

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vizimpro 15 mg filmdoboz
Vizimpro 30 mg filmdoboz
Vizimpro 45 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Vizimpro 15 mg filmdoboz

Filmdobozként 15 mg dakomitinibnek megfelelő dakomitinib-monohidrátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok

40 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

Vizimpro 30 mg filmdoboz

Filmdobozként 30 mg dakomitinibnek megfelelő dakomitinib-monohidrátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok

81 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

Vizimpro 45 mg filmdoboz

Filmdobozként 45 mg dakomitinibnek megfelelő dakomitinib-monohidrátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok

121 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (doboz).

Vizimpro 15 mg filmdoboz

Kék, 6,35 mm-es, kerek, bikonvex filmdoboz, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „DCB15” jelzéssel ellátva.

Vizimpro 30 mg filmdoboz

Kék, 7,5 mm-es, kerek, bikonvex filmdoboz, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „DCB30” jelzéssel ellátva.

Vizimpro 45 mg filmdoboz

Kék, 9,0 mm-es, kerek, bikonvex filmdoboz, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „DCB45” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vizimpro monoterápiaként alkalmazva lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, az epidermális növekedési faktor receptort (EGFR) aktiváló mutációkkal jellemezhető nem kisgyermek tüdőrákos (NSCLC) felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vizimpro-kezelést olyan orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie, aki gyakorlott a rákellenes gyógyszerek használatában.

A dakomitinib-kezelés megkezdése előtt meg kell határozni az EGFR-mutációs státuszt (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A Vizimpro ajánlott adagja naponta egyszer 45 mg szájon át alkalmazva a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig.

A beteget arra kell ösztönözni, hogy az adagot minden nap körülbelül ugyanabban az időben vegye be. Hányás esetén vagy ha a beteg elfelejtett egy adagot bevenni, nem kell további adagot bevennie, hanem a következő előírt adagot a következő napon, a szokásos időben vegye be.

Dózismódosítás

Dózismódosításra lehet szükség az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján. Ha dóziscsökkentés szükséges, akkor a Vizimpro adagját az 1. táblázat leírása szerint kell csökkenteni. A dózismódosításra és egyes mellékhatások kezelésére vonatkozó irányelvek a 2. táblázatban találhatók (lásd 4.4 és 4.8 pont).

1. táblázat. Javasolt dózismódosítások a Vizimpro mellékhatásai esetén

Dózisszint	Dózis (naponta egyszer)
Ajánlott kezdődózis	45 mg
Első dóziscsökkentés	30 mg
Második dóziscsökkentés	15 mg

2. táblázat. A Vizimpro dózisának módosítása és a mellékhatásainak kezelése

Mellékhatások	Dózismódosítás
Intersticiális tüdőbetegség (interstitial lung disease, [ILD]/pneumonitis)	- A dakomitinib-kezelést az ILD/pneumonitis diagnosztizálása idejére szüneteltetni kell. - A dakomitinib-kezelést véglegesen le kell állítani, ha beigazolódik az ILD/pneumonitis diagnózisa.
Hasmenés	1. fokozatú hasmenés esetén nincs szükség dózismódosításra. A hasmenés első megjelenésekor hasmenés elleni gyógyszeres kezelést (pl. loperamid) kell kezdeni. Javasolni kell a megfelelő folyadékivást hasmenés alatt. 2. fokozatú hasmenés esetén, ha az nem javul 24 órán belül ≤ 1. fokozatúra a hasmenés elleni gyógyszeres kezelés (pl. loperamid) és a megfelelő folyadékivás hatására, a dakomitinib-kezelést szüneteltetni kell. Ha ≤ 1. fokozatúra javul, a dakomitinib-kezelést folytatni kell azonos adagolással, illetve meg kell fontolni annak csökkentését 1 dózisszinttel. ≥ 3. fokozatú hasmenés esetén a dakomitinib-kezelést szüneteltetni kell. Hasmenés elleni gyógyszeres kezelést (pl. loperamid) kell alkalmazni megfelelő folyadékivás vagy intravénás folyadék- vagy elektrolitpótlás mellett, ahogy szükséges. Ha ≤ 1. fokozatúra javul, a dakomitinib-kezelést 1 dózisszinttel csökkentett adagolással kell folytatni.

Mellékhatások	Dózismódosítás
Nemkívánatos bőrreakciók	• 1. fokozatú kiütés, illetve erythemás bőrbetegségek esetén nincs szükség dózismódosításra. Kezelést kell kezdeni (pl. antibiotikumok, lokális szteroidok és bőrpuhítók). • 1. fokozatú exfoliatív bőrbetegségek esetén nincs szükség dózismódosításra. Kezelést kell kezdeni (pl. szájon át alkalmazott antibiotikumok és lokális szteroidok). • 2. fokozatú kiütés, illetve erythemás vagy exfoliatív bőrbetegségek esetén nincs szükség dózismódosításra. Kezelést kell kezdeni vagy kiegészítő kezelést kell alkalmazni (pl. szájon át alkalmazott antibiotikumok és lokális szteroidok). • Ha a 2. fokozatú kiütés, illetve erythemás vagy exfoliatív bőrbetegségek a kezelés ellenére 72 órán át fennállnak, a dakomitinib-kezelést szüneteltetni kell. Ha ≤ 1. fokozatúra javulnak, a dakomitinib-kezelést folytatni kell azonos adagolással, illetve meg kell fontolni annak csökkentését 1 dózisszinttel. • ≥ 3. fokozatú kiütés, illetve erythemás vagy exfoliatív bőrbetegségek esetén a dakomitinib-kezelést szüneteltetni kell. Kezelést kell kezdeni vagy azt folytatni, és/vagy kiegészítő kezelést kell alkalmazni (pl. széles spektrumú szájon át alkalmazott vagy intravénás antibiotikumok és lokális szteroidok). Ha ≤ 1. fokozatúra javulnak, a dakomitinib-kezelést 1 dózisszinttel csökkentett adagolással kell folytatni.
Egyéb	• 1. vagy 2. fokozatú toxicitás esetén nincs szükség dózismódosításra. • ≥ 3. fokozatú toxicitás esetén a dakomitinib-kezelést szüneteltetni kell, amíg a tünetek ≤ 2. fokozatúra nem javulnak. Javulás esetén a dakomitinib-kezelést 1 dózisszinttel csökkentett adagolással kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A Vizimpro enyhe (Child–Pugh A stádiumú) vagy mérsékelt (Child–Pugh B stádiumú) májkárosodás esetén történő alkalmazásakor nem szükséges a kezdődózis módosítása. Súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél a Vizimpro kezdődózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell módosítani. Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján a dózist legalább 4 hetes kezelést követően naponta egyszer 45 mg-ra lehet emelni (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a Vizimpro kezdődózisának módosítására enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance $[CrCl] \geq 30$ ml/perc). Korlátozott információ áll rendelkezésre a súlyos vesekárosodásban ($CrCl < 30$ ml/perc) szenvedő betegekre vonatkozóan. Nincsenek rendelkezésre álló adatok haemodialysist igénylő betegekre vonatkozóan. Ennek következtében nem tehető az adagolásra vonatkozó javaslat egyik betegpopuláció esetén sem (lásd 5.2 pont).

Idősek

Nincs szükség a Vizimpro kezdődózisának módosításra idős (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Vizimpro biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Vizimpro-t szájon át kell bevenni. A tablettákat vízzel kell lenyelni étkezéskor vagy attól függetlenül.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az EGFR-mutációs státusz felmérése

A beteg EGFR-mutációs státuszának felméréséhez a fals negatív és fals pozitív eredmények elkerülése érdekében fontos a jól validált és robusztus módszer kiválasztása.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis

A Vizimpro-kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak ILD-ről és pneumonitisről, amelyek halálosak lehetnek (lásd 4.8 pont). A kórtörténetben ILD-vel rendelkező betegeket nem vizsgálták.

