

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vizimpro 15 mg filmom obložene tablete
Vizimpro 30 mg filmom obložene tablete
Vizimpro 45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vizimpro 15 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži dakomitinib hidrat što odgovara 15 mg dakomitiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg laktoza hidrata.

Vizimpro 30 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži dakomitinib hidrat što odgovara 30 mg dakomitiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 81 mg laktoza hidrata.

Vizimpro 45 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži dakomitinib hidrat što odgovara 45 mg dakomitiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 121 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Vizimpro 15 mg filmom obložene tablete

Plava, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta veličine 6,35 mm s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani te „DCB15“ na drugoj strani.

Vizimpro 30 mg filmom obložene tablete

Plava, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta veličine 7,5 mm s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani te „DCB30“ na drugoj strani.

Vizimpro 45 mg filmom obložene tablete

Plava, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta veličine 9,0 mm s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani te „DCB45“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija lijekom Vizimpro indicirana je za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s aktivirajućim mutacijama receptora epidermalnog čimbenika rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Vizimpro treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u primjeni lijekova protiv raka.

Prije početka terapije dakomitinibom potrebno je utvrditi status mutacije EGFR-a (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Vizimpro iznosi 45 mg i uzima se peroralno jednom na dan do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Bolesnike treba potaknuti da uzimaju svoju dozu u približno isto vrijeme svaki dan. Ako bolesnik povraća ili propusti dozu, ne smije se uzeti dodatna doza, već je potrebno uzeti sljedeću propisanu dozu u uobičajeno vrijeme sljedeći dan.

Prilagodbe doze

Prilagodbe doze mogu biti potrebne ovisno o individualnoj sigurnosti i podnošljivosti. Ako je potrebno smanjenje doze, dozu lijeka Vizimpro treba smanjiti na način opisan u tablici 1. Smjernice za prilagodbu doze i liječenje kod pojave specifičnih nuspojava nalaze se u tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze lijeka Vizimpro zbog nuspojava

Razina doze	Doza (jednom na dan)
Preporučena početna doza	45 mg
Prvo smanjenje doze	30 mg
Drugo smanjenje doze	15 mg

Tablica 2. Prilagodba doze i liječenje nuspojava lijeka Vizimpro

Nuspojave	Prilagodba doze
Intersticijska plućna bolest (engl. <i>interstitial lung disease</i> , ILD) (ILD/pneumonitis)	- Potrebno je privremeno prekinuti primjenu dakomitiniba tijekom dijagnostičke procjene ILD-a/pneumonitisa. - Ako je potvrđen ILD/pneumonitis, potrebno je trajno prekinuti primjenu dakomitiniba.
Proljev	- U slučaju proljeva stupnja 1: nije potrebna prilagodba doze. Pri prvoj pojavi proljeva potrebno je započeti liječenje lijekovima protiv proljeva (npr. loperamidom). Potrebno je potaknuti odgovarajući peroralni unos tekućine tijekom trajanja proljeva. - U slučaju proljeva stupnja 2: potrebno je privremeno prekinuti primjenu dakomitiniba ako se stanje ne poboljša na stupanj ≤ 1 u roku od 24 sata tijekom primjene lijekova protiv proljeva (npr. loperamida) i uz odgovarajući peroralni unos tekućine. Nakon oporavka na stupanj ≤ 1 nastavite s primjenom iste razine doze dakomitiniba ili razmotrite smanjenje za jednu razinu doze. - U slučaju proljeva stupnja ≥ 3: privremeno prekinite primjenu dakomitiniba. Liječite proljev primjenom lijekova protiv proljeva (npr. loperamidom) i odgovarajućim peroralnim unosom tekućine ili, prema potrebi, intravenskom primjenom tekućina ili elektrolita. Nakon oporavka na stupanj ≤ 1 nastavite s primjenom dakomitiniba u dozi smanjenoj za jednu razinu.
Nuspojave povezane s kožom	U slučaju osipa ili eritematoznih stanja kože stupnja 1: nije potrebna prilagodba doze. Započnite s liječenjem kožnih poremećaja (npr. antibioticima, topikalnim steroidima i emolijensima).

Nuspojave	Prilagodba doze
	• U slučaju ekfolijativnih stanja kože stupnja 1: nije potrebna prilagodba doze. Započnite s liječenjem kožnih poremećaja (npr. peroralnim antibioticima i topikalnim steroidima). • U slučaju osipa, eritematoznih ili ekfolijativnih stanja kože stupnja 2: nije potrebna prilagodba doze. Započnite s liječenjem kožnih poremećaja ili omogućite dodatno liječenje (npr. peroralnim antibioticima i topikalnim steroidima). • Ako osip, eritematozna ili ekfolijativna stanja kože stupnja 2 traju 72 sata unatoč liječenju: privremeno prekinite primjenu dakomitiniba. Nakon oporavka na stupanj ≤ 1 nastavite s primjenom iste razine doze dakomitiniba ili razmotrite smanjenje za jednu razinu doze. • U slučaju osipa, eritematoznih ili ekfolijativnih stanja kože stupnja ≥ 3: privremeno prekinite primjenu dakomitiniba. Započnite ili nastavite s liječenjem kožnih poremećaja i/ili omogućite dodatno liječenje (npr. peroralnim ili intravenskim antibioticima širokog spektra i topikalnim steroidima). Nakon oporavka na stupanj ≤ 1 nastavite s primjenom dakomitiniba u dozi smanjenoj za jednu razinu.
Drugo	• U slučaju toksičnosti stupnja 1 ili 2: nije potrebna prilagodba doze. • U slučaju toksičnosti stupnja ≥ 3: privremeno prekinite primjenu dakomitiniba dok se simptomi ne povuku na stupanj ≤ 2. Nakon oporavka nastavite s primjenom dakomitiniba u dozi smanjenoj za jednu razinu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Prilikom primjene lijeka Vizimpro u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre početnu dozu nije potrebno prilagođavati. Potrebno je prilagoditi početnu dozu lijeka Vizimpro kako bi iznosila 30 mg primijenjenih jednom na dan u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre. Doza se može povećati na 45 mg primijenjenih jednom na dan, ovisno o sigurnosti i podnošljivosti u pojedinog bolesnika nakon najmanje 4 tjedna liječenja (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne prilagodbe početne doze kada se lijek Vizimpro primjenjuje u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $[CrCl] \geq 30$ ml/min). Podaci su ograničeni za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 30$ ml/min). Nisu dostupni podaci za bolesnike kojima je potrebna hemodijaliza. Stoga se ne može dati preporuka za doziranje za nijednu od navedenih populacija bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu lijeka Vizimpro kod starijih (≥ 65 godina) bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vizimpro u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina) nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Vizimpro je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati s vodom i mogu se uzeti uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena statusa mutacije EGFR-a

Prilikom procjenjivanja statusa mutacije EGFR-a u bolesnika, važno je odabrati dobro validiranu i jasnu metodologiju kako bi se izbjegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati.

