

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vizimpro 15 mg comprimate filmate  
Vizimpro 30 mg comprimate filmate  
Vizimpro 45 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Vizimpro 15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dacomitinib monohidrat, echivalent la dacomitinib 15 mg.

### *Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 40 mg.

### Vizimpro 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dacomitinib monohidrat, echivalent la dacomitinib 30 mg.

### *Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 81 mg.

### Vizimpro 45 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dacomitinib monohidrat, echivalent la dacomitinib 45 mg.

### *Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 121 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

### Vizimpro 15 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund biconvex, de culoare albastră, 6,35 mm, inscripționat cu „Pfizer” pe o parte și cu „DCB15” pe cealaltă parte.

### Vizimpro 30 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund biconvex, de culoare albastră, 7,5 mm, inscripționat cu „Pfizer” pe o parte și cu „DCB30” pe cealaltă parte.

### Vizimpro 45 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund biconvex, de culoare albastră, 9,0 mm, inscripționat cu „Pfizer” pe o parte și cu „DCB45” pe cealaltă parte.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Vizimpro, în monoterapie, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat sau metastatic, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vizimpro trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Statusul mutațiilor EGFR trebuie stabilit anterior inițierii tratamentului cu dacomitinib (vezi pct. 4.4).

#### Doze

Doza recomandată de Vizimpro este de 45 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, până când apare progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Pacienții trebuie să fie încurajați să își administreze doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă pacientul varsă sau omite o doză, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar următoarea doză prescrisă trebuie administrată la ora obișnuită, în ziua următoare.

#### *Modificări ale dozei*

Pot fi necesare modificări ale dozei în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza de Vizimpro trebuie redusă după cum se descrie în Tabelul 1. Modificarea dozei și recomandările pentru gestionarea reacțiilor adverse specifice sunt furnizate în Tabelul 2 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

**Tabelul 1. Modificări recomandate ale dozei pentru reacțiile adverse la Vizimpro**

Nivelul dozei	Doză (o dată pe zi)
Doza inițială recomandată	45 mg
Prima reducere a dozei	30 mg
A doua reducere a dozei	15 mg

**Tabelul 2. Modificarea dozei și gestionarea reacțiilor adverse la Vizimpro**

Reacții adverse	Modificarea dozei
Boală pulmonară interstițială (BPI/pneumonită)	<ul style="list-style-type: none"><li>Se va opri administrarea dacomitinib în timpul evaluării diagnostice a BPI/pneumonitei.</li><li>Se va opri permanent administrarea dacomitinib dacă BPI/pneumonita este confirmată.</li></ul>
Diaree	<ul style="list-style-type: none"><li>Pentru diaree de Gradul 1, nu este necesară modificarea dozei. Se va începe tratamentul cu medicamente antidiareice (de exemplu loperamid) la prima declanșare a diareei. Se va încuraja un aport corespunzător de lichide pe cale orală în timpul diareei.</li><li>Pentru diaree de Gradul 2, dacă nu se ameliorează la Gradul <math>\leq 1</math> în interval de 24 de ore utilizând medicamente antidiareice (de exemplu loperamid) și un aport corespunzător de lichide pe cale orală, se va opri administrarea dacomitinib. După recuperarea la Gradul <math>\leq 1</math>, se va relua administrarea dacomitinib la același nivel al dozei sau se va lua în considerare reducerea cu 1 nivel al dozei.</li><li>Pentru diaree de Gradul <math>\geq 3</math>, se va opri administrarea dacomitinib. Se va trata cu medicamente antidiareice (de exemplu loperamid) și un</li></ul>

Reacții adverse	Modificarea dozei
	aport corespunzător de lichide pe cale orală sau lichide și electroliți administrate intravenos, în mod corespunzător. După recuperarea la Gradul $\leq 1$ , se va relua administrarea dacomitinib cu o reducere cu 1 nivel al dozei.
Reacții adverse cutanate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentru erupție cutanată tranzitorie sau afecțiuni cutanate eritematoase de Gradul 1 nu este necesară modificarea dozei. Se va începe tratamentul (de exemplu antibiotice, corticosteroizi de uz topic și emoliente).</li> <li>• Pentru afecțiuni cutanate exfoliative de Gradul 1 nu este necesară modificarea dozei. Se va începe tratamentul (de exemplu antibiotice pe cale orală și corticosteroizi de uz topic).</li> <li>• Pentru erupție cutanată tranzitorie, afecțiuni cutanate eritematoase sau exfoliative de Gradul 2 nu este necesară modificarea dozei. Se va începe tratamentul sau se va oferi tratament suplimentar (de exemplu antibiotice pe cale orală și corticosteroizi de uz topic).</li> <li>• Dacă erupția cutanată tranzitorie, afecțiunile cutanate eritematoase sau exfoliative de Gradul 2 persistă timp de 72 de ore în ciuda tratamentului, se va opri administrarea dacomitinib. După recuperarea la Gradul <math>\leq 1</math>, se va relua administrarea dacomitinib la același nivel al dozei sau se va lua în considerare reducerea cu 1 nivel al dozei.</li> <li>• Pentru erupție cutanată tranzitorie, afecțiuni cutanate eritematoase sau exfoliative de Grad <math>\geq 3</math>, se va opri administrarea dacomitinib. Se va începe sau continua tratamentul și/sau oferi tratament suplimentar (de exemplu antibiotice cu spectru larg pe cale orală sau intravenoasă și corticosteroizi de uz topic). După recuperarea la Gradul <math>\leq 1</math>, se va relua administrarea dacomitinib cu o reducere cu 1 nivel al dozei.</li> </ul>
Altele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentru toxicitate de Gradul 1 sau 2, nu este necesară modificarea dozei.</li> <li>• Pentru toxicitate de Gradul <math>\geq 3</math>, se va opri administrarea dacomitinib până când simptomele se remit la Gradul <math>\leq 2</math>. După recuperare, se va relua administrarea dacomitinib cu o reducere cu 1 nivel al dozei.</li> </ul>

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale atunci când se administrează Vizimpro la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) sau moderată (Clasa Child-Pugh B). Doza inițială de Vizimpro trebuie ajustată la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C). Doza poate fi crescută la 45 mg o dată pe zi în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală după cel puțin 4 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale atunci când se administrează Vizimpro la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei  $[CrCl] \geq 30$  ml/min). Sunt disponibile date limitate la pacienți cu insuficiență renală severă ( $CrCl < 30$  ml/min). Nu sunt disponibile date la pacienții care necesită hemodializă. Astfel, nu se pot face recomandări legate de dozare pentru niciuna dintre aceste două grupe de pacienți (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Vizimpro la pacienții vârstnici (vârsta  $\geq 65$  de ani) (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Vizimpro la copii și adolescenți (vârsta  $< 18$  ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Vizimpro se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu apă și pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Evaluarea statusului mutațiilor EGFR

Atunci când se evaluează statusul mutațiilor EGFR al unui pacient este important să se aleagă o metodologie bine validată și precisă pentru a evita determinări fals negative sau fals pozitive.

#### Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

A fost raportată BPI/pneumonita, care ar putea fi letală, la pacienți cărora li s-a administrat Vizimpro (vezi pct. 4.8). Nu au fost studiați pacienții cu BPI în antecedente.