A hirtelen kialakuló vagy megmagyarázhatatlan okból rosszabbodó, tüdőt érintő tüneteket (pl. dyspnoe, köhögés, láz) mutató betegeket gondosan ki kell vizsgálni az ILD/pneumonitis kizárása érdekében. A dakomitinib-kezelést ezen tünetek kivizsgálása alatt szüneteltetni kell. Ha igazolódik az ILD/pneumonitis diagnózisa, a dakomitinib-kezelést végleg le kell állítani, és ahogy szükséges, megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Hasmenés

A Vizimpro-kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak hasmenés, közöttük súlyos hasmenés előfordulásáról (lásd 4.8 pont). A hasmenés dehidratációt okozhat vesekárosodással vagy anélkül, amely megfelelő kezelés nélkül halálos lehet.

A hasmenés proaktív kezelését a hasmenés első jeleikor meg kell kezdeni, különösen a dakomitinib-kezelés első 2 hetében; ide tartozik a folyadékpótlás és a hasmenés elleni gyógyszerek alkalmazása, amit a laza széklet megszűnése után még 12 óráig kell alkalmazni. Hasmenés elleni gyógyszeres kezelést (pl. loperamid) kell alkalmazni, szükség esetén az engedélyezett legmagasabb dózisban. A dakomitinib-kezelésben részesülő betegeknél szükség lehet az adagolás megszakítására és/vagy dóziscsökkentésre. A betegeknél megfelelő folyadékpótlást kell alkalmazni szájon át, és a dehidratálódó betegeknél szükség lehet intravénás folyadék- és elektrolitpótlásra is (lásd 4.2 pont).

Nemkívánatos bőrreakciók

A Vizimpro-kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak kiütésről, illetve erythemás és exfoliatív bőrbetegségekről (lásd 4.8 pont).

A száraz bőr kialakulásának megelőzésére hidratáló krémet kell használni, és kiütés esetén lokális antibiotikum-, bőrpuhító és lokális szteroid-kezelést kell kezdeni. Exfoliatív bőrbetegségek kialakulása esetén a betegnél szájon át szedett antibiotikus és lokális szteroid-kezelést kell kezdeni. Fontolja meg széles spektrumú, szájon át adott vagy intravénás antibiotikum hozzáadását a kezeléshez, ha a betegségek legalább 2. súlyossági fokozatúvá rosszabbodnak. A napnak kitett bőrfelületeken, kiütés, illetve erythemás vagy exfoliatív bőrbetegségek alakulhatnak ki, illetve azok rosszabbodhatnak. Javasolni kell a betegeknél a testfelületet borító ruházat viselését és napvédő alkalmazását, mielőtt napra mennek. Szükség lehet a dakomitinib-kezelésben részesülő betegeknél az adagolás megszakítására vagy dóziscsökkentésre (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás és emelkedett transzamináz szintek

A transzaminázok szintjének emelkedését (a glutamát-piruvát aminotranszferáz [GPT], glutamát-oxalacetát aminotranszferáz [GOT] és transzaminázok szintjének emelkedését) jelentették Vizimpro-kezelés alatt (lásd 4.8 pont). A napi 45 mg dakomitinibbel kezelt NSCLC-s betegek között izolált hepatotoxicitások eseteket jelentettek 4 betegnél (1,6%). A dakomitinib vizsgálataiban a májelégtelenség 1 betegnél járt halálos kimenetellel. Ezért javasolt rendszeresen funkcionális májvizsgálatokat végezni. Azon betegeknél, akiknél súlyos mértékben megemelkedik a transzaminázok szintje a dakomitinib szedése alatt, a kezelést félbe kell szakítani (lásd 4.2 pont).

A citokróm P450 (CYP)2D6 enzim által metabolizált gyógyszerek

A Vizimpro növelheti a CYP2D6 által metabolizált egyéb gyógyszerek expozícióját (vagy csökkentheti az aktív metabolitok expozícióját). Azon gyógyszerek együttes adását, amelyeket elsősorban a CYP2D6 metabolizál, kerülni kell, kivéve, ha azt szükségesnek ítélik meg (lásd 4.5 pont).

Egyéb típusú kölcsönhatások

Kerülni kell a dakomitinib és a protonpumpagátlók (PPI) együttes alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Laktóz

A gyógyszer laktózt tartalmaz. Azok a betegek, akik ritka, örökletes betegségekben – galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási elégtelenségben – szenvednek, nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A dakomitinib együttes alkalmazása a gyomor pH-értékét növelő szerekkel

A dakomitinib vízdoldékonysága pH-függő, és az alacsonyabb pH (savasabb környezet) jobb oldékonyságot biztosít. Egy 24 egészséges alánnyal végzett vizsgálat adatai azt mutatták, hogy egyetlen, 45 mg-os dakomitinib-adag és naponta egyszeri 40 mg-os, 7 napig tartó (protonpumpagátló hatású) rabeprazol adása kb. 51%-kal csökkentette a dakomitinib $C_{\max}$ -értékét, és kb. 39%-kal és 29%-kal csökkentette az AUC_{0-96h} (koncentráció-idő görbe alatti terület 0 és 96 óra között) és AUC_{inf} (AUC 0 és végtelen között) ($n=14$) értékét ahhoz képest, amikor az egyetlen, 45 mg-os dakomitinib-adagot önmagában adták. A dakomitinib-kezelés alatt kerülni kell a protonpumpagátlók alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Az A7471001-es vizsgálat 8 betegének megfigyelt adatai alapján látszólag nem volt hatása a helyi antacid-kezelésnek a dakomitinib $C_{\max}$ és AUC_{inf} értékére. Összesített betegadatok alapján látszólag nem volt hatása a H₂- (hisztamin-2) receptor-antagonistáknak a dakomitinib egyensúlyi minimumkoncentrációjára (86%-os mértani középarány (90%-os konfidenciaintervallum [CI]: 73–101). Szükség esetén alkalmazhatók a lokális antacidok és a H₂-receptor-antagonisták. A dakomitinib alkalmazása előtt 2 órával vagy utána legalább 10 órával kell a H₂-receptor-antagonistákat alkalmazni.

A dakomitinib és CYP2D6-szubsztrátok együttes alkalmazása

Egyetlen 45 mg-os, szájon át alkalmazott dakomitinib-adag a dextrometorfán (egy vizsgálatokban alkalmazott CYP2D6-szubsztrát) átlagos expozícióját 855%-kal ($AUC_{utolsó}$), illetve 874%-kal ($C_{\max}$) növelte meg az önmagában alkalmazott dextrometorfánhoz képest. Ezen eredmények arra utalnak,

hogy a dakomitinib növelheti más gyógyszerek expozícióját (illetve csökkentheti az aktív metabolitjaik expozícióját), elsősorban azokat, amelyeket a CYP2D6 metabolizál. Azon gyógyszerek együttes adását, amelyeket elsősorban a CYP2D6 metabolizál, el kell kerülni. Amennyiben ezen gyógyszerek együttes alkalmazását szükségesnek ítélik, követni kell azok kísérőirataiban azon adagolási ajánlásokat, amelyek az erős CYP2D6-inhibitorok együttes adására vonatkoznak.