Intersticijska plućna bolest (ILD)/pneumonitis

U bolesnika koji su primali lijek Vizimpro prijavljen je ILD/pneumonitis koji može dovesti do smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s anamnezom ILD-a nisu bili ispitivani.

Potrebno je pažljivo procijeniti sve bolesnike u kojih se pojavilo akutno ili neobjašnjivo pogoršanje plućnih simptoma (npr. dispneje, kašlja, vrućice) kako bi se isključio ILD/pneumonitis. Liječenje dakomitinibom treba privremeno prekinuti dok se ne provede ispitivanje ovih simptoma. Ako je potvrđen ILD/pneumonitis, potrebno je trajno prekinuti primjenu dakomitiniba i, prema potrebi, započeti s odgovarajućim liječenjem (vidjeti dio 4.2).

Proljev

Tijekom liječenja lijekom Vizimpro vrlo često je bio zabilježen proljev, uključujući teški proljev (vidjeti dio 4.8). Proljev može dovesti do dehidracije uz oštećenje bubrega ili bez njega, što može biti smrtonosno ako se ne liječi na odgovarajući način.

Treba započeti proaktivno liječenje proljeva pri pojavi prvog znaka proljeva, osobito tijekom prva 2 tjedna od početka liječenja dakomitinibom, te uključiti odgovarajuću hidraciju u kombinaciji s lijekovima protiv proljeva i nastaviti s liječenjem sve dok se ne postigne 12 sati bez pojave mekane stolice. Potrebno je primijeniti lijekove protiv proljeva (npr. loperamid) i, prema potrebi, povećavati njihovu dozu do najviše preporučene odobrene doze. Možda će biti potrebno bolesnicima prekinuti doziranje i/ili smanjiti dozu dakomitiniba. Bolesnici se moraju pridržavati odgovarajuće oralne hidracije, a bolesnicima koji dehidriraju možda će biti potrebna i intravenska primjena tekućina i elektrolita (vidjeti dio 4.2).

Nuspojave povezane s kožom

U bolesnika liječenih lijekom Vizimpro prijavljeni su osip, eritematozna i ekfolijativna stanja kože (vidjeti dio 4.8).

Za prevenciju suhe kože započnite liječenje sa sredstvima za hidrataciju kože, dok je u slučaju pojave osipa potrebno započeti liječenje topikalnim antibioticima, emolijensima i topikalnim steroidima. Započnite s primjenom peroralnih antibiotika i topikalnih steroida u bolesnika u kojih se pojave ekfolijativna stanja kože. Razmotrite uvođenje i peroralnih ili intravenskih antibiotika širokog spektra ako se bilo koje od navedenih stanja pogorša na stupanj veći ili jednak stupnju 2 prema težini. Osip, eritematozna i ekfolijativna stanja kože mogu se pojaviti ili pogoršati na mjestima na koži koja su izložena suncu. Savjetujte bolesnike da se prije izlaganja suncu zaštite odjećom i preparatima za zaštitu od sunca. Možda će biti potrebno prekinuti doziranje i/ili smanjiti dozu dakomitiniba u bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost i povišene transaminaze

Tijekom liječenja lijekom Vizimpro prijavljene su povišene transaminaze (povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišene transaminaze) (vidjeti dio 4.8). Prijavljeni su izolirani slučajevi hepatotoksičnosti u 4 (1,6 %) bolesnika koji boluju od NSCLC-a i

liječe se dakomitinibom u dozi od 45 mg na dan. Tijekom programa liječenja dakomitinibom u 1 bolesnika je zatajenje funkcije jetre završilo smrtnim ishodom. Stoga se preporučuju periodične pretrage funkcije jetre. Potrebno je prekinuti liječenje u bolesnika u kojih se jako poveća razina transaminaza tijekom primjene dakomitiniba (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450 (CYP)2D6

Lijek Vizimpro može povećati izloženost (ili smanjiti izloženost aktivnim metabolitima) drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2D6. Istodobnu primjenu lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem CYP2D6 potrebno je izbjegavati osim ako se primjena takvih lijekova smatra nužnom (vidjeti dio 4.5).

Drugi oblici interakcija

Treba izbjegavati istodobnu primjenu inhibitora protonske pumpe (IPP) s dakomitinibom (vidjeti dio 4.5).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena dakomitiniba s lijekovima koji povećavaju želučani pH

Topljivost dakomitiniba u vodi ovisi o pH vrijednostima na način da nizak (kisel) pH rezultira većom topljivosti. Podaci iz ispitivanja u 24 zdrava ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze dakomitiniba od 45 mg s IPP-om rabeprazolom od 40 mg primjenjenim jednom na dan tijekom 7 dana smanjila vrijednost C_{max} dakomitiniba za približno 51 %, vrijednost AUC_{0-96h} (područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme od 0 do 96 sati) za približno 39 % i AUC_{inf} (AUC od vremena 0 do beskonačnosti) 29 %, ($n=14$), u odnosu na jednokratnu dozu dakomitiniba od 45 mg kada je primjenjen sam. Primjena IPP-ova bi se trebala izbjegavati tijekom liječenja dakomitinibom (vidjeti dio 4.4).

Podaci dobiveni iz opažanja u 8 bolesnika iz ispitivanja A7471001 pokazuju da nema vidljivog učinka primjene lokalnih antacida na C_{max} i AUC_{inf} dakomitiniba. Na temelju objedinjenih podataka bolesnika, nije se pokazao vidljiv učinak antagonista histaminskih receptora tipa 2 (H_2) na najniže koncentracije dakomitiniba u stanju dinamičke ravnoteže (omjer srednje geometrijske vrijednosti od 86 % (90 % CI: 73; 101). Lokalni antacidi i antagonisti H_2 receptora mogu se primijeniti prema potrebi. Dakomitinib treba primijeniti 2 sata prije ili najmanje 10 sati nakon uzimanja antagonista H_2 receptora.

Istodobna primjena dakomitiniba i supstrata CYP2D6

Istodobna primjena jedne peroralne doze dakomitiniba od 45 mg povećala je prosječnu izloženost (AUC_{last} i C_{max}) deksstrometorfanu, supstratu enzima CYP2D6, 855 % odnosno 874 %, u usporedbi s primjenom deksstrometorfana samog. Ti rezultati ukazuju na to da dakomitinib može povećati izloženost drugim lijekovima (ili smanjiti izloženost aktivnim metabolitima) koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP2D6. Istodobnu primjenu lijekova koje se pretežno metaboliziraju putem CYP2D6 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4). Ako se istodobna primjena takvih lijekova smatra nužnom treba se pridržavati preporuka za doziranje vezanih uz istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP2D6, navedenim u njihovim informacijama o lijeku.

