

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vizimpro 15 mg plėvele dengtos tabletės
Vizimpro 30 mg plėvele dengtos tabletės
Vizimpro 45 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vizimpro 15 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra dakomitinibo monohidrato, atitinkančio 15 mg dakomitinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg laktozės monohidrato.

Vizimpro 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra dakomitinibo monohidrato, atitinkančio 30 mg dakomitinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 81 mg laktozės monohidrato.

Vizimpro 45 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra dakomitinibo monohidrato, atitinkančio 45 mg dakomitinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 121 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Vizimpro 15 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlyna, plėvele dengta 6,35 mm skersmens apvali, abipusiai išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „DCB15“.

Vizimpro 30 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlyna, plėvele dengta 7,5 mm skersmens apvali, abipusiai išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „DCB30“.

Vizimpro 45 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlyna, plėvele dengta 9,0 mm skersmens apvali, abipusiai išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „DCB45“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vizimpro monoterapija skirta suaugusių pacientų, sergančių lokaliai pažengusiu arba metastazavusiu nesmulkiašastelinio plaučių vėžiu (NSLPV), pirmaeiliam gydymui, kai yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Vizimpro pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Prieš pradedant gydymą dakomitinibu reikia nustatyti EAFR mutacijų būklę (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama Vizimpro dozė yra 45 mg, vartojama vieną kartą per parą per burną, kol ima progresuoti liga arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Pacientus reikia paskatinti dozę vartoti maždaug tuo pačiu paros metu. Jeigu pacientas vemia arba praleido dozę, papildomos dozės vartoti negalima, o tolesnė skirtoji dozė turi būti vartojama įprastu laiku sekančią dieną.

Dozės keitimas

Dozę gali reikėti koreguoti, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą konkrečiam asmeniui. Jeigu reikia mažinti dozę, Vizimpro dozės mažinimą reikia atlikti, kaip aprašyta 1 lentelėje. Dozės keitimo ir valdymo gairės pasireiškus tam tikroms nepageidaujamoms reakcijoms pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

1 lentelė. Vizimpro dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozavimo lygis	Dozė (kartą per parą)
Rekomenduojama pradinė dozė	45 mg
Pirmasis dozės mažinimas	30 mg
Antrasis dozės mažinimas	15 mg

2 lentelė. Vizimpro dozės keitimo ir valdymo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujamos reakcijos	Dozės keitimas
Intersticinė plaučių liga (IPL / pneumonitas)	- Sustabdykite dakomitinibo vartojimą vykstant vertinimui dėl IPL / pneumonito. - Jeigu IPL / pneumonito diagnozė patvirtinama, dakomitinibo vartojimą reikia visai nutraukti.
Viduriavimas	1 laipsnio viduriavimo atveju dozės keisti nereikia. Pradėkite gydymą viduriavimą stabdančiais vaistiniais preparatais (pvz., loperamidu) vos tik prasidės viduriavimas. Pasireiškus viduriavimui paskatinkite gerti pakankamai skysčių. 2 laipsnio viduriavimo atveju, jeigu nepagerėja iki ≤ 1 laipsnio per 24 valandas vartojant viduriavimą stabdančius vaistinius preparatus (pvz., loperamidą) ir geriant pakankamai skysčių, sustabdykite dakomitinibo vartojimą. Būklei pagerėjus iki ≤ 1 laipsnio, tęskite gydymą ta pačia dakomitinibo doze arba apsvarstykite poreikį sumažinti dozę 1 lygiu. - Jeigu viduriavimas ≥ 3 laipsnio, sustabdykite dakomitinibo vartojimą. Skirkite viduriavimą stabdančių vaistinių preparatų (pvz., loperamido) ir užtikrinkite reikiamą skysčių gėrimą arba skirkite skysčių arba elektrolitų tirpalų į veną, jeigu reikia. Būklei pagerėjus iki ≤ 1 laipsnio, tęskite gydymą sumažinę dakomitinibo dozę 1 lygiu.