A dakomitinib hatása a gyógyszertranszporterekre

In vitro adatok alapján a dakomitinib klinikailag releváns koncentrációban alkalmazva P-glikoprotein- (P-gp) aktivitás-gátló (az emésztőrendszerben), mellrákrezisztencia-fehérje- (BCRP) gátló (szisztémásan és az emésztőrendszerben) és szerveskation-transzporter- (OCT1) gátló hatással rendelkezhet (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes korban lévő nőknek javasolni kell, hogy ne essenek teherbe a Vizimpro-kezelés alatt. A fogamzóképes korban lévő nőknek, akik ezt a gyógyszert kapják, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 17 napig (a felezési idő 5-szöröséig) a kezelés befejezését követően.

Terhesség

A dakomitinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények korlátozott reprodukzív toxicitásra utaló hatást mutatnak (alacsonyabb anyai testtömeg-növekedés és kevesebb étel fogyasztása patkányokban és nyulakban, valamint alacsonyabb magzati testtömeg és a nem csontosodott metatarsusok magasabb incidenciája csak patkányokban) (lásd 5.3 pont). A hatásmechanizmusa alapján a dakomitinib magzatkárosító hatású lehet, ha terhes nőknek adják. A dakomitinib nem alkalmazható terhesség alatt. A dakomitinibet terhesség alatt szedő, illetve a dakomitinib szedése alatt teherbe eső nőbetegeket tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt esetleges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dakomitinib és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Mivel számos gyógyszer kiválasztódik a humán anyatejbe, és mivel a szoptatott csecsemők dakomitinib-expozíciója súlyos mellékhatásokat okozhat, az anyáknak javasolni kell a szoptatás felfüggesztését a gyógyszer szedése alatt.

Termékenység

Nem végeztek a dakomitinibbel kapcsolatban termékenységi vizsgálatokat. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatok reverzibilis epithelatrophiát mutattak patkányok cervixén és vaginájában (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vizimpro kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A dakomitinib szedése során kimerültséget vagy a látással kapcsolatos mellékhatásokat tapasztaló betegeknek óvatosan kell eljárniuk gépjárművezetésekor és gépek kezelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az összesített adatkészletben a Vizimpro-kezelés medián időtartama 66,7 hét volt.

A dakomitinibet kapó betegeknél tapasztalt leggyakoribb (> 20%) mellékhatások a következők voltak: hasmenés (88,6%), kiütés (79,2%), stomatitis (71,8%), köröm-rendellenesség (65,5%), száraz bőr (33,3%), csökkent étvágy (31,8%), conjunctivitis (24,7%), testtömegcsökkenés (24,3%), alopecia (23,1%), pruritus (22,4%), megemelkedett transzaminázszintek (22,0%) és hányinger (20,4%).

A dakomitinibbel kezelt betegek 6,7%-ánál jelentettek súlyos mellékhatásokat. A dakomitinibet kapó betegeknél leggyakrabban ($\geq 1\%$) jelentett súlyos mellékhatások a következők voltak: hasmenés (2,0%), interstitialis tüdőbetegség (1,2%), kiütés (1,2%) és étvágycsökkenés (1,2%).

A dakomitinibbel kezelt betegek 52,2%-ánál jelentettek a mellékhatások miatti dóziscsökkentést. A dakomitinibet kapó betegeknél a dóziscsökkentés leggyakrabban (> 5%) jelentett mellékhatás miatti okai a következők voltak: kiütés (32,2%), köröm-rendellenesség (16,5%) és hasmenés (7,5%).

A dakomitinibbel kezelt betegek 6,7%-ánál jelentették a gyógyszer adásának mellékhatások miatti végleges leállítását. A dakomitinibet kapó betegeknél a gyógyszer adásának mellékhatások miatti végleges leállítását leggyakrabban (> 0,5%) az alábbiak okozták: kiütés (2,4%), interstitialis tüdőbetegség (2,0%) és hasmenés (0,8%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat a Vizimpro mellékhatásait mutatja be. A mellékhatások felsorolása szervrendszerosztályok szerint történik. A szervrendszerosztályokon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb mellékhatásokkal kezdve, az alábbi besorolást alkalmazva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$). Az egyes gyakorisági csoportokban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat. A dakomitinib klinikai vizsgálataiban jelentett mellékhatások (N = 255)

Szervrendszerosztály	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy Hypokalaemia ^a	Dehidráció
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Ízérzés zavara
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis ^b	Keratitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Interstitialis tüdőbetegség ^{*c}
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés [*] Stomatitis ^d Hányás Hányinger	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés ^e Palmaris-plantaris erythroderma szindróma Repedezett bőr Száraz bőr ^f Pruritus ^g Köröm-rendellenesség ^h Alopecia	Hámló bőr ⁱ Hypertrichosis

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség Asthenia	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett transzaminázszintek ^j Testtömegcsökkenés	

Az adatok 255 beteg összesített adatai, akik különböző klinikai vizsgálatokban 45 mg-os kezdődózisban Vimpro-t kaptak naponta egyszer az EGFR-aktiváló mutációkkal jellemezhető NSCLC első vonalbeli kezeléseként.

* Halálos eseményeket is jelentettek.

^a A hypokalaemia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések (Pts): csökkent káliumszint a vérben, hypokalaemia.

^b A conjunctivitis kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: blepharitis, conjunctivitis, száraz szem, nem fertőző conjunctivitis.

^c Az interstitialis tüdőbetegség kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis.

^d A stomatitis kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: aftás fekély, cheilitis, szájszárazság, nyálkahártya-gyulladás, szájfekély, fájdalom a szájban, oropharyngealis fájdalom, stomatitis.

^e A kiütés (egyéb hivatkozás: kiütés és erythemás bőrbetegségek) kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: acne, acneiform dermatitis, erythema, erythema multiforme, kiütés, erythemás kiütés, generalizált kiütés, maculosus kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés.

^f A száraz bőr kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: száraz bőr, xerosis.

^g A pruritus kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: pruritus, viszkető kiütés.

^h A köröm-rendellenesség kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: benőtt köröm, körömágyvérzés, körömágygyulladás, elszíneződött köröm, köröm-rendellenesség, körömggyulladás, a köröm toxikus károsodása, onychoclasia, onycholysis, onychomadesis, paronychia.

ⁱ A hámló bőr (egyéb hivatkozás: exfoliatív bőrbetegségek) kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: exfoliatív kiütés, hámló bőr.

^j Az emelkedett transzaminázszintek kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: emelkedett glutamát-piruvát aminotranszferáz szint, emelkedett glutamát-oxálacetát aminotranszferáz szint és emelkedett transzaminázszintek.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az ARCHER 1050 vizsgálatban a betegek legalább 10%-ánál előforduló nagyon gyakori mellékhatásokat a 4. táblázat foglalja össze a Nemzeti Rákkutató Intézet általános toxicitási kritériumainak (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) osztályozása szerint.

4. táblázat: A 3. fázisú ARCHER 1050 vizsgálatban (N = 451) előforduló nagyon gyakori mellékhatások

	Dakomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
Mellékhatások ^a	Minden fokozat %	3. fokozat %	4. fokozat %	Minden fokozat %	3. fokozat %	4. fokozat %
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>						
Csökkent étvágy	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hypokalaemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>						
Conjunctivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>						
Hasmenés ^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
Hányinger	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>						
Kiütés ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0

	Dakomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
Mellékhatások ^a	Minden fokozat %	3. fokozat %	4. fokozat %	Minden fokozat %	3. fokozat %	4. fokozat %
Palmaris-plantaris erythrodyssaesthesia szindróma	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Száraz bőr ^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
Köröm-rendellenesség ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>						
Asthenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>						
Emelkedett transzaminázszintek ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Testtömegcsökkenés	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a A dakomitinib-karnak csak a $\geq 10\%$ incidenciájú mellékhatásait tartalmazza.