Učinak dakomitiniba na prijenosnike lijekova

Na temelju *in vitro* podataka dakomitinib može imati potencijal za inhibiciju aktivnosti P-glikoproteina (P-gp) (u gastrointestinalnom sustavu), proteina rezistencije na karcinom dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (sistemska i u gastrointestinalnom sustavu) i prijenosnika organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT)¹ pri klinički značajnim koncentracijama (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Potrebno je savjetovati žene reproduktivne dobi da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja lijekom Vizimpro. Žene reproduktivne dobi koje uzimaju ovaj lijek moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom terapije i tijekom barem 17 dana (5 poluvijekova) nakon završetka terapije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni dakomitiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su ograničene učinke na reproduktivnu toksičnost (manji dobitak na tjelesnoj težini u majke i manji unos hrane u štakora i kunića te niža tjelesna težina fetusa i veća incidencija neokoštalog metatarzusa samo u štakora) (vidjeti dio 5.3). Zbog svojih mehanizama djelovanja dakomitinib može izazvati oštećenja fetusa kada se daje trudnici. Dakomitinib se ne smije koristiti u trudnoći. Bolesnice koje uzimaju dakomitinib tijekom trudnoće ili koje zatrudne tijekom liječenja dakomitinibom treba obavijestiti o mogućoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dakomitinib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Majke treba savjetovati da ne doje dok uzimaju ovaj lijek jer se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko te zbog mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava u dojenčadi prilikom izlaganja dakomitinibu.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti nisu provedena s dakomitinibom. Neklinička ispitivanja sigurnosti pokazala su reverzibilnu epitelnu atrofiju u vratu maternice i rodnicu štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vizimpro malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete umor ili očne nuspojave za vrijeme liječenja dakomitinibom moraju biti oprezni kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Medijan trajanja liječenja lijekom Vizimpro u cjelokupnim objedinjenim podacima iznosio je 66,7 tjedana.

Najčešće (> 20 %) nuspojave u bolesnika koji su primali dakomitinib bile su proljev (88,6 %), osip (79,2 %), stomatitis (71,8 %), poremećaj noktiju (65,5 %), suha koža (33,3 %), smanjen apetit (31,8 %), konjunktivitis (24,7 %), smanjenje tjelesne težine (24,3 %), alopecija (23,1 %), pruritus (22,4 %), povišene transaminaze (22,0 %) i mučnina (20,4 %).

Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 6,7 % bolesnika liječenih dakomitinibom. Najčešće ($\geq 1\%$) zabilježene ozbiljne nuspojave u bolesnika koji su primali dakomitinib bile su proljev (2,0 %), intersticijska plućna bolest (1,2 %), osip (1,2 %) i smanjen apetit (1,2 %).

Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze zabilježene su u 52,2 % bolesnika liječenih dakomitinibom. Najčešće zabilježeni ($> 5\%$) razlozi za smanjenja doze zbog bilo koje od nuspojava u bolesnika koji su primali dakomitinib bili su osip (32,2 %), poremećaj noktiju (16,5 %) i proljev (7,5 %).

Nuspojave koje su dovele do trajnog prekida primjene zabilježene su u 6,7 % bolesnika liječenih dakomitinibom. Najčešći ($> 0,5\%$) razlozi za trajne prekide primjene povezani s nuspojavama u bolesnika koji su primali dakomitinib bili su osip (2,4 %), intersticijska plućna bolest (2,0 %) i proljev (0,8 %).

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 prikazuje nuspojave za lijek Vizimpro. Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake klasifikacije organskih sustava nuspojave su rangirane prema učestalosti tako da su najčešće reakcije prve po redu, uz primjenu sljedeće podjele: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima dakomitiniba (N=255)

Organski sustav	Vrlo često	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjen apetit Hipokalijemija ^a	Dehidracija
Poremećaji živčanog sustava		Disgeuzija
Poremećaji oka	Konjunktivitis ^b	Keratitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		Intersticijska plućna bolest ^{*c}
Poremećaji probavnog sustava	Proljev [*] Stomatitis ^d Povraćanje Mučnina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip ^e Sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije Kožne fisure Suha koža ^f Pruritus ^g Poremećaj noktiju ^h Alopecija	Eksfolijacija kože ⁱ Hipertrihoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor Astenija	
Pretrage	Povišene transaminaze ^j Smanjenje težine	

Temeljeno na objedinjenim podacima od 255 bolesnika koji su uzimali lijek Vizimpro 45 mg jednom na dan kao početnu dozu za prvu liniju liječenja NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u kliničkim ispitivanjima.

* Zabilježeni su događaji sa smrtnim ishodom.

^a Hipokalijemija uključuje sljedeće preporučene pojmove: smanjena razina kalija u krvi, hipokalijemija.

^b Konjunktivitis uključuje sljedeće preporučene pojmove: blefaritis, konjunktivitis, suho oko, neinfektivni konjunktivitis.

^c Intersticijska plućna bolest uključuje sljedeće preporučene pojmove: intersticijska plućna bolest, pneumonitis.

^d Stomatitis uključuje sljedeće preporučene pojmove: aftozni ulkus, heilitis, suha usta, upala sluznice, ulceracije usta, bol u ustima, orofaringealna bol, stomatitis.

^e Osip (poznat i pod nazivom osip i eritematozna stanja kože) uključuje sljedeće standardne pojmove: akne, akneiformni dermatitis, eritem, multiformni eritem, osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip.

^f Suha koža uključuje sljedeće preporučene pojmove: suha koža, kseroza.

^g Pruritus uključuje sljedeće preporučene pojmove: pruritus, pruritični osip.

^h Poremećaj noktiju uključuje sljedeće preporučene pojmove: urasli nokat, krvarenje iz ležišta nokta, upala ležišta nokta, promjena boje nokta, poremećaj noktiju, infekcija nokta, toksično oštećenje nokta, onihoklazija, oniholiza, onihomadeza, paronihija.

ⁱ Eksfolijacija kože (poznata i pod nazivom eksfolijativna stanja kože) uključuje sljedeće preporučene pojmove: eksfolijativni osip, eksfolijacija kože.

^j Povišene transaminaze uključuju sljedeće preporučene pojmove: povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišene transaminaze.

Opis odabranih nuspojava

Vrlo česte nuspojave u bolesnika, koje su se pojavile u najmanje 10 % bolesnika u ispitivanju ARCHER 1050, sažete su prema stupnjevima Zajedničkih kriterija toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC) u tablici 4.

Tablica 4. Vrlo česte nuspojave u ispitivanju ARCHER 1050 (N=451) faze 3

Nuspojave ^a	Dakomitinib (N=227)			Gefitinib (N=224)		
	Svi stupnjevi %	Stupanj 3 %	Stupanj 4 %	Svi stupnjevi %	Stupanj 3 %	Stupanj 4 %
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>						
Smanjen apetit	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipokalijemija ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Poremećaji oka</i>						
Konjunktivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>						
Proljev ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Mučnina	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>						
Osip ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Suha koža ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Pruritus ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Poremećaj noktiju ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecija	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>						
Astenija	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Pretrage</i>						
Povišene transaminaze ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Smanjenje težine	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Uključene su samo nuspojave s ≥ 10 % incidencije u skupini liječenoj dakomitinibom.

^b Hipokalijemija uključuje sljedeće preporučene pojmove: smanjena razina kalija u krvi, hipokalijemija.

^c Konjunktivitis uključuje sljedeće preporučene pojmove: blefaritis, konjunktivitis, suho oko, neinfektivni konjunktivitis.