Nepageidaujamos reakcijos	Dozės keitimas
Su oda susijusios nepageidaujamos reakcijos	1 laipsnio išbėrimų arba eriteminių odos pažeidimų atveju dozės keisti nereikia. Pradėkite gydymą (pvz., antibiotikais, išviršiniais steroidais ir emolientais). 1 laipsnio eksfoliacinių odos pažeidimų atveju dozės keisti nereikia. Pradėkite gydymą (pvz., per burną vartojamais antibiotikais ir išviršiniais steroidais). 2 laipsnio išbėrimų, eriteminių arba eksfoliacinių odos pažeidimų atveju dozės keisti nereikia. Pradėkite gydymą arba skirkite papildomą gydymą (pvz., per burną vartojamais antibiotikais ir išviršiniais steroidais). - Jeigu 2 laipsnio išbėrimas, eriteminiai arba eksfoliaciniai odos pažeidimai išlieka 72 valandas nepaisant gydymo, sustabdykite dakomitinibo vartojimą. Būklei pagerėjus iki ≤ 1 laipsnio, tęskite gydymą ta pačia dakomitinibo doze arba apsvarstykite poreikį sumažinti dozę 1 lygiu. - Pasireiškus ≥ 3 laipsnio išbėrimų, eriteminių arba eksfoliacinių odos pažeidimų, sustabdykite dakomitinibo vartojimą. Pradėkite arba tęskite gydymą ir (arba) skirkite papildomą gydymą (pvz., plataus spektro per burną vartojamais arba į veną leidžiamais antibiotikais ir išviršiniais steroidais). Būklei pagerėjus iki ≤ 1 laipsnio, tęskite gydymą sumažinę dakomitinibo dozę 1 lygiu.
Kita	- Pasireiškus 1 arba 2 laipsnio toksiniam poveikiui dozės keisti nereikia. - Pasireiškus ≥ 3 laipsnio toksiniam poveikiui, sustabdykite gydymą dakomitinibo, kol simptomai palengvės iki ≤ 2 laipsnio. Būklei praėjus, tęskite gydymą dakomitinibu sumažinę dozę 1 lygiu.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos pažeidimas

Pacientams, turintiems lengvą (A klasės pagal Čaildo ir Pju (*Child-Pugh*) skalę) arba vidutinį (B klasės pagal *Child-Pugh* skalę) kepenų funkcijos pažeidimą, pradinės Vizimpro dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinė Vizimpro dozė turėtų būti 30 mg kartą per parą. Po mažiausiai 4 gydymo savaitių dozė galima padidinti iki 45 mg kartą per parą, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą konkrečiam asmeniui (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos pažeidimas

Pacientams, turintiems lengvą arba vidutinį inkstų funkcijos pažeidimą (kreatinino klirensas $[K_{rKl}] \geq 30$ ml/min), pradinės Vizimpro dozės koreguoti nereikia. Duomenys apie pacientus, turinčius sunkų inkstų funkcijos pažeidimą ($K_{rKl} < 30$ ml/min), riboti. Apie pacientus, kuriems reikia hemodializės, duomenų nėra. Todėl šioms pacientų populiacijoms dozės rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) pradinės Vizimpro dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vizimpro saugumas ir veiksmingumas vaikams (< 18 metų) neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vizimpro skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti užgeriant vandeniu; jas galima vartoti su maistu arba be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

EAFR mutacijų būklės vertinimas

Vertinant paciento EAFR mutacijų būklę svarbu pasirinkti gerai patikrintą ir patikimą metodą, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų ar klaidingai teigiamų rezultatų.

Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas

Gauta pranešimų apie Vizimpro vartojusiems pacientams pasireiškusius IPL / pneumonitą, kurie gali baigtis mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, anksčiau sirgę IPL, netirti.

Visus pacientus, kuriems ūmiai atsiranda kvėpavimo sistemos simptomų (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas) arba jie nepaaiškinamai pablogėja, reikia kruopščiai ištirti dėl IPL / pneumonito. Kol bus tiriami šie simptomai, gydymą dakomitinibu reikia sustabdyti. Jeigu IPL / pneumonito diagnozė patvirtinama, gydymą dakomitinibu reikia visai nutraukti ir skirti tinkamą gydymą pagal poreikį (žr. 4.2 skyrių).