^b A hypokalaemia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: csökkent káliumszint a vérben, hypokalaemia.

^c A conjunctivitis kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések (Pts): blepharitis, conjunctivitis, száraz szem, nem fertőző conjunctivitis.

^d A dakomitinib-karon 1 halálos eseményt jelentettek.

^e A stomatitis kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: aftás fekély, cheilitis, szájszárazság, nyálkahártya-gyulladás, szájfekély, fájdalom a szájban, oropharyngealis fájdalom, stomatitis.

^f A kiütés kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: acne, acneiform dermatitis, erythema, kiütés, erythemás kiütés, generalizált kiütés, maculosus kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés.

^g A száraz bőr kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: száraz bőr, xerosis.

^h A pruritus kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: pruritus, viszkető kiütés.

ⁱ A köröm-rendellenesség kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: benőtt köröm, elszíneződött köröm, köröm-rendellenesség, körömgulladás, a köröm toxikus károsodása, onychoclasia, onycholysis, onychomadesis, paronychia.

^j Az emelkedett transzaminázszintek kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: emelkedett glutamát-piruvát aminotranszferáz szint, emelkedett glutamát-oxalacetát aminotranszferáz szint és emelkedett transzaminázszintek.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis

ILD/pneumonitis mellékhatásokat jelentettek a Vizimpro-t kapó betegek 2,7%-ánál, és ≥ 3 . fokozatú ILD/pneumonitis mellékhatásokat jelentettek a 0,8%-nál, köztük egy halálos esetet is (0,4%) (lásd 4.4 pont).

Bármilyen fokozatú ILD/pneumonitis első epizódjáig eltelt medián idő 16 hét volt, és a legrosszabb ILD/pneumonitis-epizódig eltelt medián idő 16 hét volt a dakomitinibet kapó betegeknél. Bármilyen fokozatú ILD/pneumonitis medián időtartama 13 hét és a ≥ 3 . fokozatúé 1,5 hét volt (lásd 4.4 pont).

Hasmenés

A Vizimpro-t kapó betegeknél a hasmenés volt a leggyakrabban jelentett mellékhatás (88,6%), és ≥ 3 . fokozatú hasmenéses mellékhatásokat a betegek 9,4%-ánál jelentettek. Egy klinikai vizsgálatban egy betegnél (0,4%) halálos kimenetelt tapasztaltak (lásd 4.4 pont).

Bármilyen fokozatú hasmenés első epizódjáig eltelt medián idő 1 hét volt, és a legrosszabb hasmenéses epizódig eltelt medián idő 2 hét volt a dakomitinibet kapó betegeknél. Bármilyen fokozatú hasmenés medián időtartama 20 hét és a ≥ 3 . fokozatúé 1 hét volt (lásd 4.4 pont).

Nemkívánatos bőrreakciók

A Vizimpro-kezelésben részesülő betegek 79,2%-ánál számoltak be kiütésről, illetve 5,5%-ánál erythemás és exfoliatív bőrbetegségek mellékhatásáról. A nemkívánatos bőrreakciók 1–3. fokozatúak voltak. A 3. fokozatú kiütés és erythemás bőrbetegség mellékhatások voltak a leggyakrabban jelentett 3. súlyossági fokozatú mellékhatások (25,5%). 3. fokozatú exfoliatív bőrbetegségeket a betegek 0,8%-ánál jelentettek (lásd 4.4 pont).

Bármilyen fokozatú kiütés és erythemás bőrbetegség első epizódjáig eltelt medián idő körülbelül 2 hét volt, és a legrosszabb kiütés- és erythemás bőrbetegség-epizódig eltelt medián idő 7 hét volt a dakomitinibet kapó betegeknél. Bármilyen fokozatú kiütés és erythemás bőrbetegség medián időtartama 53 hét és a ≥ 3 . fokozatúé 2 hét volt. Bármilyen fokozatú exfoliatív bőrbetegségek első epizódjáig eltelt medián idő 6 hét volt, és a legrosszabb exfoliatív bőrbetegség-epizódig eltelt medián idő 6 hét volt. Bármilyen fokozatú exfoliatív bőrbetegségek medián időtartama 10 hét és a ≥ 3 . fokozatúé körülbelül 2 hét volt.

Emelkedett transzaminázszintek

A transzaminázok szintjének emelkedését (emelkedett glutamát-piruvát aminotranszferáz szint, emelkedett glutamát-oxálacetát aminotranszferáz szint és emelkedett transzaminázszintek) jelentették a Vizimpro-t kapó betegek 22,0%-ánál, és ezek 1–3. fokozatúak voltak, legtöbbjük 1. fokozatú (18,4%) (lásd 4.4 pont).

Bármilyen fokozatú transzaminázszint-emelkedés első epizódjáig eltelt medián idő körülbelül 12 hét volt, és a legrosszabb transzaminázszint-emelkedéses epizódig eltelt medián idő 12 hét volt a dakomitinibet kapó betegeknél. Bármilyen fokozatú transzaminázszint-emelkedés medián időtartama 11 hét volt, a ≥ 3 . fokozatúé 1 hét volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A naponta egyszer adott 45 mg-os adagnál nagyobb adagoknál megfigyelt mellékhatások elsősorban emésztőrendszeri, dermatológiai és általános tünetek (pl. kimerültség, rossz közérzet és testtömegcsökkenés) voltak.

A dakomitinibnek nincs ismert antidotuma. A dakomitinib-túlادagolást tüneti kezeléssel és általános támogató intézkedésekkel kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC kód: L01EB07

Hatásmechanizmus

A dakomitinib egy pánhumán epidermális növekedési faktor receptort (HER) (EGFR/HER1, HER2 és HER4) gátló szer, ami a 19-es exon delécióival vagy a 21-es exon L858R szubsztitúcióval rendelkező, mutáción átesett EGFR ellen hat. A dakomitinib szelektíven és irreverzibilisen kötődik a HER-fehérjecsald céltagjaihoz, így hosszan tartó gátló hatást fejt ki.

Klinikai hatásosság

Vizimpro az EGFR-aktiváló mutációval rendelkező NSCLC-s betegek első vonalbeli kezelésében (ARCHER 1050)

A Vizimpro hatásosságát és biztonságosságát egy 3. fázisú vizsgálatban (ARCHER 1050) vizsgálták, amelyet lokálisan előrehaladott, kuratív műtétre vagy sugárkezelésre nem reagáló vagy metasztatikus NSCLC-vel rendelkező olyan betegeknél végeztek, akik aktiváló EGFR-mutációkkal rendelkeztek; a cél a dakomitinib szuperioritásának bizonyítása volt a gefitinibbel szemben. Összesen 452 beteget randomizáltak 1:1 arányban dakomitinibre vagy gefitinibre egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, nyílt, 3. fázisú vizsgálatban.

A készítményt szájon át adták naponta, folyamatosan a betegség progressziójáig, új rákellenes kezelés indításáig, elviselhetetlen toxicitás megjelenéséig, a beleegyezés visszavonásáig, elhalálozásig vagy a protokollnak való megfelelésen alapuló vizsgálói döntésig, amelyik leghamarabb bekövetkezett. A rétegzési tényezők a randomizáláskor a rassz (japán, kontinentális kínai, egyéb kelet-ázsiai vagy nem kelet-ázsiai, a beteg bevallása alapján) és az EGFR-mutációs státusz (a 19-es exon delécioja vagy a 21-es exon L858R mutációja) voltak. Az EGFR-mutációs státuszt standardizált, kereskedelmi forgalomban kapható tesztkészlettel határozták meg.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt (progression-free survival, PFS) a független radiológiai központ (Independent Radiology Central, IRC) vak módon végzett értékelése alapján. A legfontosabb másodlagos végpontok közé tartozott az objektív válaszarány (objective response rate, ORR), a válasz időtartama (duration of response, DoR) és a teljes túlélés (overall survival, OS).