Trebuie efectuată evaluarea atentă a tuturor pacienților cu declanșare acută sau agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare (de exemplu dispnee, tuse, febră), pentru a exclude BPI/pneumonita. Tratamentul cu dacomitinib trebuie oprit în timpul investigării acestor simptome. Dacă BPI/pneumonita este confirmată, administrarea dacomitinib trebuie oprită permanent și trebuie instituit tratament corespunzător dacă este necesar (vezi pct. 4.2).

#### Diaree

Diareea, inclusiv diareea severă, a fost raportată foarte frecvent în timpul tratamentului cu Vizimpro (vezi pct. 4.8). Diareea poate conduce la deshidratare cu sau fără insuficiență renală, care ar putea fi letală dacă nu este tratată în mod corespunzător.

Gestionarea proactivă a diareei trebuie să înceapă la primul semn de diaree, în special în timpul primelor 2 săptămâni de la începerea administrării dacomitinib, inclusiv hidratarea corespunzătoare combinată cu medicamente antidiareice și continuată până când scaunele moi încetează timp de 12 ore. Medicamente antidiareice (de exemplu loperamid) trebuie utilizate și, dacă este necesar, doza trebuie crescută până la cea mai mare doză aprobată. Pacienții pot necesita întreruperea dozelor și/sau reducerea dozelor în tratamentul cu dacomitinib. Pacienții trebuie să mențină o hidratare corespunzătoare pe cale orală, iar pacienții care se deshidratează pot necesita administrarea intravenoasă de lichide și electroliți (vezi pct. 4.2).

#### Reacții adverse cutanate

La pacienții tratați cu Vizimpro au fost raportate erupție cutanată tranzitorie, afecțiuni cutanate eritematoase și exfoliative (vezi pct. 4.8).

Pentru prevenirea pielii uscate, începeți tratamentul cu creme hidratante și, după dezvoltarea erupției cutanate tranzitorii, începeți tratamentul cu antibiotice de uz topic, emoliente și corticosteroizi de uz topic. Se va începe tratamentul cu antibiotice pe cale orală și corticosteroizi de uz topic la pacienții care dezvoltă afecțiuni cutanate exfoliative. Se va avea în vedere adăugarea de antibiotice cu spectru larg pe cale orală sau intravenoasă dacă oricare dintre aceste afecțiuni se agravează la o severitate mai mare sau egală de Gradul 2. Erupția cutanată tranzitorie și afecțiunile cutanate eritematoase și exfoliative pot apărea sau se pot agrava în zonele expuse la soare. Se vor sfătui pacienții să utilizeze îmbrăcăminte de protecție și cremă de protecție solară înainte de expunerea la soare. Pacienții pot necesita întreruperea dozelor și/sau reducerea dozelor în tratamentul cu dacomitinib (vezi pct. 4.2).

### Hepatotoxicitate și transaminaze crescute

Au fost raportate transaminaze crescute (alanin aminotransferaza crescută, aspartat aminotransferaza crescută, transaminaze crescute) în timpul tratamentului cu Vizimpro (vezi pct. 4.8). La pacienții cu NSCLC tratați cu dacomitinib 45 mg zilnic, au existat rapoartări izolate de hepatotoxicitate la 4 (1,6%) pacienți. În cadrul programului cu dacomitinib, insuficiența hepatică a dus la deces la 1 pacient. Prin urmare, se recomandă efectuarea periodică a testării funcției hepatice. La pacienții care dezvoltă creșteri severe ale transaminazelor în timpul administrării dacomitinib, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

### Medicamentele metabolizate de citocromul P450 (CYP)2D6

Vizimpro poate crește expunerea (sau scădea expunerea metaboliților activi) altor medicamente metabolizate de CYP2D6. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor metabolizate predominant de CYP2D6, cu excepția cazurilor în care aceste medicamente sunt considerate necesare (vezi pct. 4.5).

### Alte forme de interacțiune

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori de pompă de protoni (IPP) cu dacomitinib (vezi pct. 4.5).

### Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Administrarea concomitentă de dacomitinib cu medicamente care cresc pH-ul gastric

Solubilitatea apoasă a dacomitinib este dependentă de pH, pH-ul scăzut (acid) conducând la o solubilitate mai mare. Datele dintr-un studiu cu 24 de subiecți sănătoși au indicat faptul că administrarea concomitentă a unei doze unice de dacomitinib 45 mg cu IPP rabeprazol 40 mg o dată pe zi timp de 7 zile a scăzut  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-96h}$  (aria de sub curba concentrație-timp de la momentul 0 la 96 de ore) și  $ASC_{inf}$  ( $ASC$  de la momentul 0 la infinit) ( $n=14$ ) cu aproximativ 51%, 39% și respectiv 29%, atunci când a fost comparată cu administrarea doar a unei doze unice de dacomitinib 45 mg. Trebuie evitați IPP în timp ce se administrează tratament cu dacomitinib (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor din observațiile a 8 pacienți din studiul A7471001, nu a existat niciun efect aparent al administrării de antiacide locale asupra  $C_{max}$  și  $ASC_{inf}$  ale dacomitinib. Pe baza datelor cumulate de la pacienți, nu a existat niciun efect aparent al administrării de antagoniști de receptor histaminic 2 (H2) asupra concentrației minime din starea de echilibru a dacomitinib (rata mediei geometrice de 86% (IÎ 90%: 73; 101). Antiacidele locale și antagoniștii de receptor H2 pot fi utilizați dacă este nevoie. Dacomitinib trebuie administrat cu 2 ore înainte sau cu cel puțin 10 ore după ce se administrează antagoniști de receptor H2.

### Administrarea concomitentă de dacomitinib cu substraturi CYP2D6

Administrarea concomitentă a unei doze unice orale de dacomitinib 45 mg a crescut expunerea medie ( $ASC_{last}$  și  $C_{max}$ ) a dextrometofan, un substrat de cercetare al CYP2D6, cu 855% și respectiv 874%,

comparativ cu administrarea numai de dextrometorfan. Aceste rezultate sugerează că dacomitinib poate crește expunerea la alte medicamente (sau să scadă expunerea la metaboliții activi) metabolizați în principal de CYP2D6. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor metabolizate predominant de CYP2D6 (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea concomitentă a acestor medicamente este considerată necesară, trebuie să se urmeze recomandările de doze de pe etichetele respective, cu privire la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici de CYP2D6.

#### Efectele dacomitinib asupra transportorilor de medicamente

Pe baza datelor *in vitro*, dacomitinib poate avea potențialul de a inhiba activitatea glicoproteinei P (P-gp) (la nivelul tractului gastro-intestinal [GI]), a proteinei rezistente din cancerul mamar (BCRP) (sistemic și la nivelul tractului GI), și a transportorului cationic organic (OCT)1 la concentrații relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.2).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timp ce li se administrează Vizimpro. Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează acest medicament trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare în timpul tratamentului și pentru cel puțin 17 zile (5 timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare) după încheierea tratamentului.

#### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea dacomitinib la femeile gravide. Studiile la animale au arătat efecte toxice limitate asupra funcției de reproducere (creștere maternă în greutate mai redusă și consum mai scăzut de alimente la șobolani și iepuri și greutate corporală fetală mai scăzută și incidență mai mare a oaselor metatarsiene neosificate numai la șobolani) (vezi pct. 5.3). Pe baza mecanismului său de acțiune, dacomitinib poate provoca vătămare fetală atunci când este administrat unei femei gravide. Dacomitinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Pacientele cărora li se administrează dacomitinib în timpul sarcinii sau care rămân gravide în timp ce li se administrează dacomitinib trebuie să fie informate de riscul potențial pentru făt.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dacomitinib și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente se excretă în laptele uman și din cauza potențialului pentru reacții adverse grave la copii alăptați în urma expunerii la dacomitinib, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timp ce li se administrează acest medicament.

#### Fertilitatea

Nu fost efectuate studii de fertilitate cu dacomitinib. Studiile non-clinice de siguranță au arătat atrofie epitelială reversibilă la nivelul colului uterin și vaginului la șobolani (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Vizimpro are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă fatigabilitate sau reacții adverse oculare în timp ce li se administrează dacomitinib trebuie să aibă grijă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Durata mediană a tratamentului cu Vizimpro în cadrul seturilor de date cumulate a fost de 66,7 săptămâni.

Reacțiile adverse cele mai frecvente (> 20%) la pacienții cărora li s-a administrat dacomitinib au fost diaree (88,6%), erupție cutanată tranzitorie (79,2%), stomatită (71,8%), modificări ale unghiilor (65,5%), piele uscată (33,3%), inapetență (31,8%), conjunctivită (24,7%), scăderea greutateii (24,3%), alopecie (23,1%), prurit (22,4%), transaminaze crescute (22,0%) și greață (20,4%).

La 6,7% dintre pacienții tratați cu dacomitinib au fost raportate reacții adverse grave. Cele mai frecvente ( $\geq 1\%$ ) reacții adverse grave raportate la pacienții cărora li s-a administrat dacomitinib au fost diaree (2,0%), boală pulmonară interstițială (1,2%), erupție cutanată tranzitorie (1,2%) și inapetență (1,2%).

La 52,2% dintre pacienții tratați cu dacomitinib au fost raportate reacții adverse care au dus la reduceri ale dozei. Cele mai frecvente (> 5%) motive raportate pentru reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse la pacienții cărora li s-a administrat dacomitinib au fost erupție cutanată tranzitorie (32,2%), modificări ale unghiilor (16,5%) și diaree (7,5%).

La 6,7% dintre pacienții tratați cu dacomitinib au fost raportate reacții adverse care au dus la oprirea permanentă a tratamentului. Cele mai frecvente (> 0,5%) motive pentru oprirea permanentă a tratamentului din cauza reacțiilor adverse la pacienții cărora li s-a administrat dacomitinib au fost: erupție cutanată tranzitorie (2,4%), boală pulmonară interstițială (2,0%) și diaree (0,8%).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 3 sunt prezentate reacțiile adverse pentru Vizimpro. Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO). În cadrul fiecărei clasificări pe ASO, reacțiile adverse sunt ordonate după frecvență, cu cele mai frecvente reacții adverse întâi, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) sau rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.



**Tabelul 3. Reacții adverse raportate în studiile clinice cu dacomitinib (N=255)**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>
Tulburări metabolice și de nutriție	Inapetență Hipopotasemie <sup>a</sup>	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos		Disgeuzie
Tulburări oculare	Conjunctivită <sup>b</sup>	Cherită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Boală pulmonară interstițială* <sup>c</sup>
Tulburări gastro-intestinale	Diaree* Stomatită <sup>d</sup> Vărsături Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie <sup>e</sup> Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare Fisuri ale pielii Piele uscată <sup>f</sup> Prurit <sup>g</sup> Modificarea unghiilor <sup>h</sup> Alopecie	Exfolierea pielii <sup>i</sup> Hipertricoză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate Astenie	
Investigații diagnostice	Transaminaze crescute <sup>j</sup> Scadere în greutate	

Date bazate pe un total de 255 de pacienți cărora li s-a administrat Vizimpro 45 mg o dată pe zi ca doză inițială pentru tratamentul de prima linie al NSCLC cu mutații activatoare ale EGFR în cadrul studiilor clinice.

\*Au fost raportate evenimente letale.

<sup>a</sup>Hipopotasemie include următorii termeni preferați (TP): potasiul sangvin scăzut, hipopotasemie.

<sup>b</sup>Conjunctivită include următorii TP: blefarită, conjunctivită, xeroftalmie, conjunctivită non-infecțioasă.

<sup>c</sup>Boală pulmonară interstițială include următorii TP: boală pulmonară interstițială, pneumonită.

<sup>d</sup>Stomatită include următorii TP: ulcer aftos, cheilită, xerostomie, inflamația mucoasei, ulcerația bucală, durere orală, durere orofaringiană, stomatită.

<sup>e</sup>Erupție cutanată tranzitorie (menționată, de asemenea, ca erupție cutanată tranzitorie și afecțiuni cutanate eritematoase) include următorii TP: acnee, dermatită acneiformă, eritem, eritem multiform, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară.

<sup>f</sup>Piele uscată include următorii TP: piele uscată, xerodermie.

<sup>g</sup>Prurit include următorii TP: prurit, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă.

<sup>h</sup>Modificări ale unghiilor include următorii TP: unghii încarnate, sângerări ale patului unghial, inflamația patului unghial, decolorări unghiale, modificări unghiale, infecție unghială, toxicitate unghială, onicoclazie, onicoliză, onicomadeză, paronichie.

<sup>i</sup>Exfoliere cutanată (menționată de asemenea și ca afecțiune cutanată exfoliativă) include următorii TP: erupție cutanată tranzitorie exfoliativă, exfoliere cutanată.

<sup>j</sup>Transaminaze crescute includ următorii TP: alanin aminotransferaza crescută, aspartat aminotransferaza crescută, transaminaze crescute.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse foarte frecvente, care au apărut la cel puțin 10% dintre pacienți în studiul ARCHER 1050 sunt rezumate pe Grade conform Criteriilor comune de toxicitate ale Institutului Național de Cancer (NCI-CTC) în Tabelul 4.

**Tabelul 4. Reacții adverse foarte frecvente în Studiul de fază 3 ARCHER 1050 (N=451)**

Reacții adverse <sup>a</sup>	Dacomitinib (N=227)			Gefitinib (N=224)		
	Toate gradele %	Gradul 3 %	Gradul 4 %	Toate gradele %	Gradul 3 %	Gradul 4 %
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>						
Inapetență	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemie <sup>b</sup>	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Tulburări oculare</i>						
Conjunctivită <sup>c</sup>	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>						
Diaree <sup>d</sup>	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatită <sup>e</sup>	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Greață	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>						
Erupție cutanată tranzitorie <sup>f</sup>	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piele uscată <sup>g</sup>	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurit <sup>h</sup>	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Modificarea unghiilor <sup>i</sup>	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecie	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>						
Astenie	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Investigații diagnostice</i>						
Transaminaze crescute <sup>j</sup>	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Greutate scăzută	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

<sup>a</sup> Sunt incluse numai reacțiile adverse cu o incidență  $\geq 10\%$  în brațul cu dacomitinib.