Viduriavimas

Labai dažnai gauta pranešimų apie viduriavimą, įskaitant sunkų viduriavimą, pasireiškusį vartojant Vizimpro (žr. 4.8 skyrių). Viduriavimas gali sukelti dehidrataciją su inkstų funkcijos pažeidimu arba be jo, kuri, tinkamai negydoma, gali baigtis mirtimi.

Ryžtingą viduriavimo gydymą reikia pradėti pasireiškus pirmiesiems jo simptomams, ypač per pirmąsias 2 savaites po gydymo dakomitinibu pradžios. Toks gydymas turi apimti tinkamą hidrataciją kartu su viduriavimą stabdančių vaistinių preparatų skyrimu ir jį tęsti reikia, kol pacientas 12 valandų nebesituštins skystomis išmatomis. Reikia skirti viduriavimą stabdančių vaistinių preparatų (pvz., loperamido) ir, jeigu reikia, jų dozę didinti iki maksimalios patvirtintos dozės. Pacientams gali reikėti laikinai nutraukti dakomitinibo vartojimą ir (arba) sumažinti dozę. Pacientai turi nuolat gerti skysčių, o dehidratavusiems pacientams gali reikėti skirti skysčių ir elektrolitų į veną (žr. 4.2 skyrių).

Su oda susijusios nepageidaujamos reakcijos

Gauta pranešimų apie Vizimpro gydytiems pacientams pasireiškusį išbėrimą ir eriteminius bei eksfoliacinius odos pažeidimus (žr. 4.8 skyrių).

Odos sausėjimo profilaktikai pradėkite gydymą drėkikliais, o pasireiškus išbėrimui pradėkite gydymą išviršiniaisiais antibiotikais, emolientais ir išviršiniaisiais steroidais. Pacientams, kuriems išsivystė eksfoliacinių odos pažeidimų, pradėkite gydymą per burną vartojamais antibiotikais ir išviršiniaisiais steroidais. Jeigu bet kuri iš tokių būklių pablogėja iki 2 arba aukštesnio sunkumo laipsnio, apsvarstykite galimybę papildomai skirti per burną vartojamų arba į veną leidžiamų plataus spektro antibiotikų. Išbėrimų ir eriteminių bei eksfoliacinių odos pažeidimų gali atsirasti arba jie gali pablogėti saulės veikiamose srityse. Patarkite pacientams saulės atokaitoje dėvėti apsaugančius drabužius ir naudoti saulės filtrus. Pacientams gali reikėti laikinai nutraukti dakomitinibo vartojimą ir (arba) sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims ir transaminazių aktyvumo padidėjimas

Gauta pranešimų apie Vizimpro gydytiems pacientams nustatytą transaminazių aktyvumo padidėjimą – alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės ir transaminazių aktyvumo padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Gauta pavienių pranešimų apie 4 (1,6 %) NSLPV sergantiems 45 mg dakomitinibo per parą dozes vartojusiems pacientams pasireiškusių toksinį poveikį kepenims. Visos dakomitinibo programos metu dėl toksinio poveikio kepenims mirė 1 pacientas. Todėl rekomenduojama periodiškai atlikti funkcinis kepenų tyrimus. Pacientams, kuriems dakomitinibo vartojimo metu stipriai padidėja transaminazių aktyvumas, reikia laikinai nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja citochromas P450 (CYP)2D6

Vartojant Vizimpro gali padidėti kitų vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP2D6, ekspozicija (arba sumažėti veikliųjų metabolitų ekspozicija). Reikia vengti kartu vartoti vaistinius preparatus, daugiausia metabolizuojamus CYP2D6, nebent nusprenžinama, kad tokie preparatai yra būtini (žr. 4.5 skyrių).

Kitos sąveikos formos

Reikia vengti dakomitinibą vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais (PSI) (žr. 4.5 skyrių).