A teljes vizsgálati populáció demográfiai jellemzői a következők voltak: 60% nő, 62 év medián életkor a bevonáskor és 10,8% ≥ 75 év feletti beteg. Harminc százaléknál a kiindulási Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítményszám (performance status, PS) 0 és 70%-nál 1 volt; 59% rendelkezett 19-es exon delécioval és 41% rendelkezett a 21-es exon L858R mutációjával. A rasszokat tekintve 23% volt fehér, 77% ázsiai és $< 1\%$ fekete. Az agyi metasztázissal, leptomeningealis betegséggel vagy ≥ 2 -es ECOG PS-értékkel rendelkező betegeket kizárták a vizsgálatból.

A dakomitinibre randomizált betegeknél az IRC által meghatározott PFS statisztikailag szignifikáns javulását tapasztalták a gefitinibre randomizált betegekhez képest, lásd 5. táblázat és 1. ábra. Az IRC áttekintése szerinti PFS és a kiindulási jellemzők szerinti OS alcsoportelemzése is konzisztensek voltak az elsődleges elemzés PFS- és OS-eredményeivel. Konkrét eredmények: az IRC áttekintése szerinti PFS kockázati arány (HRs) értéke az ázsiai betegeknél 0,509 volt (95%-os CI: 0,391–0,662) és a nem ázsiai betegeknél 0,889 volt (95%-os CI: 0,568–1,391). Az OS HR-értéke az ázsiai betegeknél 0,812 volt (95%-os CI: 0,595–1,108) és a nem ázsiai betegeknél 0,721 volt (95%-os CI: 0,433–1,201). Ázsiai betegeknél a medián PFS 16,5 hónap volt a dakomitinib-karon és 9,3 hónap a gefitinib-karon; a medián OS 34,2 hónap volt a dakomitinib-karon és 29,1 hónap a gefitinib-karon. Nem ázsiai betegeknél a medián PFS 9,3 hónap volt a dakomitinib-karon és 9,2 hónap a gefitinib-karon.

A végső elemzés OS-eredményei szerint (az adatlezárás dátuma: 2017. február 17.) az események 48,7%-ának bekövetkezésekor a kockázati arány (HR) 0,760 volt (95%-os CI: 0,582–0,993), és a medián OS-ben tapasztalt nyereség 7,3 hónap volt (medián OS: 34,1 hónap [95%-os CI: 29,5–37,7] a dakomitinib-karon, illetve 26,8 hónap volt [95%-os CI: 23,7–32,1] a gefitinib-karon). Azonban a hierarchikus vizsgálati megközelítésnek megfelelően az elemzést leállították az ORR vizsgálatával, mivel nem sikerült elérni a statisztikailag szignifikáns szintet. Ennek következtében az OS javulásának statisztikai szignifikanciája formálisan nem volt felmérhető.

5. táblázat: Az ARCHER 1050 vizsgálat hatásossági eredményei a korábban nem kezelt, EGFR-aktiváló mutációval jellemezhető NSCLC-vel élő betegeknek – ITT populáció*

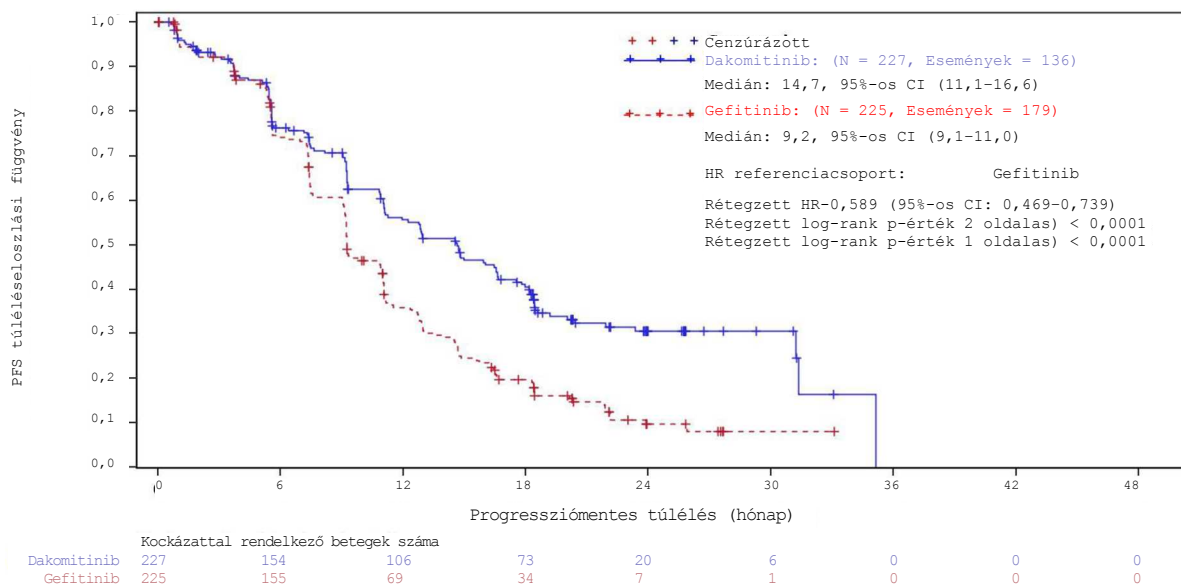
ITT populáció		Dakomitinib N = 227	Gefitinib N = 225
Progressziómentes túlélés (az IRC szerint)			
Eseménnyel rendelkező betegek száma, n (%)		136 (59,9%)	179 (79,6%)
Medián PFS, hónapokban (95%-os CI)		14,7 (11,1–16,6)	9,2 (9,1–11,0)
HR (95%-os CI) ^a		0,589 (0,469, 0,739)	
Kétoldalas p-érték ^b		< 0,0001	
Objektív válaszarány (az IRC szerint)			
Objektív válaszarány % (95%-os CI)		74,9% (68,7–80,4)	71,6% (65,2–77,4)
Kétoldalas p-érték ^c		0,3883	
Válasz időtartama a választ adóknál (az IRC szerint)			
Választ adók száma az IRC szerint, n (%)		170 (74,9)	161 (71,6)
Medián DoR, hónapokban (95%-os CI)		14,8 (12,0–17,4)	8,3 (7,4–9,2)
HR (95%-os CI) ^a		0,403 (0,307, 0,529)	
Kétoldalas p-érték ^b		< 0.0001	

*A 2016. július 29-i adatlezáráson alapuló adatok.

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; EGFR = epidermális növekedési faktor receptor; HR = kockázati arány; IRC = független radiológiai központ; ITT = kezelni kívánt; IWRS = interaktív webes válaszadó rendszer; N/n = teljes szám; NSCLC = nem kissejtes tüdőrák; PFS = progressziómentes túlélés; DoR = válasz időtartama.

- Rétegzett Cox-regresszióból. A rétegzési tényezők a randomizáláskor a rassz (japán, kontinentális kínai, egyéb kelet-ázsiai vagy nem kelet-ázsiai) és az EGFR-mutációs státusz (a 19-es exon deléciója vagy a 21-es exon L858R mutációja) voltak a randomizáláskor, az IWRS alapján.
- Rétegzett log-rank próba alapján. A rétegzési tényezők a randomizáláskor a rassz (japán, kontinentális kínai, egyéb kelet-ázsiai vagy nem kelet-ázsiai) és az EGFR-mutációs státusz (a 19-es exon deléciója vagy a 21-es exon L858R mutációja) voltak a randomizáláskor, az IWRS alapján.
- Rétegzett Cochran–Mantel–Haenszel-próba alapján. A rétegzési tényezők a randomizáláskor a rassz (japán, kontinentális kínai, egyéb kelet-ázsiai vagy nem kelet-ázsiai) és az EGFR-mutációs státusz (a 19-es exon deléciója vagy a 21-es exon L858R mutációja) voltak a randomizáláskor, az IWRS alapján.