^d U skupini liječenoj dakomitinibom zabilježen je 1 događaj sa smrtnim ishodom.

- ^e Stomatitis uključuje sljedeće preporučene pojmove: aftozni ulkus, heilitis, suha usta, upala sluznice, ulceracije usta, bol u ustima, orofaringealna bol, stomatitis.
- ^f Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove: akne, akneiformni dermatitis, eritem, osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip.
- ^g Suha koža uključuje sljedeće preporučene pojmove: suha koža, kseroza.
- ^h Pruritus uključuje sljedeće preporučene pojmove: pruritus, pruritični osip.
- ⁱ Poremećaj noktiju uključuje sljedeće preporučene pojmove: urasli nokat, promjena boje nokta, poremećaj noktiju, infekcija nokta, toksično oštećenje nokta, onihoklazija, oniholiza, onihomadeza, paronihija.
- ^j Povišene transaminaze uključuju sljedeće preporučene pojmove: povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišene transaminaze.

Intersticijska plućna bolest (ILD)/pneumonitis

Nuspojave ILD/pneumonitisa zabilježene su u 2,7 % bolesnika koji su primali lijek Vizimpro, dok su nuspojave ILD/pneumonitisa stupnja ≥ 3 zabilježene u 0,8 % bolesnika, uključujući događaj sa smrtnim ishodom (0,4 %) (vidjeti dio 4.4).

Medijan vremena do prve epizode bilo kojeg stupnja ILD-a/pneumonitisa iznosio je 16 tjedana, a medijan vremena do najgore epizode ILD-a/pneumonitisa iznosio je 16 tjedana u bolesnika koji su primali dakomitinib. Medijan trajanja ILD-a/pneumonitisa bilo kojeg stupnja i ILD-a/pneumonitisa stupnja ≥ 3 iznosio je 13 tjedana, odnosno 1,5 tjedana (vidjeti dio 4.4).

Proljev

Proljev je bio najčešće zabilježena nuspojava u bolesnika koji su primali lijek Vizimpro (88,6 %), a proljev stupnja ≥ 3 zabilježen je u 9,4 % bolesnika. U kliničkom ispitivanju je smrtni ishod prijavljen u jednog bolesnika (0,4 %) (vidjeti dio 4.4).

Medijan vremena do prve epizode bilo kojeg stupnja proljeva iznosio je 1 tjedan, a medijan vremena do najgore epizode proljeva iznosio je 2 tjedna u bolesnika koji su primali dakomitinib. Medijan trajanja proljeva bilo kojeg stupnja iznosio je 20 tjedana, odnosno 1 tjedan za proljev stupnja ≥ 3 (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave povezane s kožom

Osip, eritematozna i ekfolijativna stanja kože zabilježena su kao nuspojave u 79,2 %, odnosno 5,5 % bolesnika koji su primali lijek Vizimpro. Nuspojave povezane s kožom kretale su se u rasponu od stupnja 1 do stupnja 3. Osip i eritematozna stanja kože stupnja 3 bile su najčešće zabilježene nuspojave stupnja 3 (25,5 %). Ekfolijativna stanja kože stupnja 3 zabilježena su u 0,8 % bolesnika (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su primali dakomitinib, medijan vremena do prve epizode bilo kojeg stupnja osipa i eritematoznih stanja kože iznosio je približno 2 tjedna, a medijan vremena do najgore epizode osipa i eritematoznih stanja kože iznosio je 7 tjedana. Medijan trajanja osipa i eritematoznih stanja kože bilo kojeg stupnja iznosio je 53 tjedna, a kod osipa i eritematoznih stanja kože stupnja ≥ 3 iznosio je 2 tjedna. Medijan vremena do prve epizode bilo kojeg stupnja ekfolijativnih stanja kože iznosio je 6 tjedana, a medijan vremena do najgore epizode ekfolijativnih stanja kože iznosio je 6 tjedana. Medijan trajanja ekfolijativnih stanja kože bilo kojeg stupnja iznosio je 10 tjedana, a kod ekfolijativnih stanja kože stupnja ≥ 3 iznosio je približno 2 tjedna.

Povišene transaminaze

Povišene transaminaze (povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišene transaminaze) zabilježene su u 22,0 % bolesnika koji su primali lijek Vizimpro te su se kretala od stupnja 1 do stupnja 3, pri čemu je većina njih bila stupnja 1 (18,4 %) (vidjeti dio 4.4).

Medijan vremena do prve epizode bilo kojeg stupnja povećanja razina transaminaza iznosio je približno 12 tjedana, a medijan vremena do najgore epizode povećanja razina transaminaza iznosio je 12 tjedana u bolesnika koji su primali dakomitinib. Medijan trajanja povišenih transaminaza bilo kojeg stupnja iznosio je 11 tjedana, a kod stupnja ≥ 3 iznosio je 1 tjedan.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nuspojave opažene kod primjene doza većih od 45 mg jednom na dan bile su prvenstveno gastrointestinalne, dermatološke i konstitucijske (npr. umor, malaksalost i gubitak tjelesne težine).

Nije poznat antidot za dakomitinib. Liječenje predoziranja dakomitinibom treba se sastojati od simptomatskog liječenja i općih potpornih mjera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EB07

Mehanizam djelovanja

Dakomitinib je inhibitor pan-humanih receptora epidermalnog čimbenika rasta (HER) (EGFR/HER1, HER2 i HER4) koji djeluje na mutirani EGFR s delecijama u egzonu 19 ili supstitucijom L858R u egzonu 21. Dakomitinib se selektivno i nepovratno veže na svoja ciljna mjesta koja pripadaju HER obitelji i time omogućuje produljenu inhibiciju.

Klinička djelotvornost

Vizimpro u prvoj liniji liječenja bolesnika koji boluju od NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a (ARCHER 1050)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Vizimpro ispitivana je u ispitivanju (ARCHER 1050) faze 3 provedenom u bolesnika s lokalno uznapredovalim NSCLC-om, koji nije odgovorio na kurativni kirurški zahvat ili radioterapiju, ili u bolesnika s metastatskim NSCLC-om s aktivirajućim mutacijama EGFR-a, kako bi se pokazala superiornost dakomitiniba naspram gefitiniba. Ukupno je 452 bolesnika bilo randomizirano 1:1 u skupinu liječenu dakomitinibom ili skupinu liječenu gefitinibom u multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3.