<sup>b</sup> Hipopotasemie include următorii termeni preferați (TP): potasiul sangvin scăzut, hipopotasemie.

<sup>c</sup> Conjunctivită include următorii TP: blefarită, conjunctivită, xerofthalmic, conjunctivită non-infecțioasă.

<sup>d</sup> În brațul cu dacomitinib a fost raportat 1 eveniment letal.

<sup>e</sup> Stomatită include următorii TP: ulcer aftos, cheilită, xerostomie, inflamația mucoasei, ulcerația bucală, durere orală, durere orofaringiană, stomatită.

<sup>f</sup> Erupție cutanată tranzitorie include următorii TP: acnee, dermatită acneiformă, eritem, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară.

<sup>g</sup> Piele uscată include următorii TP: piele uscată, xerodermie.

<sup>h</sup> Prurit include următorii TP: prurit, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă.

<sup>i</sup> Modificări ale unghiilor include următorii TP: unghii încarnate, decolorări unghiale, modificări unghiale, infecție unghială, toxicitate unghială, onicoclazie, onicoliză, onicomadeză, paronichie.

<sup>j</sup> Transaminaze crescute includ următorii TP: alanin aminotransferaza crescută, aspartat aminotransferaza crescută, transaminaze crescute.

#### *Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită*

Reacțiile adverse de BPI/pneumonită au fost raportate la 2,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Vizimpro, iar reacțiile adverse de BPI/pneumonită de Grad  $\geq 3$  au fost raportate la 0,8% dintre pacienți, inclusiv un eveniment letal (0,4%) (vezi pct. 4.4).

La pacienții cărora li s-a administrat dacomitinib, timpul median până la primul episod de BPI/pneumonită de orice grad a fost de 16 săptămâni și timpul median până la cel mai grav episod de

BPI/pneumonită a fost de 16 săptămâni. Durata mediană a BPI/pneumonitei de orice grad și a celei de Grad  $\geq 3$  a fost de 13 săptămâni și respectiv 1,5 săptămâni (vezi pct. 4.4).

#### *Diaree*

Diareea a fost cea mai frecventă reacție adversă raportată la pacienții cărora li s-a administrat Vizimpro (88,6%) iar reacțiile averse de diaree de Gradul  $\geq 3$  au fost raportate la 9,4% dintre pacienți. Într-un studiu clinic, un pacient (0,4%) a decedat (vezi pct. 4.4).

La pacienții cărora li s-a administrat dacomitinib timpul median până la primul episod diareic de orice grad a fost de 1 săptămână și timpul median până la cel mai grav episod de diaree a fost de 2 săptămâni. Durata mediană a diareei de orice grad și a celei de Grad  $\geq 3$  a fost de 20 de săptămâni și respectiv 1 săptămână (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții adverse cutanate*

Reacțiile adverse erupție cutanată tranzitorie și afecțiuni cutanate eritematoase și exfoliative au fost raportate la 79,2% și respectiv 5,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat Vizimpro. Reacțiile adverse cutanate au fost de Gradul 1 până la 3. Reacțiile adverse erupție cutanată tranzitorie și afecțiuni cutanate eritematoase de Gradul 3 au fost cele mai frecvent raportate reacții adverse de Gradul 3 (25,5%). Afecțiunile cutanate exfoliative de Gradul 3 au fost raportate la 0,8% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

La pacienții cărora li s-a administrat dacomitinib timpul median până la primul episod de erupție cutanată tranzitorie și afecțiuni cutanate eritematoase de orice grad a fost de 2 săptămâni și timpul median până la cel mai grav episod de erupție cutanată tranzitorie și afecțiuni cutanate eritematoase a fost de 7 săptămâni. Durata mediană a erupției cutanate tranzitorii și a afecțiunilor cutanate eritematoase de orice grad și de Grad  $\geq 3$  a fost de 53 de săptămâni și respectiv de 2 săptămâni. Timpul median până la primul episod de afecțiuni cutanate exfoliative de orice grad a fost de 6 săptămâni și timpul median până la cel mai grav episod de afecțiuni cutanate exfoliative a fost de 6 săptămâni. Durata mediană a afecțiunilor cutanate exfoliative de orice grad și de Grad  $\geq 3$  a fost de 10 săptămâni și respectiv de aproximativ 2 săptămâni.

#### *Transaminaze crescute*

Au fost raportate transaminaze crescute (alanin aminotransferaza crescută, aspartat aminotransferaza crescută, transaminaze crescute) la 22,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat Vizimpro și au fost de Gradul 1 până la 3, cu majoritatea de Gradul 1 (18,4%) (vezi pct. 4.4).

La pacienții cărora li s-a administrat dacomitinib timpul median până la primul episod de transaminaze crescute de orice grad a fost de aproximativ 12 săptămâni și timpul median până la cel mai grav episod de transaminaze crescute a fost de 12 săptămâni. Durata mediană a transaminazelor crescute de orice grad și de Grad  $\geq 3$  a fost de 11 săptămâni și respectiv de 1 săptămână.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Reacțiile adverse observate la doze mai mari de 45 mg o dată pe zi au fost în principal gastro-intestinale, dermatologice și legate de constituție (de exemplu fatigabilitate, stare de rău și pierdere în greutate).

Nu există antidot cunoscut pentru dacomitinib. Tratamentul supradozajului cu dacomitinib trebuie să cuprindă tratament simptomatic și măsuri generale de susținere.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază; codul ATC: L01EB07

#### Mecanism de acțiune

Dacomitinib este un pan-inhibitor al receptorului uman pentru factorul de creștere epidermal (HER) (EGFR/HER1, HER2 și HER4), cu activitate împotriva EGFR mutant, având deleții ale exonului 19 sau substituția L858R la nivelul exonului 21. Dacomitinib se leagă selectiv și ireversibil de țintele sale din familia HER oferind astfel o inhibiție prelungită.

#### Eficacitate clinică

*Vizimpro în tratamentul de prima linie al pacienților cu NSCLC cu mutații activatoare ale EGFR (ARCHER 1050)*

Eficacitatea și siguranța Vizimpro au fost studiate într-un studiu de fază 3 (ARCHER 1050) efectuat la pacienți cu NSCLC local avansat, care nu au putut fi supuși unui tratament curativ chirurgical sau radioterapeutic, sau metastatic, care exprimă mutații activatoare ale EGFR, pentru a demonstra superioritatea dacomitinib față de gefitinib. În total, 452 de pacienți au fost randomizați 1:1 cu dacomitinib sau gefitinib, într-un studiu de fază 3 multicentric, multinațional, randomizat în regim deschis.

Tratamentul a fost administrat pe cale orală în mod continuu, zilnic, până la progresia bolii, instituirea unui nou tratament antineoplazic, toxicitate intolerabilă, retragerea consimțământului, deces sau decizia investigatorului dictată de complianța la protocol, oricare a survenit mai întâi. Factorii de stratificare la randomizare au fost rasa (japoneză față de chineză continentală, față de altele est asiatice, față de non-est asiatice, așa cum a fost declarată de către pacient) și statusul mutației EGFR (deleția exonului 19 versus mutația L858R la nivelul exonului 21). Statusul mutației EGFR a fost stabilit cu un kit de testare standardizat și disponibil comercial.