1. ábra. ARCHER 1050 – az IRC szerinti PFS Kaplan–Meier-görbéje – ITT populáció



Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; HR = kockázati arány; IRC = független radiológiai központ; ITT = kezelni kívánt; N = teljes szám; PFS = progressziómentes túlélés.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a dakomitinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az NSCLC indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyetlen 45 mg-os dakomitinib tabletta szájon át történő alkalmazását követően a dakomitinib átlagos orális biohasznosulása 80%-os (tartomány: 65% - 100%) az intravénás alkalmazáshoz képest, és a C_{max} -értéket 5-6 órával a bevételt követően éri el. Napi 45 mg-os dakomitinib szedését követően a dinamikus egyensúlyi állapotot 14 napon belül éri el. Az étel nem módosítja a biohasznosulást klinikailag jelentős mértékben. A dakomitinib a P-gp és a BCRP transzportfehérjék szubsztrátja. Azonban a 80%-os orális biohasznosulás alapján nem valószínű, hogy ezek a transzportfehérjék hatással lennének a dakomitinib felszívódására.

Eloszlás

A dakomitinib intravénás alkalmazást követően jelentős mértékben eloszlik a szervezetben, és az átlagos egyensúlyi eloszlási térfogata 27 l/kg lesz (egy 70 kg-os beteg esetén) [variációs koefficiens (CV%)]: 18%]. A dakomitinib a plazmában az albuminhoz és az alfa₁ savas glikoproteinhez kötődik, és a nem kötött frakció mért értéke körülbelül 2% *in vitro*, illetve egészséges önkénteseknél *ex vivo*.

Biotranszformáció

A dakomitinib fő metabolikus útvonalai emberekben az oxidáció és a glutation-konjugáció. Egyetlen 45-mg-os, [¹⁴C]-jelölt dakomitinib bevételét követően a legnagyobb mennyiségben keringő metabolit az O-dezmetil-dakomitinib volt. Ezen metabolit *in vitro* farmakológiai aktivitást fejtett ki, ami a dakomitinib *in vitro* biokémiai assay-kben kifejtett hatásához volt hasonló. A széletben a dakomitinib, az O-dezmetil-dakomitinib, a dakomitinib egy cisztein-konjugátuma és a dakomitinib egy monooxygenált metabolitja volt a hatóanyaggal kapcsolatos leggyakoribb vegyület. *In vitro* vizsgálatok szerint a CYP2D6 a legfontosabb CYP-izoenzim, ami részt vesz az O-dezmetil-dakomitinib képződésében, míg a CYP3A4 más jelentéktlenebb oxidatív metabolitok képzéséhez járult hozzá. Az O-dezmetil-dakomitinib a humán plazma radioaktivitásának 16%-áért felelt, és a képzésében főként a CYP2D6, kisebb mértékben a CYP2C9 felelős. A CYP2D6 gátlása körülbelül 90%-kal csökkentette a metabolit expozícióját és körülbelül 37%-kal növelte a dakomitinib expozícióját.

A gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatos egyéb információk

A dakomitinib és az O-dezmetil-dakomitinib hatása a CYP-enzimre

A dakomitinib és metabolitja, az O-dezmetil-dakomitinib *in vitro* alacsony potenciállal gátolja a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4/5 aktivitását klinikailag releváns koncentrációkban. A dakomitinib *in vitro* alacsony potenciállal serkenti a CYP1A2, a CYP2B6 és a CYP3A4 enzimet klinikailag releváns koncentrációkban.

A dakomitinib hatása a gyógyszertranszporterekre

A dakomitinib *in vitro* alacsony potenciállal gátolja a P-gp gyógyszertranszporter (szisztémásan), az (OAT)1 és az OAT3 szervesanion-transzporter, az OCT2, valamint az (OATP)1B1 és az OATP1B3 szervesanion-transzporter polipeptid aktivitását, de klinikailag releváns koncentrációban gátolhatja a P-gp (az emésztőrendszerben), a BCRP (szisztémásan és az emésztőrendszerben) és az OCT1 aktivitását.

A dakomitinib hatása az UGT-enzimekre

A dakomitinib *in vitro* alacsony potenciállal gátolja az (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 és UGT2B15 uridin-difoszfát-glükuronil-transzferázokat.

Elimináció

A dakomitinib felezési ideje a plazmában 54-80 óra. A dakomitinib clearance-e 20,0 l/h volt, és egyének közötti 32%-os (CV %) variabilitást mutatott. 6 egészséges férfi alanynak egyetlen orális dózisban adtak [¹⁴C]-izotóppal jelölt dakomitinibet, és a teljes beadott radioaktivitás medián 82%-a távozott 552 órán belül; a széklet volt a kiválasztás fő útja (a dózis 79%-a), az adag 3%-a a vizelettel ürült, és ebből a bevett dózis < 1%-a volt változatlan dakomitinib.

Különleges betegcsoportok

Életkor, rassz, nem és testtömeg

Populációs farmakokinetikai elemzések szerint a beteg életkorának, rasszának (ázsiai és nem ázsiai), nemének és testtömegének nincs klinikailag jelentős hatása az előrejelzett egyensúlyi állapotú dakomitinib-expozícióra. Ebben a vizsgálatban részt vettek közel 90%-a volt ázsiai vagy fehér.

Májkárosodás

Egy kifejezetten a májkárosodást figyelembe vevő vizsgálatban egyetlen 30 mg-os, szájon át alkalmazott adag Vizimpro bevitelét követően a dakomitinib-expozíció (AUC_{inf} és C_{max}) változatlan maradt enyhe májkárosodás (Child–Pugh A stádiumú; N = 8) esetén, és az AUC_{inf} 15%-kal, a C_{max} pedig 20%-kal csökkent mérsékelt májkárosodás (Child–Pugh B stádiumú; N = 9) esetén a normál májfunkciójú alanyokhoz (N = 8) képest. Egy második, kifejezetten a májkárosodást figyelembe vevő vizsgálatban egyetlen 30 mg-os, szájon át alkalmazott adag Vizimpro bevitelét követően a dakomitinib-expozíció AUC_{inf} értéke változatlan maradt, a C_{max} pedig 31%-kal emelkedett súlyos májkárosodás (Child–Pugh C stádiumú; N = 8) esetén a normál májfunkciójú alanyokhoz (N = 8) képest. Emellett egy 1381 beteg adatait magába foglaló populációs farmakokinetikai vizsgálat alapján, akik közül 158 beteg rendelkezett enyhe májkárosodással, a Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) kritériumai szerint (összbilirubin $\leq$ a normálérték felső határa [ULN] és glutamát-oxálacetát aminotranszferáz [GOT] $>$ ULN vagy összbilirubin $>$ 1,0–1,5 $\times$ ULN és bármekkora GOT; N = 158) az enyhe májkárosodásnak nem volt hatása a dakomitinib farmakokinetikájára. A kis betegszámú mérsékelt fokozatú csoportban (összbilirubin $>$ 1,5–3 $\times$ ULN és bármekkora GOT; N = 5) nem volt bizonyíték a dakomitinib farmakokinetikájának változására.