Laktozė

Šiame vaistiniame preparate yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dakomitinibo vartojimas kartu su skrandžio pH didinančiomis medžiagomis

Dakomitinibo tirpumas vandenyje priklauso nuo pH: kuo žemesnis (rūgštinis) pH, tuo geresnis tirpumas. Tiriant 24 sveikus tiriamuosius nustatyta, kad pavienę 45 mg dakomitinibo dozę skiriant kartu su 40 mg PSI rabeprazolo vieną kartą per parą 7 dienas, dakomitinibo C_{max} , $AUC_{0-96\text{ h}}$ (sritis po koncentracijos ir laiko kreivę per laikotarpį nuo 0 iki 96 valandų) ir AUC_{inf} (AUC nuo 0 iki begalybės laiko) ($n=14$) sumažėjo atitinkamai 51 %, 39 % ir 29 %, palyginti su vienos 45 mg vien dakomitinibo dozės vartojimu. Gydantis dakomitinibu reikia vengti vartoti PSI (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis 8 pacientų iš tyrimo A7471001 stebėjimo duomenimis, akivaizdaus vietinio poveikio antacidų vartojimo poveikio dakomitinibo C_{max} ir AUC_{inf} nenustatyta. Remiantis jungtiniais pacientų duomenimis, akivaizdaus histamino 2 (H2) receptorių antagonistų poveikio dakomitinibo pusiausvrosios būsenos mažiausiai koncentracijai nenustatyta (geometrinio vidurkio rodiklis – 86 % (90 % PI: 73; 101). Jeigu reikia, vietinio poveikio antacidus ir H2 receptorių antagonistus kartu vartoti galima. Dakomitinib reikia skirti 2 valandas prieš H2 receptorių antagonistų vartojimą arba bent 10 valandų po jų.

Dakomitinibo vartojimas kartu su CYP2D6 substratais

Kartu skiriant pavienę 45 mg dakomitinibo per burną dozę, CYP2D6 substrato žymens dekstrometorfano vidutinė ekspozicija (pagal ilgalaikę AUC_{last} ir C_{max}) padidėjo atitinkamai 855 % ir 874 %, palyginti su vien dekstrometorfano vartojimu. Šie rezultatai rodo, kad dakomitinibas gali padidinti kitų vaistinių preparatų, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP2D6, ekspoziciją (arba sumažinti veikliųjų metabolitų ekspoziciją). Reikia vengti kartu vartoti vaistinius preparatus, daugiausia metabolizuojamus CYP2D6, nebent manoma, kad tokie preparatai yra būtini (žr. 4.4 skyrių). Jeigu manoma, kad būtina kartu vartoti tokius vaistinius preparatus, reikia vadovautis atitinkamomis jų pakuotės lapelių dozavimo rekomendacijomis dėl vartojimo kartu su stipriais CYP2D6 inhibitoriais.

Dakomitinibo poveikis vaistų nešikliams

Remiantis *in vitro* duomenimis, dakomitinibas gali slopinti P-glikoproteino (P-gp) (virškinimo trakte [VT]), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) (sistemiškai ir VT) bei organinių katijonų nešiklio (angl. *Organic Cation Transporter*, OCT) 1 veikimą esant kliniškai reikšmingai koncentracijai (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys (kontracepcija)