Liječenje se kontinuirano primjenjivalo peroralno i to svakodnevno do progresije bolesti, uvođenja nove terapije protiv raka, nepodnošljive toksičnosti, povlačenja pristanka, smrti ili odluke ispitivača vođene protokolom, što god da se dogodi prvo. Čimbenici stratifikacije pri randomizaciji bili su: rasa (Japanci naspram Kineza iz unutrašnjosti te drugi istočni Azijati naspram Azijata iz drugih područja, kako se koji bolesnik izjasnio) i status mutacije EGFR-a (delecija u egzonu 19 naspram mutaciji L858R u egzonu 21). Status mutacije EGFR-a je bio utvrđen standardiziranim i komercijalno dostupnim testom.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) kako je utvrđeno zaslijepljenom neovisnom središnjom radiološkom procjenom (engl. *Independent Radiology Central*, IRC). Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Demografske karakteristike ukupne ispitivane populacije: 60 % su bile žene; srednja dob u vrijeme uključenja u ispitivanje bila je 62 godine te je 10,8 % ispitanika imalo ≥ 75 godina. U trideset posto ispitanika je početni funkcionalni status (engl. *performance status*, PS) prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) iznosio 0, dok je u 70 % njih

ECOG PS iznosio 1; 59 % je imalo deleciju u egzonu 19, a 41 % mutaciju L858R u egzonu 21. Što se tiče rase, bilo je 23 % pripadnika bijele rase, 77 % Azijata i < 1 % pripadnika crne rase. Bolesnici s metastazama na mozgu, leptomeningalnom bolešću ili ECOG PS-om koji je iznosio ≥ 2 bili su isključeni iz ispitivanja.

Statistički značajno poboljšanje PFS-a utvrđeno IRC-om dokazano je za bolesnike randomizirane u skupinu liječenu dakomitinibom u usporedbi s bolesnicima randomiziranim u skupinu liječenu gefitinibom, vidjeti tablicu 5 i sliku 1. Analize PFS-a u podskupina, prema procjeni IRC-a, na temelju početnih karakteristika, podudarale su se s rezultatima primarne analize PFS-a. Osobito su omjeri hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za PFS prema procjeni IRC-a u azijskih i neazijskih bolesnika iznosili 0,509 (95 % CI: 0,391; 0,662), odnosno 0,889 (95 % CI: 0,568; 1,391). U azijskih bolesnika je medijan PFS-a iznosio 16,5 mjeseci za skupinu liječenu dakomitinibom i 9,3 mjeseca za skupinu liječenu gefitinibom. U neazijskih bolesnika je medijan PFS-a iznosio 9,3 mjeseca za skupinu liječenu dakomitinibom i 9,2 mjeseca za skupinu liječenu gefitinibom.

Rezultati OS-a dobiveni konačnom analizom (na temelju podataka prikupljenih do 17. veljače 2017.), kada se pojavilo 48,7 % događaja, pokazali su HR od 0,760 (95 % CI: 0,582; 0,993) i produljenje medijana OS-a za 7,3 mjeseci (medijan OS-a: 34,1 mjesec [95 % CI: 29,5; 37,7] u skupini liječenoj dakomitinibom i 26,8 mjeseci [95 % CI: 23,7; 32,1] u skupini liječenoj gefitinibom). Međutim, prema hijerarhijskom pristupu u ispitivanju, analiza je zaustavljena s ispitivanjem ORR-a jer statistički značaj nije bio postignut. Stoga se statistički značaj poboljšanja OS-a nije mogao službeno procijeniti.

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje ARCHER 1050 u bolesnika s prethodno neliječenim NSCLC-om s aktivirajućim mutacijama EGFR-a – populacija predviđena za liječenje*

	Dakomitinib N=227	Gefitinib N=225
Preživljenje bez progresije bolesti (prema IRC-u)		
Broj bolesnika u kojih se pojavio događaj, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
Medijan PFS-a u mjesecima (95 % CI)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (95 % CI) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
p-vrijednost dvostranog testa ^b	< 0,0001	
Stopa objektivnog odgovora (prema IRC-u)		
Stopa objektivnog odgovora % (95 % CI)	74,9 % (68,7; 80,4)	71,6 % (65,2; 77,4)
p-vrijednost dvostranog testa ^c	0,3883	
Trajanje odgovora u bolesnika s odgovorom na terapiju (prema IRC-u)		
Broj bolesnika s odgovorom na terapiju prema procjeni IRC-a, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Medijan DoR-a u mjesecima (95 % CI)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (95 % CI) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
p-vrijednost dvostranog testa ^b	< 0,0001	

Na temelju podataka prikupljenih do 29. srpnja 2016.

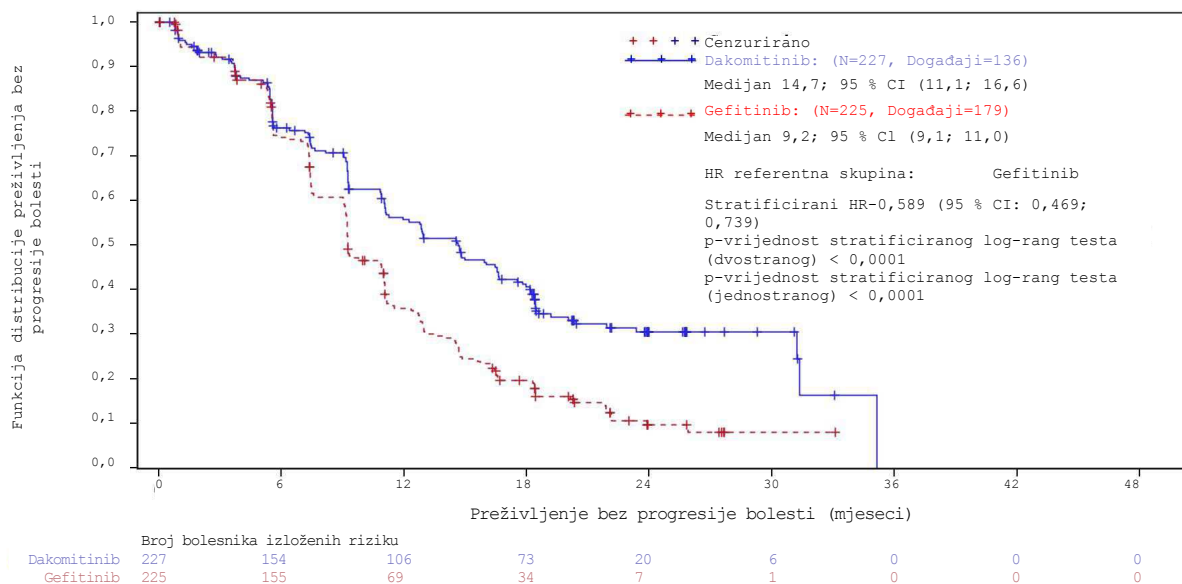
Kratice: CI=interval pouzdanosti; EGFR=receptor epidermalnog čimbenika rasta; HR=omjer hazarda; IRC=neovisna središnja radiološka procjena; ITT=populacija predviđena za liječenje; IWRS=interaktivni sustav mrežnog odgovora; N/n=ukupan broj; NSCLC=rak pluća nemalih stanica; PFS=preživljenje bez progresije bolesti; DoR=trajanje odgovora.