Vesekárosodás

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegekkel. Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az enyhe ($60 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/perc}$; N = 590) és a mérsékelt ($30 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/perc}$; N = 218) vesekárosodás nem változtatta meg a dakomitinib farmakokinetikáját a normál veseműködésű ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/perc}$; N = 567) betegekhez képest. Csak kis számú farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre súlyos vesekárosodásban ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegek esetében. Nem vizsgálták a farmakokinetikát haemodialysis igénylő betegeknél.

Expozíció–válasz kapcsolatok

A vizsgált expozíciós tartományban nem volt egyértelműen jellemezhető a kapcsolat a dakomitinib-expozíció és a hatásosság között. Szignifikáns expozíció–biztonságosság kapcsolatot határoztak meg a ≥ 3 . fokozatú kiütés/acneiform dermatitis, a bőr egyéb toxikus károsodásai, a hasmenés és a ≥ 1 . fokozatú stomatitis esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású toxicitás

Legfeljebb 6 hónapos, patkányokon végzett, valamint legfeljebb 9 hónapos, kutyákon végzett ismételt, szájon át történő adagolású toxicitási vizsgálatokban elsődleges toxicitásokat azonosítottak a bőrrel/szőrrel (bőrelváltozások patkányban és kutyában, a szőrtüszők atrophiaja/dysplasiája patkányban), a vesével (papillanecrosis gyakran tubulusdegeneráció, -regeneráció, -tágulat és/vagy -atrophia mellett és vesekárosodásra utaló, kóros vizeletmarker-értékek patkányban, a kismedence epitheliumának eróziója vagy fekélyesedése gyulladással, de károsodott veseműködésre utaló elváltozások nélkül kutyában), a szemmel (a cornea epitheliumának atrophiaja patkányban és kutyában, corneafekély vagy -erózió piros vagy duzzadt kötőhártyával, conjunctivitis, a harmadik szemhéj előesése, fokozott kancsalság, részben behunyt szem, könnyezés és/vagy szemváladékozás kutyában) és az emésztőrendszerrel (enteropathia patkányban és kutyában, eróziók vagy fekélyek a szájon piros nyálkahártyákkal kutyában) kapcsolatban, valamint patkányokban azonosították egyéb szervek epithelsejtjeinek atrophiaját is. Emellett transzaminázszint-emelkedéssel és hepatocellularis vakuolumképződéssel járó hepatocellularis necrosist figyeltek meg csak a patkányoknál. Ezek a változások a szőrtüszők és a vese elváltozásait kivéve reverzibilisek voltak. Minden hatás a napi 45 mg-os javasolt humán dózis alatti szisztémás expozíció mellett jelentkezett.

Genotoxicitás

A dakomitinibet számos genetikai toxikológiai assay segítségével megvizsgálták. A dakomitinib nem volt mutagén egy baktérium reverzmutációs (Ames-) tesztben, és nem volt klasztogén és aneugén az *in vivo* csontvelő mikronukleusz assay-ben hím és nőstény patkányokban. A dakomitinib klasztogén volt az *in vitro* humán lymphocyták kromoszómaaberrációs assay-ben citotoxikus koncentrációkban. A dakomitinibnek nincs közvetlen reaktiváló hatása a DNS-re a baktérium reverzmutációs tesztben kapott negatív eredmény alapján, és nem indukált kromoszómakárosodást a csontvelő mikronukleusz assay-ben a javasolt humán dózis kötetlen AUC- és C_{max} -értékét adó dózis legfeljebb körülbelül 60-70-szeresénél. Ezek miatt a dakomitinib várhatóan nem genotoxikus a klinikailag releváns expozíciós koncentrációkban.

Karcinogenitás

Nem végeztek a dakomitinibbel kapcsolatban karcinogenitási vizsgálatokat.

Termékenység károsodása

Nem végeztek a dakomitinibbel kapcsolatban termékenységi vizsgálatokat. A dakomitinib ismételt adagolású toxicitási vizsgálataiban a nőstény patkányok reproduktív szerveire gyakorolt hatásokat figyelték a javasolt humán dózissal előforduló kötetlen forma AUC-értékének körülbelül 0,3-szeresét adva (6 hónapig), és mindössze reverzibilis epitheliumatrophiát tapasztaltak a cervixben és a vaginában. Nem figyeltek meg a hím patkányok reproduktív szerveire gyakorolt hatást, amikor napi ≤ 2 mg/ttkg dózisban alkalmazták a készítményt 6 hónapig (ez a javasolt humán dózissal előforduló kötetlen forma AUC-értékének körülbelül 1,1-szerese), illetve kutyáknál napi ≤ 1 mg/ttkg dózisban alkalmazva 9 hónapig (a javasolt humán dózissal előforduló kötetlen forma AUC-értékének körülbelül 0,3-szerese).

Fejlődésre kifejtett toxicitás

Embrionális és magzati fejlődési vizsgálatokban az organogenezis alatt a vemhes patkányok a javasolt humán dózissal előforduló kötetlen forma AUC-értékének legfeljebb körülbelül 2,4-szeres, nyulak pedig legfeljebb körülbelül 0,3-szeres adagját kapták szájon át. Az anyai testtömeg növekedése és az ételfogyasztás csökkent a vemhes patkányoknál és nyulaknál. Az anyára nézve toxikus dózis a magzatra is toxikus volt patkányban, és csökkent magzati tömeget és a nem csontosodott metatarsusok magasabb incidenciáját okozta.

Fototoxicitás

A dakomitinib pigmentált patkányokon végzett fototoxicitási vizsgálata nem mutatta a fototoxicitás lehetőségét.

Környezeti kockázatbecslés

Környezeti kockázatbecslési vizsgálatok szerint a dakomitinib potenciálisan a környezetben rendkívül tartósan megmaradó, biológiailag felhalmozódó és mérgező (lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Nátrium-keményítő-glikolát
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Opadry II Blue (85F30716), amelynek összetétele:
poli(vinil-alkohol) – részben hidrolizált (E1203)
Talkum (E553b)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 filmtablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolás. Minden csomag 30 filmtablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A dakomitinib potenciálisan egy nagyon ellenálló, bioakkumulatív és mérgező anyag (lásd 5.3 pont). Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. április 02.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. december 07

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vizimpro 15 mg filmtabletta
dakomitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg dakomitinibet tartalmaz tablettánként (dakomitinib-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1354/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vizimpro 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉK FÓLIACSÍK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vizimpro 15 mg tabletta
dakomitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vizimpro 30 mg filmtabletta
dakomitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg dakomitinibet tartalmaz tablettánként (dakomitinib-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1354/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vizimpro 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉK FÓLIACSÍK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vizimpro 30 mg tabletta
dakomitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vizimpro 45 mg filmdoboz
dakomitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg dakomitinibet tartalmaz tablettánként (dakomitinib-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1354/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vizimpro 45 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉK FÓLIACSÍK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vizimpro 45 mg tabletta
dakomitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Vizimpro 15 mg filmtabletta
Vizimpro 30 mg filmtabletta
Vizimpro 45 mg filmtabletta
dakomitinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vizimpro és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vizimpro szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vizimpro-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vizimpro-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vizimpro és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vizimpro hatóanyaga a dakomitinib, amely a rák kezelésére használatos úgynevezett „proteintirozinkináz-gátló” gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Vizimpro a „nem kissejtes tüdőrák” nevű tüdőrákfajtában szenvedő felnőttek kezelésére szolgál. Ha egy vizsgálattal kimutatták, hogy a daganat egy génjében (az „EGFR”, epidermális növekedési faktor receptor nevű génben) változás (mutáció) van jelen, és a tumor átterjedt a másik tüdőfélre vagy másik szervre, akkor a rák valószínűleg reagál majd a Vizimpro-kezelésre.