Criteriul principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), așa cum a fost stabilită de către evaluarea radiologică centrală independentă (IRC) în orb. Criteriile secundare cheie au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO), durata răspunsului (DR) și supraviețuirea globală (SG).

Caracteristicile demografice ale populației studiului au fost: 60% sex feminin, vârsta mediană la înrolare 62 de ani, cu 10,8% având vârsta  $\geq 75$  de ani. Treizeci de procente aveau la momentul inițial un status de performanță (SP) 0 conform Grupului estic de cooperare oncologică (ECOG) și 70% aveau SP ECOG 1; 59% aveau deleția exonului 19 și 41% au avut o mutație L858R la nivelul exonului 21. Rasa a fost 23% albă, 77% asiatică și < 1% neagră. Pacienții cu metastaze cerebrale sau boală leptomeningeală sau SP ECOG  $\geq 2$  au fost excluși din studiu.

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP, așa cum a fost determinată de IRC, pentru pacienții randomizați în brațul cu dacomitinib, comparativ cu cei randomizați în gefitinib, vezi Tabelul 5 și Figura 1. Analizele subgrupurilor de SFP conform evaluării IRC pe baza caracteristicilor de la momentul inițial au fost în concordanță cu cele de la analiza primară a SFP. În special, rată de risc (RR) pentru SFP conform evaluării IRC la pacienții asiatici și non-asiatici a fost de 0,509 (ÎI 95%: 0,391, 0,662) și respectiv 0,889 (ÎI 95%: 0,568, 1,391). La pacienții asiatici, SFP mediană a fost de 16,5 luni pentru brațul cu dacomitinib și 9,3 luni pentru brațul cu gefitinib. La pacienții non-asiatici, SFP medie a fost de 9,3 luni pentru brațul cu dacomitinib și 9,2 luni pentru brațul cu gefitinib.

Rezultatele SG din analiza finală (data limită de colectare a datelor: 17 februarie 2017), atunci când 48,7% dintre evenimente avuseseră loc, au arătat o RR de 0,760 (ÎI 95%: 0,582, 0,993) și un câștig de 7,3 luni al SG mediane (SG mediană: 34,1 luni [ÎI 95%: 29,5, 37,7] și 26,8 luni [ÎI 95%: 23,7, 32,1] în brațul cu dacomitinib și respectiv cu gefitinib). Cu toate acestea, în conformitate cu abordarea

ierarhică de testare, analiza a fost oprită cu testarea RRO, deoarece semnificația statistică nu a fost atinsă. Drept urmare, semnificația statistică a îmbunătățirii SG nu a putut să fie evaluată corespunzător.

**Tabelul 5. Rezultate de eficacitate din ARCHER 1050 la pacienți cu NSCLC netratat anterior cu mutații activatoare ale EGFR – populația IT\***

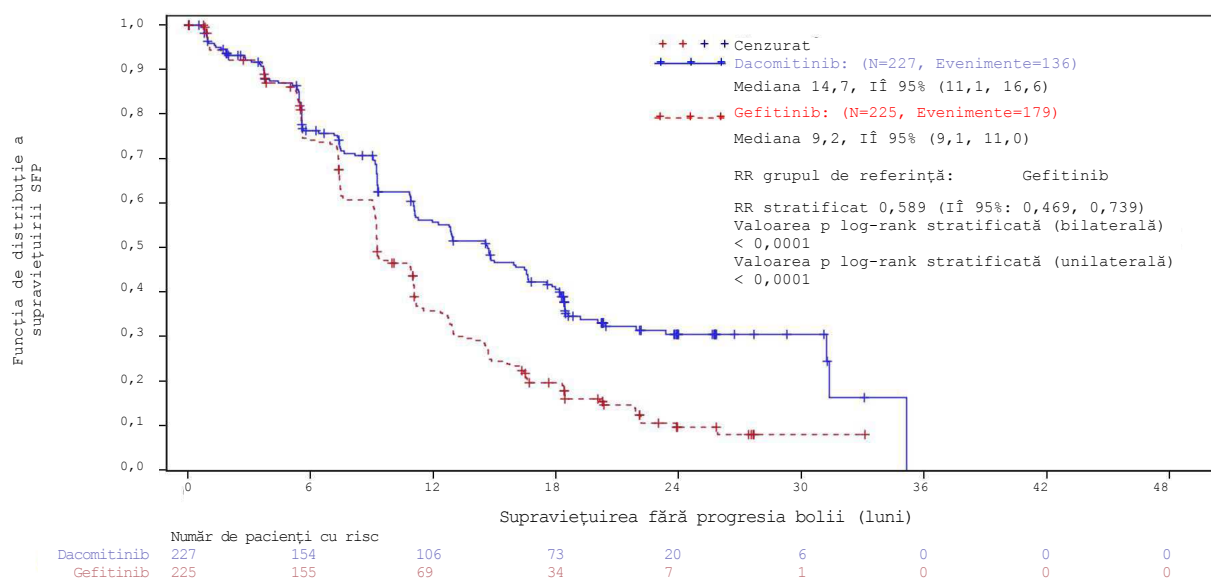
	<b>Dacomitinib N=227</b>	<b>Gefitinib N=225</b>
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii (conform IRC)</b>		
Număr de pacienți cu evenimente, n (%)	136 (59,9%)	179 (79,6%)
SFP mediană în luni (ÎÎ 95%)	14,7 (11,1, 16,6)	9,2 (9,1, 11,0)
RR (ÎÎ 95%) <sup>a</sup>	0,589 (0,469, 0,739)	
Valoarea p bilaterală <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Rata de răspuns obiectiv (conform IRC)</b>		
Rata de răspuns obiectiv % (ÎÎ 95%)	74,9% (68,7, 80,4)	71,6% (65,2, 77,4)
Valoarea p bilaterală <sup>c</sup>	0,3883	
<b>Durata răspunsului la pacienții care au răspuns (conform IRC)</b>		
Număr de pacienți care au răspuns conform evaluării IRC, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
DR mediană în luni (ÎÎ 95%)	14,8 (12,0, 17,4)	8,3 (7,4, 9,2)
RR (ÎÎ 95%) <sup>a</sup>	0,403 (0,307, 0,529)	
Valoarea p bilaterală <sup>b</sup>	< 0,0001	

\* Date bazate pe data limită de colectare a datelor 29 iulie 2016.

Abrevieri: ÎÎ=interval de încredere; EGFR=receptorul pentru factorul de creștere epidermal; RR=rata de risc; IRC=evaluare radiologică centrală independentă; IT=intenție de tratament; IWRS=sistemul de răspuns web interactiv; N/n=număr total; NSCLC=cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici; SFP=supraviețuire fără progresia bolii; DR=durata răspunsului.

- Din regresia Cox stratificată. Factorii de stratificare la randomizare, conform IWRS, au fost rasa (japoneză față de chineză continentală și altele est asiatice față de non-est asiatice) și statusul mutației EGFR (deleția exonului 19 față de mutația L858R la nivelul exonului 21).
- Pe baza testului log-rank stratificat. Factorii de stratificare la randomizare, conform IWRS, au fost rasa (japoneză față de chineză continentală și altele est asiatice față de non-est asiatice) și statusul mutației EGFR (deleția exonului 19 față de mutația L858R la nivelul exonului 21).
- Pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel stratificat. Factorii de stratificare la randomizare, conform IWRS, au fost rasa (japoneză față de chineză continentală și altele est asiatice față de non-est asiatice) și statusul mutației EGFR (deleția exonului 19 față de mutația L858R la nivelul exonului 21).