- Iz stratificiranog Coxovog regresijskog modela. Čimbenici stratifikacije bili su rasa (Japanci naspram Kineza iz unutrašnjosti te drugi istočni Azijati naspram Azijata iz drugih područja) i status mutacije EGFR-a (delecija u egzonu 19 naspram mutaciji L858R u egzonu 21) pri randomizaciji prema interaktivnom sustavu mrežnog odgovora.
- Na temelju stratificiranog log-rang testa. Čimbenici stratifikacije bili su rasa (Japanci naspram Kineza iz unutrašnjosti te drugi istočni Azijati naspram Azijata iz drugih područja) i status mutacije EGFR-a (delecija u

egzonu 19 naspram mutaciji L858R u egzonu 21) pri randomizaciji prema interaktivnom sustavu mrežnog odgovora.

- c. Na temelju stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszel testa. Čimbenici stratifikacije bili su rasa (Japanci naspram Kineza iz unutrašnjosti te drugi istočni Azijati naspram Azijata iz drugih područja) i status mutacije EGFR-a (delecija u egzonu 19 naspram mutaciji L858R u egzonu 21) pri randomizaciji prema interaktivnim sustavu mrežnog odgovora

Slika 1. Ispitivanje ARCHER 1050 - Kaplan-Meierova krivulja za PFS prema procjeni IRC-a – populacija predviđena za liječenje



Kratice: CI=interval pouzdanosti; HR=omjer hazarda; IRC=neovisna središnja radiološka procjena; ITT=populacija predviđena za liječenje; N=ukupan broj; PFS=preživljenje bez progresije bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dakomitiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indicaciju NSCLC-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene dakomitinib tableta u jednokratnoj dozi od 45 mg, srednja vrijednost peroralne bioraspoloživosti dakomitiniba iznosila je 80 % (raspon: 65% do 100%) u usporedbi s intravenskom primjenom, s C_{max} koji se pojavljuje 5 do 6 sati nakon peroralnog doziranja. Nakon primjene dnevne doze dakomitiniba od 45 mg, stanje dinamičke ravnoteže bilo je postignuto unutar 14 dana. Hrana ne mijenja bioraspoloživost u klinički značajnoj mjeri. Dakomitinib je supstrat za membranske proteine s funkcijom prijenosa, P-gp i BCRP. Međutim, na temelju peroralne bioraspoloživosti od 80 %, nije vjerojatno da će navedeni membranski proteini s funkcijom prijenosa imati utjecaj na apsorpciju dakomitiniba.

Distribucija

Dakomitinib se opsežno distribuira čitavim tijelom sa srednjim volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 27 l/kg (u bolesnika s tjelesnom težinom od 70 kg) [koeficijent varijacije (%): 18%] nakon intravenske primjene. U plazmi se dakomitinib veže na albumin i α_1 -kisel glikoprotein, a nevezana frakcija iznosi približno 2 % *in vitro* i *ex vivo* u zdravih dobrovoljaca.

Biotransformacija

U ljudi dakomitinib podliježe oksidaciji i konjugaciji s glutationom kao primarnim metaboličkim putevima. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 45 mg [^{14}C] dakomitiniba, najobilniji cirkulirajući metabolit bio je O-dezmetil dakomitinib. Metabolit je pokazao *in vitro* farmakološku aktivnost koja je bila slična aktivnosti dakomitiniba u *in vitro* biokemijskim testovima. U stolici su dakomitinib, O-dezmetil dakomitinib, dakomitinib u obliku konjugata s cisteinom i mono-oksigenirani metabolit dakomitiniba bile glavne komponente povezane s lijekom. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je CYP2D6 bio glavni CYP izoenzim uključen u stvaranje O-dezmetil dakomitiniba, dok je CYP3A4 pridonio stvaranju drugih manjih oksidativnih metabolita. O-dezmetil dakomitinib činio je 16 % radioaktivnosti u ljudske plazme te je uglavnom formiran putem CYP2D6 te u manjoj mjeri putem CYP2C9. Inhibicija CYP2D6 dovela je do približno 90 %-tnog smanjenja izloženosti metabolitu i približno 37 %-tnog povećanja izloženosti dakomitinibu.

Druge informacije o interakcijama između lijekova

Učinak dakomitiniba i O-dezmetil dakomitiniba na CYP enzime

In vitro dakomitinib i njegov metabolit O-dezmetil dakomitinib imaju mali potencijal za inhibiciju aktivnosti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4/5 pri klinički relevantnim koncentracijama. *In vitro* dakomitinib ima mali potencijal za indukciju CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 pri klinički relevantnim koncentracijama.

Učinak dakomitiniba na prijenosnike lijekova

In vitro dakomitinib ima mali potencijal za inhibiciju aktivnosti prijenosnika lijekova P-gp (sistemi), prijenosnika organskog aniona (OAT)1 i OAT3, OCT2, polipeptida koji prenosi organski anion (OATP)1B1 i OATP1B3, ali može inhibirati P-gp aktivnost (u gastrointestinalnom sustavu), BCRP-a (sistemi i u gastrointestinalnom sustavu) i OCT1 pri klinički relevantnim koncentracijama.

Učinak dakomitiniba na UGT enzime

In vitro dakomitinib ima mali potencijal za inhibiciju uridin-difosfat glukuronoziltransferaze (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 i UGT2B15.

Eliminacija

Poluvijek dakomitiniba u plazmi kreće se od 54 do 80 sati. Dakomitinib je pokazao klirens od 20,0 l/h s interindividualnom varijabilnošću od 32 % (koeficijent varijacije %). Kod 6 zdravih muških ispitanika koji su primili jednokratnu peroralnu dozu [^{14}C] radioaktivno označenog dakomitiniba, medijan od 82 % ukupne primijenjene radioaktivnosti pronađen je nakon 552 sata; stolica (79 % doze) je bila glavni put izlučivanja sa 3 % doze nađene u urinu, pri čemu je nepromijenjeni dakomitinib sačinjavao < 1 % primijenjene doze.

Posebne populacije

Dob, rasa, spol, tjelesna težina

Na temelju farmakokinetičke analize populacije, dob, rasa (azijska i neazijska rasa), spol i tjelesna težina bolesnika nemaju klinički relevantan učinak na predviđeno izlaganje dakomitinibu u stanju dinamičke ravnoteže. Približno 90 % bolesnika uključenih u ove analize bili su Azijati ili pripadnici bijele rase.

Oštećenje funkcije jetre

U posebnom ispitivanju oštećenja funkcije jetre se izloženost dakomitinibu (AUC_{inf} i C_{max}) nije promijenila nakon pojedinačne peroralne doze od 30 mg lijeka Vizimpro kod blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A; N=8) te se smanjila za 15 %, odnosno 20 % kod umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij B; N=9), u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre (N=8). U drugom posebnom ispitivanju oštećenja funkcije jetre se izloženost dakomitinibu nije promijenila za te se povećala za 31 % za C_{max} nakon pojedinačne peroralne doze od 30 mg lijeka Vizimpro u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C; N=8) u

usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre (N=8). Nadalje, na temelju populacijske farmakokinetičke analize korištenjem podataka dobivenih od 1381 bolesnika, među kojima je bilo 158 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre definiranim prema kriterijima Nacionalnog instituta za rak [ukupni bilirubin $\leq$ gornja granica normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i bilo koji AST; N=158], nađeno je da blago oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku dakomitiniba. Prilikom analize malog broja bolesnika u umjerenoj skupini [ukupni bilirubin $> 1,5$ to $3 \times$ GGN i bilo koji AST; N=5] nisu nađeni dokazi o promjeni u farmakokinetici dakomitiniba.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Na temelju farmakokinetičke analize populacije, blago (CrCl od 60 ml/min do manje od 90 ml/min; N=590) i umjereno (CrCl od 30 ml/min do manje od 60 ml/min; N=218) oštećenje funkcije bubrega nije izmijenilo farmakokinetiku dakomitiniba, u odnosu na ispitanike s normalnom (CrCl ≥ 90 ml/min; N=567) funkcijom bubrega. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) (N=4). Farmakokinetika nije ispitivana u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza.

