniach nad rozwojem zarodkowo-płodowym u szczurów i królików ciężarnym samicom, w okresie organogenezy, podawano doustnie dawki odpowiadające do 2,4-krotności (w przypadku szczurów) i 0,3-krotności (w przypadku królików) AUC frakcji niezwiązanej przy dawce zalecanej u ludzi. U ciężarnych samic szczura i królika stwierdzono mniejszy przyrost masy ciała samic i zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu. U szczurów dawka toksyczna dla matki wywierała również działanie toksyczne na płód, co prowadziło do zmniejszenia jego masy i częstszego braku kostnienia kości śródstopia.

Fototoksyczność

W badaniu dotyczącym fototoksyczności dakomitynibu na szczurach pigmentowanych nie wykazano właściwości fototoksycznych.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że dakomitynib może bardzo długo utrzymywać się w środowisku, kumulować się w organizmach żywych i wywierać toksyczny wpływ na środowisko (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry II Blue 85F30716 zawierający:
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E1203)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek(E171)
Makrogol (E1521)
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminium/aluminium zawierający 10 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Dakomitynib może bardzo długo utrzymywać się w środowisku, kumulować się w organizmach żywych i wywierać toksyczny wpływ na środowisko (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1354/001

EU/1/19/1354/002

EU/1/19/1354/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 kwietnia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizimpro 15 mg tabletki powlekane
dakomitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 15 mg dakomitynibu (w postaci dakomitynibu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1354/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vizimpro 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizimpro 15 mg tabletki
dakomitynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizimpro 30 mg tabletki powlekane
dakomitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 30 mg dakomitynibu (w postaci dakomitynibu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1354/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Vizimpro 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizimpro 30 mg tabletki
dakomitynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizimpro 45 mg tabletki powlekane
dakomitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 45 mg dakomitynibu (w postaci dakomitynibu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1354/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Vizimpro 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizimpro 45 mg tabletki
dakomitynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vizimpro 15 mg tabletki powlekane
Vizimpro 30 mg tabletki powlekane
Vizimpro 45 mg tabletki powlekane
dakomitynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Vizimpro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vizimpro
3. Jak stosować Vizimpro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Vizimpro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Vizimpro i w jakim celu się go stosuje

Lek Vizimpro zawiera substancję czynną o nazwie dakomitynib, która należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kinaz białkowych (tyrozynowych) stosowanych w leczeniu nowotworów.

Lek Vizimpro jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z odmianą raka płuca zwaną niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Jeśli badanie wykazało, że w stwierdzonym nowotworze obecne są pewne zmiany (mutacje) w genie EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) i nowotwór ten rozprzestrzenił się do drugiego płuca lub innych narządów, jest wówczas prawdopodobne, że odpowie on na leczenie lekiem Vizimpro.

Lek Vizimpro może być stosowany jako lek pierwszego rzutu (czyli taki, od którego rozpoczyna się leczenie) u pacjentów, u których rak płuca rozprzestrzenił się do drugiego płuca lub innych narządów.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vizimpro

Kiedy nie przyjmować leku Vizimpro

- jeśli pacjent ma uczulenie na dakomitynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vizimpro należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na inne choroby płuc. Niektóre choroby płuc mogą się nasilić podczas stosowania leku Vizimpro, ponieważ może on wywoływać zapalenie płuc podczas leczenia. Objawy mogą być podobne do objawów raka płuca. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią nowe objawy lub nasilą się dotychczasowe objawy, w tym trudności w oddychaniu, duszność, kaszel z odkrztuszaniem plwociny (flegmy) lub bez odkrztuszania, albo gorączka.
- jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z leków wymienionych w punkcie *Vizimpro a inne leki*.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli w okresie przyjmowania tego leku u pacjenta:

- wystąpi biegunka. Ważne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego.
- pojawi się wysypka na skórze. Ważne jest wczesne rozpoczęcie leczenia wysypki skórnej.
- wystąpią objawy choroby wątroby, w tym: zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka), ciemne lub brązowe (koloru herbaty) zabarwienie moczu, jasne stolce.

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania leku Vizimpro u dzieci i młodzieży, w związku z tym nie wolno go podawać pacjentom w wieku poniżej 18 lat.

Vizimpro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Działanie niektórych leków może nasilić się, jeśli są one przyjmowane z lekiem Vizimpro. Do tych leków należą między innymi:

- prokainamid, stosowany w leczeniu arytmii serca
- pimozyd i tiorydazyna, stosowane w leczeniu schizofrenii i innych zaburzeń psychiatrycznych.

Leków tych nie należy przyjmować w okresie stosowania leku Vizimpro.

Wymienione poniżej leki mogą zmniejszać skuteczność leku Vizimpro:

- długo działające leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego, takie jak inhibitory pompy protonowej (leki stosowane w przypadku wrzodów, niestrawności i zgagi).

Nie należy ich przyjmować podczas stosowania leku Vizimpro. Zamiast nich można zażywać lek krótko działający, na przykład lek zobojętniający kwas żołądkowy lub lek blokujący receptory H₂. W przypadku przyjmowania leku blokującego receptory H₂ dawkę leku Vizimpro należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lekiem blokującym receptory H₂ albo 10 godzin po nim.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

W czasie stosowania leku Vizimpro pacjentka nie powinna zajść w ciążę, ponieważ lek ten może zaszkodzić dziecku. Pacjentki, u których istnieje możliwość zajścia w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w okresie przyjmowania tego leku oraz przez co najmniej 17 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli podczas przyjmowania tego leku pacjentka zajdzie w ciążę, powinna niezwłocznie porozmawiać o tym z lekarzem.