**Figura 1. Curba Kaplan-Meier pentru SFP conform evaluării IRC în studiul ARCHER 1050 – populația IT**



Abrevieri:  $\hat{I}$ =interval de încredere; RR=rata de risc; IRC=evaluare radiologică centrală independentă; IT=intenție de tratament; N=număr total; SFP=supraviețuire fără progresia bolii.

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dacomitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația NSCLC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea unei doze unice de 45 mg dacomitinib comprimate, biodisponibilitatea orală medie a dacomitinib este de 80% (variază de la 65% până la 100%) comparativ cu administrarea intravenoasă, cu  $C_{max}$  având loc la 5 până la 6 ore după administrarea orală. După administrarea dozei zilnice de 45 mg dacomitinib, starea de echilibru a fost atinsă în interval de 14 zile. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea până la un nivel semnificativ clinic. Dacomitinib este substrat al proteinelor de transport membranar P-gp și BCRP. Cu toate acestea, pe baza biodisponibilității orale de 80%, este puțin probabil ca aceste proteine de transport membranar să aibă vreun impact asupra absorbției dacomitinib.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă, dacomitinib este larg distribuit în organism cu un volum mediu de distribuție în starea de echilibru de 27 l/kg (pacient de 70 kg) [coeficient de variație (CV): 18%]. În plasmă, dacomitinib se leagă de albumină și de glicoproteina  $\alpha_1$ -acidă, iar fracția nelegată este de aproximativ 2% *in vitro* și *ex vivo* la voluntarii sănătoși.

### Metabolizare

La om, dacomitinib este supus oxidării și conjugării cu glutatone ca principale căi de metabolizare. După administrarea orală a unei doze unice de 45 mg [ $^{14}C$ ] dacomitinib, cel mai abundent metabolit circulant a fost O-desmetil dacomitinib. Acest metabolit a prezentat, *in vitro*, o activitate farmacologică similară cu cea a dacomitinib în testele biochimice *in vitro*. În materiile fecale,

dacomitinib, O-desmetil dacomitinib, un conjugat cu cisteină al dacomitinib, și un metabolit mono-oxigenat al dacomitinib au fost principalele componente legate de medicament. Studiile *in vitro* au indicat că CYP2D6 a fost principala izoenzimă CYP implicată în formarea de O-desmetil dacomitinib, în timp ce CYP3A4 a contribuit la formarea altor metaboliți minori ai oxidării. O-desmetil dacomitinib a reprezentat 16% din radioactivitatea plasmatică umană și este format în principal de către CYP2D6 și, într-o măsură mai mică, de CYP2C9. Inhibarea CYP2D6 s-a tradus aproximativ într-o reducere cu 90% a expunerii la metabolit și într-o creștere de aproximativ 37% a expunerii la dacomitinib.

#### Alte informații despre interacțiunile medicament-medicament

##### *Efectul dacomitinib și O-desmetil dacomitinib asupra enzimelor CYP*

*In vitro*, dacomitinib și metabolitul său O-desmetil dacomitinib au un potențial redus de a inhiba activitatea CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4/5 la concentrațiile relevante clinic. *In vitro*, dacomitinib are un potențial scăzut de a induce CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 la concentrațiile relevante clinic.

##### *Efectele dacomitinib asupra transportorilor de medicamente*

*In vitro*, dacomitinib are un potențial redus de a inhiba activitatea transportorilor de medicamente P-gp (sistemic), transportorilor anionici organici (OAT)1 și OAT3, OCT2, polipeptidului transportor al anionilor organici (OATP)1B1 și OATP1B3, dar poate inhiba activitatea P-gp (în tractul GI), BCRP (sistemic și la nivelul tractului GI) și OCT1 la concentrațiile relevante clinic.

##### *Efectul dacomitinib asupra enzimelor UGT*

*In vitro*, dacomitinib are un potențial scăzut de a inhiba uridin-difosfat glucuronoziltransferaza (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 și UGT2B15.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al dacomitinib variază de la 54 la 80 de ore. Dacomitinib a arătat un clearance de 20,0 l/h cu o variabilitate inter-individuală de 32% (CV%). La 6 subiecți sănătoși de sex masculin cărora li s-a administrat o doză orală unică de [<sup>14</sup>C] dacomitinib radiomarcant, o mediană de 82% din totalul radioactivității administrate a fost recuperată în 552 de ore; calea principală de excreție (79% din doză) a fost prin materiile fecale, cu 3% din doză recuperată din urină, din care < 1% din doza administrată a fost dacomitinib nemodificat.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstă, rasă, sex și greutate corporală*

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, vârsta pacientului, rasa (asiatică și non-asiatică), sexul și greutatea corporală nu au un efect clinic relevant asupra expunerii prevăzute la dacomitinib la starea de echilibru. Aproximativ 90% dintre pacienți incluși în această analiză au fost asiatici sau albi.

##### *Insuficiență hepatică*

Într-un studiu dedicat insuficienței hepatice, după administrarea unei doze unice pe cale orală de 30 mg Vizimpro, expunerea la dacomitinib ( $ASC_{inf}$  și  $C_{max}$ ) a fost nemodificată în insuficiența hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A; N=8) și a scăzut cu 15% și respectiv 20% în insuficiența hepatică moderată (Clasa Child-Pugh B; N=9) în comparație cu subiecți cu funcție hepatică normală (N=8). Într-un al doilea studiu dedicat insuficienței hepatice, după administrarea unei doze unice pe cale orală de 30 mg Vizimpro, expunerea la dacomitinib a fost nemodificată pentru  $ASC_{inf}$  și a crescut cu 31% pentru  $C_{max}$  la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C; N=8) în comparație cu subiecți cu funcție hepatică normală (N=8). În plus, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale utilizând date de la 1381 de pacienți, care a inclus 158 de pacienți cu insuficiență hepatică ușoară definită conform criteriilor Institutului Național de Cancer (NCI) [bilirubina totală  $\leq$  limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferaza (AST)  $>$  LSVN sau bilirubina totală  $>$  1,0 până la  $1,5 \times$  LSVN și orice AST; N=158], insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dacomitinib. Din numărul mic de pacienți din grupul cu

insuficiență hepatică moderată [bilirubina totală > 1,5 până la 3 × LSVN și orice AST; N=5], nu există dovezi pentru o modificare a farmacocineticii dacomitinib.

#### *Insuficiență renală*

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență renală. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, insuficiența renală ușoară ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ ; N=590) și moderată ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ; N=218) nu a modificat farmacocinetica dacomitinib, față de pacienții cu funcție renală normală ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ; N=567). Sunt disponibile date farmacocinetice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) (N=4). Nu a fost studiată farmacocinetica la pacienții care au nevoie de hemodializă.