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti Vizimpro vartojimo metu. Vaisingos moterys, vartojančios šį vaistinį preparatą, gydymo metu ir ne trumpiau kaip 17 parų (5 pusėjimo laikotarpius) baigusios gydymą turi naudoti tinkamas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie dakomitinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė ribotą toksinį poveikį reprodukcijai (mažesnis patelių kūno masės prieaugis ir pašaro suvartojimas žiurkėms ir triušiams bei mažesnė vaisių kūno masė ir didesnis padikaulių nesukaulėjimo dažnis tik žiurkėms) (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į dakomitinibo veikimo mechanizmą, jo skiriant nėščiosioms gali būti pakenkta vaisiui. Dakomitinibo nėštumo metu vartoti negalima. Dakomitinibą vartojančias nėščiąsias arba moteris, pastojusias gydymo dakomitinibu metu, reikia perspėti dėl galimo pavojaus vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar dakomitinibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Kadangi daugelis vaistinių preparatų išsiskiria į motinos pieną ir dėl galimų dakomitinibo ekspozicijos sukeltų pavojingų nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui, žindyvėms reikia patarti nežindyti šio vaistinio preparato vartojimo metu.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su dakomitinibu neatlikta. Ikiklinikiniais saugumo tyrimais su žiurkėmis nustatyta grįžtama gimdos kaklelio ir makšties epitelio atrofija (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vizimpro gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientai, dakomitinibo vartojimo metu jaučiantys nuovargį arba su akimis susijusių nepageidaujamų reakcijų, vairuoti ir valdyti mechanizmus turi atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo Vizimpro trukmės mediana jungtinių duomenų imtyje siekė 66,7 savaites.

Dažniausios (>20 %) nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dakomitinibą vartojusiems pacientams, buvo viduriavimas (88,6 %), išbėrimas (79,2 %), stomatitas (71,8 %), nagų pažeidimas (65,5 %), odos sausėjimas (33,3 %), apetito sumažėjimas (31,8 %), konjunktyvitas (24,7 %), kūno masės sumažėjimas (24,3 %), alopecija (23,1 %), niežulys (22,4 %), transaminazių aktyvumo padidėjimas (22,0 %) ir pykinimas (20,4 %).

Pagal pranešimus, pavojingų nepageidaujamų reakcijų patyrė 6,7 % dakomitinibu gydytų pacientų. Dažniausiai (≥1 %) pranešta apie šias dakomitinibą vartojusiems pacientams pasireiškusias pavojingas nepageidaujamas reakcijas: viduriavimą (2,0 %), intersticinę plaučių ligą (1,2 %), išbėrimą (1,2 %) ir apetito sumažėjimą (1,2 %).

Pagal pranešimus, dozę dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo sumažinti 52,2 % dakomitinibu gydytų pacientų. Pranešimuose dažniausiai nurodomos (>5 %) dozės mažinimo dėl bet kokios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dakomitinibą vartojusiems pacientams, priežastys buvo išbėrimas (32,2 %), nagų pažeidimai (16,5 %) ir viduriavimas (7,5 %).

Pagal pranešimus, vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo visiškai nutraukti 6,7 % dakomitinibu gydytų pacientų. Pranešimuose dažniausiai nurodomos (>0,5 %) vartojimo nutraukimo dėl bet kokios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dakomitinibą vartojusiems pacientams, priežastys buvo išbėrimas (2,4 %), intersticinė plaučių liga (2,0 %) ir viduriavimas (0,8 %).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

3 lentelėje nurodytos Vizimpro sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klasę (OSK). Toliau esančioje lentelėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal OSK ir dažnį, apibūdintą šiomis sutartinėmis kategorijomis: labai dažnas (≥1/10), dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000) atvejai. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio pavojingumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dakomitinibo klinikinių tyrimų metu (N = 255)

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas Hipokalemija ^a	Dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai		Disgeuzija
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas ^b	Keratitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Intersticinė plaučių liga ^{*c}
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas [*] Stomatitas ^d Vėmimas Pykinimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ^e Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas Odos įtrūkios Odos sausėjimas ^f	Odos lupimasis ⁱ Hipertrichoze

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
	Niežėjimas ^g Nagų pažeidimas ^h Alopecija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Astenija	
Tyrimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas ^j Kūno masės sumažėjimas	

Duomenys paremti 255 pacientų, vartojusių pradinę 45 mg Vizimpro dozę vieną kartą per parą pirmaeiliam NSLPV su EAFR aktyvinančiomis mutacijomis gydymui, jungtine visų klinikinių tyrimų imtimi.

* Gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius atvejus.

^a Hipokalemija apima šiuos standartinius terminus (ST): kalio kiekio kraujyje sumažėjimas, hipokalemija.