Veze između izloženosti i odgovora

Iz ispitivanog raspona izloženosti ne može se definirati jasna veza između izloženosti dakomitinibu i djelotvornosti. Definirana je značajna veza između izloženosti i sigurnosti za osip/akneiformni dermatitis, druga toksična oštećenja kože i proljev stupnja ≥ 3 te stomatitis stupnja ≥ 1 .

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljene doze

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene peroralne doze u trajanju do 6 mjeseci u štakora i 9 mjeseci u pasa, primarne toksičnosti pronađene su u koži/dlaci (kožne promjene u štakora i pasa, atrofija/displazija folikula dlaka u štakora), bubregu (papilarna nekroza koja je često popraćena tubularnom degeneracijom, regeneracijom, proširenjem i/ili atrofijom i promjenama u urinarnim markerima koje ukazuju na oštećenje bubrega u štakora, erozija ili ulceracija epitela bubrežne nakapnice s povezanom upalom bez promjena koje ukazuju na bubrežnu disfunkciju u pasa), oku (atrofija epitela rožnice u štakora i pasa, ulkusi/erozije rožnice s crvenom/natečenom konjunktivom (konjunktivama), konjunktivitis, uzdignuta treća vjeđa, povećana škiljavost, djelomično zatvorene oči, suženje i/ili iscjedak iz oka u pasa) i probavnom sustavu (enteropatija u štakora i pasa, erozije/ulkusi usta s crvenilom sluznice u pasa) te je zabilježena atrofija epitelnih stanica ili drugih organa u štakora. Nadalje, samo je u štakora opažena hepatocelularna nekroza s povećanjima razina transaminaza i hepatocelularna vakuolizacija. Ti učinci su bili reverzibilni s iznimkom folikula dlaka i bubrežnih promjena. Svi učinci su se pojavili pri sistemskom izlaganju nižem od onog koje se javlja u ljudi pri preporučenoj dozi od 45 mg primijenjenoj svaki dan.

Genotoksičnost

Dakomitinib je ispitivan pomoću serije testova genotoksičnosti. Dakomitinib nije bio mutagen u Amesovom bakterijskom testu reverzne mutacije niti klastogen ni aneugeničan u *in vivo* mikronukleus testu koštane srži u mužjaka i ženki štakora. Dakomitinib je bio klastogen u *in vitro* testu aberacije kromosoma humanih limfocita pri citotoksičnim koncentracijama. Dakomitinib nije izravno reaktivan prema DNA što je dokazano negativnim odgovorom u bakterijskom testu reverzne mutacije i nije inducirao oštećenje kromosoma u mikronukleus testu koštane srži pri koncentracijama do približno 60-70 puta većim od AUC-a ili $C_{\max}$ nevezanog lijeka pri preporučenim dozama za ljude. Stoga se ne očekuje da dakomitinib bude genotoksičan pri klinički relevantnim koncentracijama izlaganja.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s dakomitinibom.

Smanjenje plodnosti

Ispitivanja plodnosti nisu provedena s dakomitinibom. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze s dakomitinibom opaženi su učinci na reproduktivne organe u ženki štakora pri koncentraciji nevezanog AUC-a koja je odgovarala približno 0,3-strukoj vrijednosti u ljudi pri preporučenoj dozi (tijekom 6 mjeseci) te su bili ograničeni na reverzibilnu epitelnu atrofiju u vratu maternice i rodnici. Nije bilo učinaka na reproduktivne organe mužjaka štakora koji su primali ≤ 2 mg/kg/dan tijekom 6 mjeseci (što približno odgovara 1,1-strukoj vrijednosti AUC-a nevezanog lijeka u ljudi pri preporučenoj dozi) ili u pasa koji su primali ≤ 1 mg/kg/dan tijekom 9 mjeseci (što odgovara približno 0,3-strukoj vrijednosti AUC-a nevezanog lijeka u ljudi pri preporučenoj dozi).

Razvojna toksičnost

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja u štakora i pasa, gravidne životinje su tijekom razdoblja organogeneze primale peroralne doze koje odgovaraju do približno 2,4-strukoj, odnosno 0,3-strukoj vrijednosti AUC-a nevezanog lijeka u ljudi pri preporučenoj dozi. Dobivanje na tjelesnoj težini i unos hrane bili su manji u gravidnih ženki štakora i kunića. Doza toksična za majku bila je fetotoksična u štakora što je dovelo do smanjene tjelesne težine fetusa i veće incidencije nekoštalog metatarzusa.

Fototoksičnost

Ispitivanje fototoksičnosti s dakomitinibom u pigmentiranih štakora nije pokazalo potencijal za fototoksičnost.

Procjena rizika za okoliš

Ispitivanja s procjenom rizika za okoliš pokazala su da dakomitinib ima potencijal biti vrlo perzistentan, bioakumulativan i toksičan za okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Film ovojnica

Opadry II blue 85F30716 sadrži:
poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran (E1203)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister koji sadrži 10 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 30 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Dakomitinib ima potencijal biti vrlo perzistentna, bioakumulativna i toksična tvar (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. travnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 07. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

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

Vizimpro 15 mg filmom obložene tablete
dakomitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg dakomitiniba (u obliku dakomitinib hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

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

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

EU/1/19/1354/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Vizimpro 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Vizimpro 15 mg tablete
dakomitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

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

Vizimpro 30 mg filmom obložene tablete
dakomitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 30 mg dakomitiniba (u obliku dakomitinib hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

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

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

EU/1/19/1354/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Vizimpro 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Vizimpro 30 mg tablete
dakomitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

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

Vizimpro 45 mg filmom obložene tablete
dakomitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 45 mg dakomitiniba (u obliku dakomitinib hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

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

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

EU/1/19/1354/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Vizimpro 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Vizimpro 45 mg tablete
dakomitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vizimpro 15 mg filmom obložene tablete
Vizimpro 30 mg filmom obložene tablete
Vizimpro 45 mg filmom obložene tablete
dakomitinib

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Vizimpro i za što se koristi

Vizimpro sadrži djelatnu tvar dakomitinib koja spada u skupinu lijekova koji se nazivaju „inhibitori protein-tirozin kinaze“ i primjenjuju se u liječenju raka.