#### *Corelația între expunere și răspuns*

Nu a putut să fie descrisă o legătură clară între expunerea la dacomitinib și eficacitatea sa în cadrul variațiilor de expunere studiate. A fost definită o legătură semnificativă expunere-siguranță pentru erupția cutanată tranzitorie/dermatita acneiformă, alte efecte toxice cutanate și diaree de Grad  $\geq 3$  și stomatita de Grad  $\geq 1$ .

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea după doze repetate

În studii privind toxicitatea după doze orale repetate pentru până la 6 luni la șobolani și 9 luni la câini, toxicitățile primare au fost identificate la nivelul pielii/părului (modificări dermice la șobolani și câini, atrofia/displazia foliculilor piloși la șobolani), rinichilor (necroză papilară adesea însoțită de degenerare tubulară, regenerare, dilatare și/sau atrofie și modificări ale markerilor urinari care indică leziuni renale la șobolani, eroziunea sau ulcerarea epitelului pelvin cu inflamație asociată fără modificări care să indice disfuncție renală la câini), ochilor (atrofie epitelială corneană la șobolani și câini, ulcere/eroziuni corneene cu conjunctivă(e) roșie(i)/umflată(e), conjunctivită, pleopa a treia ridicată, privire încrucișată crescută, ochi parțial închiși, lăcrimare și/sau scurgeri oculare la câini) și aparatului digestiv (enteropatie la șobolani și câini, eroziuni/ulcere ale gurii cu înroșirea mucoaselor la câini) și atrofia celulelor epiteliale ale altor organe la șobolani. În plus, numai la șobolani au fost observate necroza hepatocelulară cu creșteri ale transaminazelor și vacuolizare hepatocelulară. Aceste efecte au fost reversibile cu excepția foliculilor piloși și a modificărilor renale. Toate efectele au avut loc la o expunere sistemică sub cea de la om la doza recomandată de 45 mg o dată pe zi.

#### Genotoxicitate

Dacomitinib a fost testat utilizând o serie de analize de toxicologie genetică. Dacomitinib nu a fost mutagen într-un test bacterian de mutație inversă (Ames), și nici clastogen sau aneugen la testul *in vivo* al micronucleului măduvei osoase la șobolani masculi și femele. La concentrații citotoxice Dacomitinib a fost clastogen la testul *in vitro* pentru aberații cromozomiale ale limfocitelor umane. Dacomitinib nu este direct reactiv împotriva ADN, după cum este dovedit de răspunsul negativ la testul bacterian de mutație inversă și nu a indus lezarea cromozomială într-un test al micronucleului măduvei osoase la concentrații de până la aproximativ 60-70 de ori ASC sau  $C_{\text{max}}$  nelegată la doza recomandată la om. Astfel, nu este de așteptat ca dacomitinib să fie genotoxic la concentrații de expunere relevante clinic.

#### Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu dacomitinib.

#### Afectarea fertilității

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu dacomitinib. În studii de toxicitate cu doză repetată cu dacomitinib, au fost observate efecte asupra organelor de reproducere la șobolani femele cărora li s-a administrat de aproximativ 0,3 ori ASC nelegată în doza recomandată la om (timp de 6 luni), care au fost limitate la atrofia epitelială reversibilă a colului uterin și a vaginului. Nu a existat niciun efect



asupra organelor masculine de reproducere la șobolani masculi cărora li s-a administrat  $\leq 2$  mg/kg și zi timp de 6 luni (de aproximativ 1,1 ori ASC nelegată în doza recomandată la om) sau la câinii cărora li s-a administrat  $\leq 1$  mg/kg și zi timp de 9 luni (de aproximativ 0,3 ori ASC nelegată în doza recomandată la om).

#### Toxicitate asupra dezvoltării

În studii de dezvoltare embrio-fetală la șobolani și iepuri, animalelor gestante li s-au administrat doze orale de până la de aproximativ 2,4 ori și respectiv de 0,3 ori ASC nelegată în doza recomandată la om în timpul perioadei de organogeneză. Creșterea greutateii corporale și ingestia de alimente la mamă au fost mai scăzute la șobolani și iepuri. Doza toxică maternă a fost fetotoxică la șobolani, ducând la greutatea corporale fetale reduse și incidență mai mare a metatarsienelor neosificate.

#### Fototoxicitate

Un studiu de fototoxicitate cu dacomitinib la șobolani pigmentați nu a demonstrat potențial de fototoxicitate.

#### Evaluarea riscului de mediu

Studiile privind evaluarea riscului de mediu au arătat că dacomitinib are potențialul de a fi foarte persistent, bioacumulabil și toxic pentru mediu (vezi pct. 6.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Opadry II Albastru 85F30716 conținând:  
Alcool polivinilic – parțial hidrolizat (E1203)  
Talc (E553b)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (E1521)  
Indigo carmin lac de aluminiu (E132)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din aluminiu/aluminiu care conține 10 comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 30 comprimate filmate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Dacomitinib are potențialul de a fi o substanță foarte persistentă, bioacumulabilă și toxică (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 aprilie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vizimpro 15 mg comprimate filmate  
dacomitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține dacomitinib 15 mg (sub formă de dacomitinib monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina medicamentul neutilizat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1354/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vizimpro 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**FOLIE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vizimpro 15 mg comprimate  
dacomitinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vizimpro 30 mg comprimate filmate  
dacomitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține dacomitinib 30 mg (sub formă de dacomitinib monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina medicamentul neutilizat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1354/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vizimpro 30 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**FOLIE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vizimpro 30 mg comprimate  
dacomitinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vizimpro 45 mg comprimate filmate  
dacomitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține dacomitinib 45 mg (sub formă de dacomitinib monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina medicamentul neutilizat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1354/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vizimpro 45 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**FOLIE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vizimpro 45 mg comprimate  
dacomitinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospectul: Informații pentru pacient

**Vizimpro 15 mg comprimate filmate**  
**Vizimpro 30 mg comprimate filmate**  
**Vizimpro 45 mg comprimate filmate**  
dacomitinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vizimpro și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vizimpro
3. Cum să luați Vizimpro
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vizimpro
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Vizimpro și pentru ce se utilizează

Vizimpro conține substanța activă dacomitinib, care aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de protein-tirozin-kinază, utilizați pentru tratarea cancerului.

Vizimpro este utilizat pentru a trata adulții cu un tip de cancer de plămâni numit „cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici”. Dacă un test a indicat că tipul de cancer pe care îl aveți prezintă anumite modificări (mutații) ale unei gene numite „EGFR” (receptorul pentru factorul de creștere epidermal) și că acesta s-a răspândit în celălalt plămân sau în alte organe, acest tip de cancer este probabil să răspundă la tratamentul cu Vizimpro.