Karmienie piersią

W czasie przyjmowania tego leku nie należy karmić piersią, ponieważ nie wiadomo, czy może on zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów przyjmujących lek Vizimpro może występować zmęczenie i podrażnienie oczu. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie lub ma podrażnione oczy, powinien zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Vizimpro zawiera laktozę i sól

Lek ten zawiera laktozę (znajdującą się w mleku i produktach mlecznych). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Vizimpro

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka to 45 mg przyjmowane doustnie raz na dobę.
- Tabletkę należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody.
- Tabletkę można przyjmować niezależnie od posiłku.

Jeśli pacjent nie będzie dobrze tolerował leku, lekarz może zmniejszyć jego dawkę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vizimpro

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku Vizimpro należy natychmiast udać się do lekarza lub szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Vizimpro

W przypadku pominięcia dawki leku lub wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z planem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Vizimpro

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Vizimpro, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, powinien on natychmiast skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczne pilne wdrożenie leczenia:

- Zapalenie płuc (częste działanie niepożądane, które może wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
Trudności w oddychaniu, duszność, czasami z towarzyszącym kaszlem lub gorączką. Może to oznaczać, że u pacjenta wystąpiła choroba zapalna płuc zwana śródmiąższową chorobą płuc, która może doprowadzić do zgonu.
- Biegunka (bardzo częste działanie niepożądane, które może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)
Biegunka może spowodować odwodnienie organizmu (często), zmniejszenie stężenia potasu we krwi (bardzo często) i pogorszenie czynności nerek oraz może być śmiertelna.
Niezwłocznie po zauważeniu zwiększonej częstotliwości wypróżnień pacjent powinien

skontaktować się z lekarzem, pić duże ilości płynów i jak najszybciej rozpocząć leczenie przeciwbiegunkowe. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vizimpro pacjent powinien zaopatrzyć się w lek przeciwbiegunkowy.

- **Wysypka skórna (bardzo często)**

Ważne jest wczesne rozpoczęcie leczenia wysypki. Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy powiadomić o tym lekarza. Jeśli leczenie wysypki będzie nieskuteczne lub wysypka się nasili (na przykład wystąpi złuszczenie skóry lub pękanie skóry), należy natychmiast poinformować o tym lekarza, gdyż może on zdecydować o przerwaniu leczenia lekiem Vizimpro. Wysypka może się pojawić lub nasilić w obszarach ciała narażonych na działanie promieni słonecznych. Zaleca się stosowanie odzieży, która będzie chronić przed słońcem i kosmetyków z filtrem przeciwsłonecznym.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, powinien jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- stan zapalny jamy ustnej i warg
- problemy z paznokciami
- suchość skóry
- zmniejszenie apetytu
- suchość, zaczerwienienie lub swędzenie oczu
- zmniejszenie masy ciała
- wypadanie włosów
- swędzenie
- nieprawidłowe wyniki testów aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- nudności lub wymioty
- zaczerwienienie lub ból dłoni lub podeszw stóp
- uczucie zmęczenia
- osłabienie
- pękanie skóry.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zaburzenia odczuwania smaku
- łuszczenie się skóry
- stan zapalny oczu
- nadmierny porost włosów na ciele.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Vizimpro

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Lek może wywierać niekorzystny wpływ na środowisko. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie

używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Vizimpro

- Substancją czynną leku jest dakomitynib (w postaci dakomitynibu jednowodnego). Tabletki leku Vizimpro są dostępne w różnych mocach.
Tabletki leku Vizimpro 15 mg: każda tabletkę zawiera 15 mg dakomitynibu.
Tabletki leku Vizimpro 30 mg: każda tabletkę zawiera 30 mg dakomitynibu.
Tabletki leku Vizimpro 45 mg: każda tabletkę zawiera 45 mg dakomitynibu.
- Pozostałe składniki to:
rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian (patrz punkt 2, *Vizimpro zawiera laktozę i sól*)
otoczka tabletki: Opadry II Blue 85F30716 zawierający: alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E1203), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (E1521), indygotyna, lak aluminiowy (E132).

Jak wygląda Vizimpro i co zawiera opakowanie

- Lek Vizimpro 15 mg tabletkę powlekane dostarczany jest w postaci niebieskich, powlekanych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „DCB15” po drugiej.
- Lek Vizimpro 30 mg tabletkę powlekane dostarczany jest w postaci niebieskich, powlekanych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „DCB30” po drugiej.
- Lek Vizimpro 45 mg tabletkę powlekane dostarczany jest w postaci niebieskich, powlekanych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „DCB45” po drugiej.

Lek jest dostępny w blisterach w opakowaniach zawierających 30 tabletek powlekanych (tabletek).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
ПфайзерЛюксембург САРЛ, КлонБългария
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 Eestifiliaal
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

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
Icepharmahf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s
področjafarmacevtskedejavnosti, 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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.