Vizimpro se koristi za liječenje odraslih osoba s vrstom raka pluća poznatom pod nazivom „rak pluća nemalih stanica“. Ako je ispitivanje pokazalo da Vaš rak ima određene promjene (mutacije) u genu poznatom pod nazivom „EGFR“ (receptor epidermalnog čimbenika rasta) i da se proširio na drugo plućno krilo ili druge organe, vjerojatno je da će Vaš rak odgovoriti na liječenje lijekom Vizimpro.

Vizimpro se može koristiti kao Vaše prvo liječenje kada se rak pluća proširio na drugo plućno krilo ili druge organe.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Vizimpro

Nemojte uzimati lijek Vizimpro

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Vizimpro:

- ako ste ikad imali bilo kakve druge probleme s plućima. Neki problemi s plućima se mogu pogoršati tijekom liječenja lijekom Vizimpro, jer Vizimpro može prouzrokovati upalu pluća tijekom liječenja. Simptomi mogu biti slični simptomima raka pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate neki novi simptom ili ako se simptomi pogoršavaju, uključujući otežano disanje, nedostatak zraka, kašalj s (sluzavim) iskašljajem ili bez njega, ili vrućicu.
- Ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u dijelu *Drugi lijekovi i Vizimpro*.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom uzimanja ovog lijeka:

- dobijete proljev. Važno je odmah započeti s liječenjem proljeva.

- dobijete osip na koži. Važno je rano započeti s liječenjem osipa na koži.
- imate bilo koje simptome problema s jetrom koji mogu uključivati: žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), tamnu ili smeđu (boja čaja) boju mokraće, stolicu svijetle boje.

Djeca i adolescenti

Vizimpro nije ispitivan u djece ili adolescenata te se ne smije dati bolesnicima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Vizimpro

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

Posebice jer se učinci nekih lijekova mogu povećati ako se uzimaju zajedno s lijekom Vizimpro. Oni uključuju, između ostalih:

- prokainamid koji se koristi za liječenje srčanih aritmija (nepravilnih otkucaja srca),
- pimozid i tioridazin koji se koriste za liječenje shizofrenije i psihoze.

Ne smijete uzimati ove lijekove tijekom liječenja lijekom Vizimpro.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti djelovanje lijeka Vizimpro:

- lijekovi s produženim djelovanjem za smanjenje kiseline u želucu poput inhibitora protonske pumpe (za čireve, lošu probavu i žgaravicu).

Ne smijete uzimati ove lijekove tijekom liječenja lijekom Vizimpro. Kao zamjenu možete uzeti kratkodjelujući lijek poput antacida ili H2 blokator. Ako uzmete H2 blokator, uzmite svoju dozu lijeka Vizimpro najmanje 2 sata prije ili 10 sati nakon uzimanja H2 blokatora.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ne smijete zatrudnjeti tijekom liječenja lijekom Vizimpro jer ovaj lijek može naškoditi Vašem djetetu. Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 17 dana nakon završetka terapije. Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah obavijestite o tome svog liječnika .

Dojenje

Ne smijete dojit tijekom liječenja ovih lijekom jer nije poznato može li naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

U bolesnika koji uzimaju lijek Vizimpro može se pojaviti umor i nadražaj očiju. Ako osjećate umor ili su Vam nadražene oči, trebate biti oprezni kada upravljate vozilima ili strojevima.

Vizimpro sadrži laktozu i natrij

Ovaj lijek sadrži laktozu (koja se nalazi u mlijeku ili mliječnim proizvodima). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Vizimpro

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

- Preporučena doza je 45 mg koja se uzima svaki dan kroz usta.
- Uzimajte tabletu u otprilike isto vrijeme svaki dan.

- Progutajte cijelu tabletu s čašom vode.
- Možete uzeti tabletu s hranom ili bez nje.

Vaš liječnik može smanjiti dozu lijeka ovisno o tome kako ga podnosite.

Ako uzmete više lijeka Vizimpro nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka Vizimpro, odmah posjetite liječnika ili idite u bolnicu.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Vizimpro

Ako propustite dozu ili povraćate, nemojte uzeti dodatnu dozu već sljedeću dozu uzmite sutra prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Vizimpro

Nemojte prestati uzimati Vizimpro osim ako Vam to nije rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

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

Odmah obavijestite svog liječnika ako se u Vas pojave sljedeće nuspojave – možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć:

- upala pluća (često, može se javiti u do 1 na 10 osoba)
Otežano disanje, nedostatak zraka, vjerojatno s kašljem ili vrućicom. To može značiti da imate upalu pluća koja se naziva intersticijska plućna bolest i koja može biti smrtonosna.
- Proljev (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Proljev može uzrokovati gubitak tekućine (često), smanjenu razinu kalija u krvi (vrlo često) i pogoršanje funkcije bubrega te može biti smrtonosan. Na prve znakove povećane učestalosti stolice odmah obavijestite svog liječnika, pijte puno tekućine i što prije započnite terapiju protiv proljeva. Trebate imati dostupan lijek protiv proljeva prije nego započnete uzimati lijek Vizimpro.
- osip na koži (vrlo često)
Važno je da što ranije počnete liječiti osip. Obavijestite svog liječnika ako dobijete osip. Ako liječenje osipa nije uspješno ili ako se osip pogoršava (na primjer ako Vam se koža guli ili puca) morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika, jer on može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Vizimpro. Osip se može pojaviti ili pogoršati na dijelovima tijela koji su izloženi suncu. Preporučuje se prije izlaganja suncu zaštititi odjećom i preparatima za zaštitu od sunca.

Obavijestite svog liječnika što je prije moguće ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

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

- Upala usta i usana
- Problemi s noktima
- Suha koža
- Gubitak teka
- Suhe, crvene oči ili svrbež očiju
- Gubitak tjelesne težine
- Gubitak kose
- Svrbež
- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga jetrenih enzima
- Mučnina ili povraćanje
- Crveni ili bolni dlanovi ili tabani
- Umor

- Slabost
- Puknuća kože

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Promjena okusa
- Guljenje kože
- Upala očiju
- Abnormalan rast dlaka na tijelu

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Vizimpro

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vizimpro sadrži

- Djelatna tvar je dakomitinib (u obliku dakomitinib hidrata). Tablete lijeka Vizimpro dolaze u različitim jačinama.
Vizimpro 15 mg tableta: jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg dakomitiniba
Vizimpro 30 mg tableta: jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg dakomitiniba
Vizimpro 45 mg tableta: jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg dakomitiniba
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat (vidjeti dio 2 *Vizimpro sadrži laktozu i natrij*).
Film ovojnica: Opadry II Blue 85F30716 sadrži djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), Indigo carmine aluminium lake (E132).

Kako Vizimpro izgleda i sadržaj pakiranja

- Vizimpro 15 mg filmom obložene tablete dolaze kao plave, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani te „DCB15“ na drugoj strani.
- Vizimpro 30 mg filmom obložene tablete dolaze kao plave, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani te „DCB30“ na drugoj strani.
- Vizimpro 45 mg filmom obložene tablete dolaze kao plave, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani te „DCB45“ na drugoj strani.

Dostupan je u blister pakiranjima od 30 filmom obloženih tableta (tablete).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

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

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

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