A Vizimpro első vonalbeli kezelésként szolgálhat, ha tüdőrákja már átterjedt a másik tüdőfélre vagy másik szervre.

2. Tudnivalók a Vizimpro szedése előtt

Ne szedje a Vizimpro-t

- ha allergiás a dakomitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Vizimpro szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha valaha bármilyen egyéb tüdőbetegsége volt. Egyes tüdőbetegségek rosszabbodhatnak a Vizimpro-kezelés alatt, mivel a Vizimpro a kezelés alatt tüdőgyulladást okozhat. A tünetek hasonlóak lehetnek a tüdőrák tüneteihez. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha új vagy rosszabbodó tüneteket, köztük légzési nehézséget, légszomjat vagy köhögést tapasztal váladékképződés (nyálka) vagy láz mellett vagy azok nélkül.
- ha az *Egyéb gyógyszerek és a Vizimpro* pontban felsorolt valamelyik gyógyszerrel kezelik.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát a gyógyszer szedése alatt:

- ha hasmenése alakul ki. Fontos a hasmenés azonnali kezelése.
- ha bőrkiütése alakul ki. Fontos a bőrkiütés korai kezelése.
- ha a májproblémák alábbi tüneteit tapasztalja, többek között: a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötét vagy barna (teaszínű) vizelet, világos színű széklet.

Gyermekek és serdülők

A Vizimpro-t nem tanulmányozták gyermekeknél és serdülőknél, és nem adható 18 év alatti betegeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Vizimpro

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen, mivel egyes gyógyszerek hatása megnövekedhet a Vizimpro szedése alatt. Ezek többek között az alábbiak:

- Prokainamid, amelyet szívritmuszavarok kezelésére használnak.
- Pimozid és tioridazin, amelyeket skizofrénia és pszichózis kezelésére használnak.

Nem szedheti ezeket a gyógyszereket a Vizimpro-kezelés alatt.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Vizimpro hatásosságát:

- Hosszan ható gyomorsavcsökkentő gyógyszerek, mint a protonpumpagátlók (fekélyek, emésztési zavar és gyomorégés ellen alkalmazzák).

Nem szedheti ezeket a gyógyszereket a Vizimpro-kezelés alatt. Helyettük szedhet gyors hatású gyógyszereket, mint például antacidot vagy H₂-blokkoló gyógyszert. Ha H₂-blokkoló gyógyszert szed, a H₂-blokkoló gyógyszer adagját legalább 2 órával a Vizimpro bevétele előtt vagy 10 órával utána kell bevennie.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

A Vizimpro-kezelés ideje alatt nem szabad teherbe esnie, mivel ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Ha a gyógyszer szedése alatt van arra esély, hogy teherbe esik, akkor hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés alatt és még utána legalább 17 napig. Ha teherbe esik a gyógyszer szedése alatt, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Szoptatás

Ne szoptasson a gyógyszer szedése alatt, mert nem ismert, hogy az károsítja-e a csecsemőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vizimpro-t szedő betegeknél fáradtság és szemirritáció jelentkezhet. Ha fáradtnak érzi magát vagy szemirritációt tapasztal, akkor kellő óvatossággal vezessen gépjárművet és kezeljen gépeket.

A Vizimpro laktózt és nátriumot tartalmaz

A Vizimpro laktózt tartalmaz (amely tejben és tejtermékekben található). Ha kezelőorvosa azt mondta, hogy bizonyos cukrokat nem tolerál a szervezete, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vizimpro-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A készítmény ajánlott adagja naponta 45 mg szájon át szedve.
- A tablettát naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be.
- A tablettát egészben nyelje le egy pohárnyi vízzel.
- A tablettát beveheti étellel vagy anélkül is.

Kezelőorvosa csökkentheti a gyógyszer adagját attól függően, hogy mennyire jól tolerálja azt.

Ha az előírtnál több Vizimpro-t vett be

Ha túl sok Vizimpro-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a Vizimpro-t

Ha elfelejt egy adagot, vagy hányt, a következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Vizimpro szedését

Csak akkor hagyja abba a Vizimpro szedését, ha kezelőorvosa mondja. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli – sürgős orvosi ellátásra szorulhat:

- **Tüdőgyulladás** (gyakori, 10 közül legfeljebb 1 embert érinthet)
Légzési nehézség, légszomj, esetenként köhögéssel vagy lázzal. Ez azt jelentheti, hogy intersticiális tüdőbetegségnek nevezett tüdőgyulladása van, ami halálos is lehet.
- **Hasmenés** (nagyon gyakori, 10 közül több mint 1 embert érinthet)
A hasmenés folyadékvesztéshez (gyakori), a vér alacsony káliumszintjéhez (nagyon gyakori) és romló vesefunkcióhoz vezethet, és halálos is lehet. A székelés gyakoriságnövekedésének első jeleinél azonnal forduljon kezelőorvosához, fogyasszon sok folyadékot és a lehető leghamarabb kezdjen hasmenés elleni kezelést. A Vizimpro-kezelés megkezdése előtt rendelkezésre kell állnia a hasmenés elleni gyógyszernek.
- **Bőrkiütés** (nagyon gyakori)
Fontos a bőrkiütés korai kezelése. Tájékoztassa kezelőorvosát a kiütés megjelenésekor. Ha a kiütés kezelése nem sikerül, illetve a kiütés rosszabbodik (például a bőrén hámlás vagy berepedezés jelentkezik), azonnal értesítenie kell kezelőorvosát, mivel kezelőorvosának esetleg a Vizimpro-kezelés leállításáról kell döntenie. A napnak kitett bőrfelületeken kiütés jelentkezhet, illetve a kiütése rosszabbodhat. A naptól való védelem érdekében javasolt a bőrt borító öltözék és napvédő krém alkalmazása.

A lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 közül több mint 1 embert érinthet):

- A száj és ajkak gyulladása
- Köröm-rendellenességek
- Száraz bőr

- Étvágycsökkenés
- Száraz, piros vagy viszkető szemek
- Testtömegcsökkenés
- Hajhullás
- Viszketés
- Kóros májenzimszintek a vérben
- Hányinger vagy hányás
- Kipirult vagy fájdalmas tenyerek vagy talpak
- Fáradtság
- Gyengeség
- Repedezett bőr

Gyakori (10 közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- Az ízérzés zavara
- Hámló bőr
- Szemgyulladás
- Kóros mértékű szőrnövekedés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vizimpro-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vizimpro?

- A készítmény hatóanyaga a dakomitinib (dakomitinib-monohidrát formájában). A Vizimpro filmtabletta különböző hatáserősségekben elérhető.
Vizimpro 15 mg-os tabletták: 15 mg dakomitinibet tartalmaz filmtablettánként.
Vizimpro 30 mg-os tabletták: 30 mg dakomitinibet tartalmaz filmtablettánként.
Vizimpro 45 mg-os tabletták: 45 mg dakomitinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Az egyéb összetevők:
Tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát, magnézium-sztearát (lásd 2. pont, „A Vizimpro laktózt és nátriumot tartalmaz”).

Filmbevonat: Opadry II Blue (85F30716), amelynek összetétele: poli(vinil-alkohol) – részben hidrolizált (E1203), talkum (E553b), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521), indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Vizimpro külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A 15 mg-os filmtabletta kék, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „DCB15” jelzéssel ellátva.
- A 30 mg-os filmtabletta kék, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „DCB30” jelzéssel ellátva.
- A 45 mg-os filmtabletta kék, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „DCB45” jelzéssel ellátva.

30 filmtablettát (tabletta) tartalmazó buboréksomagolásban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

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 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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.