Vizimpro poate fi utilizat pentru dumneavoastră ca prim tratament odată ce cancerul pulmonar s-a răspândit în celălalt plămân sau în alte organe.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vizimpro

##### Nu luați Vizimpro

- dacă sunteți alergic la dacomitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Vizimpro, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați avut vreodată alte probleme cu plămâni. Unele probleme cu plămâni se pot agrava în timpul tratamentului cu Vizimpro, deoarece Vizimpro poate provoca inflamația plămânilor în timpul tratamentului. Simptomele pot fi similare cu cele de la cancerul pulmonar. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice simptome noi sau agravate, inclusiv dificultate la respirație, scurtare a respirației sau tuse cu sau fără flegmă (mucus) sau febră.
- dacă sunteți tratat cu oricare dintre medicamentele enumerate la pct. *Vizimpro împreună cu alte medicamente*.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu acest medicament:

- dacă dezvoltați diaree. Tratamentul imediat al diareei este important.
- dacă dezvoltați erupție trecătoare pe piele. Tratamentul precoce al erupției trecătoare pe piele este important.
- dacă prezentați orice simptome ale unei probleme cu ficatul, care pot include: îngălbenirea pielii dumneavoastră sau a părții albe a ochilor dumneavoastră (icter), urină închisă la culoare sau maro (de culoarea ceaiului), scaune de culoare deschisă (materii fecale decolorate).

### **Copii și adolescenți**

Vizimpro nu a fost studiat la copii sau adolescenți și nu trebuie administrat la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

### **Vizimpro împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, efectele unor medicamente pot crește atunci când sunt luate împreună cu Vizimpro. Acestea includ, printre altele:

- Procainamida, utilizată pentru a trata aritmiile inimii
- Pimozida și tioridazina, utilizate pentru a trata schizofrenia și psihoza

Nu trebuie să luați aceste medicamente în timpul tratamentului dumneavoastră cu Vizimpro.

Următoarele medicamente pot reduce efectele Vizimpro:

- Medicamente cu acțiune îndelungată pentru reducerea acidității din stomac, cum sunt inhibitorii de pompă de protoni (pentru ulcere, indigestie și arsuri la stomac).

Nu trebuie să luați aceste medicamente în timpul tratamentului dumneavoastră cu Vizimpro. Ca alternativă, puteți lua un medicament cu acțiune de scurtă durată, cum sunt medicamente antiacide sau un blocant de H2. Dacă luați medicamente blocante de H2, luați-vă doza de Vizimpro cu cel puțin 2 ore înainte sau 10 ore după ce ați luat medicamentul blocant de H2.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### Sarcina

Nu trebuie să rămâneți gravidă pe parcursul tratamentului cu Vizimpro, întrucât acest medicament poate dăuna fătului. Dacă există orice posibilitate să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și pentru cel puțin 17 zile după aceea. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră imediat.

#### Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament deoarece nu se cunoaște dacă acesta poate dăuna copilului dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

La pacienții la care se administrează Vizimpro pot apărea oboseală și iritație a ochilor. Dacă vă simțiți obosit sau dacă ochii dumneavoastră sunt iritați, fiți prudent când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

### **Vizimpro conține lactoză și sodiu**

Acest medicament conține lactoză (care se găsește în lapte sau produse lactate). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Vizimpro**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de 45 mg administrată pe cale orală în fiecare zi.
- Luați comprimatul la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatul întreg cu un pahar cu apă.
- Puteți lua comprimatul cu sau fără alimente.

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de medicament în funcție de cât de bine îl tolerați.

### **Dacă luați mai mult Vizimpro decât trebuie**

Dacă ați luat prea mult Vizimpro, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital.

### **Dacă uitați să luați Vizimpro**

Dacă omiteți o doză sau vărsați, luați următoarea doză așa cum este programat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

### **Dacă încetați să luați Vizimpro**

Nu încetați să luați Vizimpro decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să o faceți. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare din următoarele efecte adverse – ați putea avea nevoie de tratament medical de urgență:

- **Inflamația plămânilor** (frecventă, poate afecta până la 1 din 10 de persoane)  
Dificultate la respirație, scurtare a respirației, posibil cu tuse sau febră. Aceasta poate însemna că aveți o inflamație a plămânilor numită boală pulmonară interstițială și poate fi letală.
- **Diareea** (foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)  
Diareea poate conduce la pierderea de lichide (frecvent), potasiu sangvin scăzut (foarte frecvent) și agravarea funcției renale și poate fi letală. La primele semne de frecvență crescută a eliminărilor intestinale, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, beți multe lichide și începeți tratamentul antidiareic cât mai curând posibil. Trebuie să aveți un medicament antidiareic disponibil înainte de a începe să luați Vizimpro.

- Erupecie trecătoare pe piele (foarte frecventă)  
Tratarea precoce a erupției trecătoare pe piele este importantă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare o erupție trecătoare pe piele. Dacă tratamentul pentru erupția trecătoare pe piele nu funcționează sau erupția trecătoare pe piele se înrăutățește (de exemplu prezentați exfolierea sau crăparea pielii), trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră imediat, deoarece medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă tratamentul cu Vizimpro. Erupecia trecătoare pe piele poate apărea sau se poate agrava în zonele expuse la soare. Se recomandă protecția solară cu îmbrăcăminte de protecție și cremă de protecție solară.

Spuneți medicului dumneavoastră cât de curând posibil dacă observați oricare dintre celelalte reacții adverse ce urmează:

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):*

- Inflamație a gurii și buzelor
- Probleme ale unghiilor
- Piele uscată
- Pierderea apetitului alimentar
- Ochi uscați, roșii sau cu mâncărime
- Pierdere în greutate
- Căderea părului
- Mâncărime
- Valori anormale ale analizelor enzimelor ficatului
- Greață sau vărsături
- Palme sau tălpi înroșite sau dureroase
- Oboseală
- Slăbiciune
- Crăpături ale pielii

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):*

- Alterarea gustului
- Piele care se exfoliază
- Inflamația ochilor
- Creștere anormală a cantității de păr corporal

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Vizimpro**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediu. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Vizimpro

- Substanța activă este dacomitinib (sub formă de dacomitinib monohidrat). Vizimpro comprimate sunt disponibile în diferite concentrații.  
Vizimpro 15 mg comprimate: fiecare comprimat conține dacomitinib 15 mg  
Vizimpro 30 mg comprimate: fiecare comprimat conține dacomitinib 30 mg  
Vizimpro 45 mg comprimate: fiecare comprimat conține dacomitinib 45 mg
- Celelalte componente sunt:  
*Nucleul comprimatului:* lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu (vezi pct. 2 *Vizimpro conține lactoză și sodiu*).  
*Filmul comprimatului:* Opadry II Albastru 85F30716 conținând alcool polivinilic – parțial hidrolizat (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), Indigo carmin lac de aluminiu (E132).

### Cum arată Vizimpro și conținutul ambalajului

- Vizimpro 15 mg comprimate filmate sunt furnizate sub formă de comprimate filmate rotunde biconvexe, de culoare albastră, inscripționate cu „Pfizer” pe o parte și cu „DCB15” pe cealaltă parte.
- Vizimpro 30 mg comprimate filmate sunt furnizate sub formă de comprimate filmate rotunde biconvexe, de culoare albastră, inscripționate cu „Pfizer” pe o parte și cu „DCB30” pe cealaltă parte.
- Vizimpro 45 mg comprimate filmate sunt furnizate sub formă de comprimate filmate rotunde biconvexe, de culoare albastră, inscripționate cu „Pfizer” pe o parte și cu „DCB45” pe cealaltă parte.

Este disponibil în ambalaje cu blistere cu 30 de comprimate filmate (comprimate).

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς 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: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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 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

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru

Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>.