^b Konjunktyvitas apima šiuos ST: blefaritas, konjunktyvitas, sausos akys, neinfekcinis konjunktyvitas.

^c Intersticinė plaučių liga apima šiuos ST: intersticinė plaučių liga, pneumonitas.

^d Stomatitas apima šiuos ST: aftinė opa, cheilitas, burnos džiūvimas, gleivinės uždegimas, burnos išopėjimas, burnos skausmas, burnaryklės skausmas, stomatitas.

^e Išbėrimas (taip pat vadinamas išbėrimu ir eriteminėmis odos būklėmis) apima šiuos ST: spuogai (aknė), akneforminis dermatitas, eritema, daugiaformė eritema, išbėrimas, eriteminis išbėrimas, generalizuotas išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas.

^f Odos sausėjimas apima šiuos ST: odos sausmė, kserozė.

^g Niežėjimas apima šiuos ST: niežėjimas, niežintis išbėrimas.

^h Nagų pažeidimai apima šiuos ST: įaugęs nagas, nago guolio kraujavimas, nago guolio uždegimas, nagų spalvos pokytis, nagų pažeidimas, nagų infekcija, toksinis poveikis nagams, onichoklazė, onicholizė, onichomadezė, paronichija.

ⁱ Odos lupimasis (taip pat vadinamas eksfoliacinėmis odos būklėmis) apima šiuos ST: eksfoliacinis išbėrimas, odos lupimasis.

^j Transaminazių aktyvumo padidėjimas apima šiuos ST: alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, transaminazių aktyvumo padidėjimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Labai dažnų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių bent 10 % pacientų tyrimo ARCHER 1050 metu, suklasifikuotų pagal JAV nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC) laipsnį, santrauka pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 3 fazės tyrimo ARCHER 1050 metu (N = 451)

Nepageidaujamos reakcijos ^a	Dakomitinibas (N = 227)			Gefitinibas (N = 224)		
	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Apetito sumažėjimas	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipokalemija ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Akių sutrikimai</i>						
Konjunktyvitas ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatitas ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Pykinimas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0

	Dakomitinibas (N = 227)			Gefitinibas (N = 224)		
Nepageidaujamos reakcijos^a	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Išbėrimas ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Odos sausėjimas ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Niežėjimas ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Nagų pažeidimas 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>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>						
Astenija	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Tyrimai</i>						
Padidėjęs transaminazių aktyvumas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Kūno masės sumažėjimas	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Įtrauktos tik tos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis dakomitinibo grupėje buvo ≥ 10 %.

^b Hipokalemija apima šiuos standartinius terminus (ST): kalio kiekio kraujyje sumažėjimas, hipokalemija.

^c Konjunktyvitas apima šiuos ST: blefaritas, konjunktyvitas, sausos akys, neinfekcinis konjunktyvitas.

^d Dakomitinibo grupėje pranešta apie 1 mirtimi pasibaigusį atvejį.

^e Stomatitas apima šiuos ST: aftinė opa, cheilitas, burnos džiūvimas, gleivinės uždegimas, burnos išopėjimas, burnos skausmas, burnaryklės skausmas, stomatitas.

^f Išbėrimas apima šiuos ST: spuogai (aknė), akneforminis dermatitas, eritema, išbėrimas, eriteminis išbėrimas, generalizuotas išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas.

^g Odos sausėjimas apima šiuos ST: odos sausmė, kserozė.

^h Niežėjimas apima šiuos ST: niežėjimas, niežtintis išbėrimas.

ⁱ Nagų pažeidimai apima šiuos ST: įaugęs nagas, nagų spalvos pokytis, nagų pažeidimas, nagų infekcija, toksinis poveikis nagams, onichoklazė, onicholizė, onichomadezė, paronichija.

^j Transaminazių aktyvumo padidėjimas apima šiuos ST: alaninaminotransferazės suaktyvėjimas, aspartataminotransferazės suaktyvėjimas, transaminazių aktyvumo padidėjimas.

Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas

Gauta pranešimų apie 2,7 % Vizimpro vartojančių pacientų pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas IPL / pneumonitą, 0,8% pasireiškė ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos IPL / pneumonitas, įskaitant mirtimi pasibaigusį atvejį (0,4 %) (žr. 4.4 skyrių).

Laiko mediana iki pirmojo bet kokio laipsnio IPL / pneumonito atvejo dakomitinibą vartojusiems pacientams siekė 16 savaičių ir laiko mediana iki sunkiausio IPL / pneumonito atvejo siekė 16 savaičių. Bet kurio laipsnio ir ≥ 3 laipsnio IPL / pneumonito trukmės mediana atitinkamai buvo 13 savaičių ir 1,5 savaitės (žr. 4.4 skyrių).

Viduriavimas

Viduriavimas buvo nepageidaujama reakcija, apie kurios pasireiškimą Vizimpro vartoję pacientai pranešė dažniausiai (88,6 %); 9,4 % pacientų pranešta apie ≥ 3 laipsnio nepageidaujamą reakciją viduriavimą. Klinikinio tyrimo metu vienam pacientui (0,4 %) ši reakcija baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Laiko mediana iki pirmojo bet kokio laipsnio viduriavimo atvejo dakomitinibą vartojusiems pacientams siekė 1 savaitę, o laiko mediana iki sunkiausio viduriavimo atvejo – 2 savaitės. Bet kurio laipsnio ir ≥ 3 laipsnio viduriavimo trukmės mediana atitinkamai buvo 20 savaičių ir 1 savaitė (žr. 4.4 skyrių).

Su oda susijusios nepageidaujamos reakcijos

Gauta pranešimų apie odos nepageidaujamas reakcijas išbėrimą ir eriteminius bei eksfoliacinius odos pažeidimus, kurias patyrė atitinkamai 79,2 % ir 5,5 % Vizimpro vartojusių pacientų. Su oda susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo 1–3 laipsnių. 3 laipsnio išbėrimas ir eriteminiai odos pažeidimai buvo nepageidaujamos 3 laipsnio reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai (25,5 %). Gauta pranešimų apie 0,8 % pacientų pasireiškusių 3 laipsnio eksfoliacinius odos pažeidimus (žr. 4.4 skyrių).

Laiko mediana iki pirmojo bet kokio laipsnio išbėrimo ir eriteminio odos pažeidimo atvejo dakomitinibą vartojusiems pacientams siekė maždaug 2 savaites, o laiko mediana iki sunkiausio išbėrimo ir eriteminio odos pažeidimo atvejo – 7 savaites. Bet kurio laipsnio ir ≥ 3 laipsnio išbėrimo ir eriteminio odos pažeidimo trukmės mediana atitinkamai buvo 53 savaitės ir 2 savaitės. Laiko mediana iki pirmojo bet kokio laipsnio eksfoliacinio odos pažeidimo atvejo siekė 6 savaites ir laiko mediana iki sunkiausio eksfoliacinio odos pažeidimo atvejo siekė 6 savaites. Bet kurio laipsnio ir ≥ 3 laipsnio eksfoliacinio odos pažeidimo trukmės mediana atitinkamai buvo 10 savaičių ir maždaug 2 savaitės.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas

Gauta pranešimų apie 1–3 laipsnių transaminazių aktyvumo padidėjimą (alaninaminotransferazės suaktyvėjimą, aspartataminotransferazės suaktyvėjimą, transaminazių suaktyvėjimą), pasireiškusių 22,0 % Vizimpro vartojusių pacientų; dauguma reakcijų buvo 1 laipsnio (18,4 %) (žr. 4.4 skyrių).

Laiko mediana iki pirmojo bet kokio laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejo dakomitinibą vartojusiems pacientams siekė maždaug 12 sav., o laiko mediana iki sunkiausio transaminazių aktyvumo padidėjimo – 12 savaičių. Bet kokio laipsnio ir ≥ 3 laipsnio transaminazių aktyvumo trukmės mediana buvo atitinkamai 11 sav. ir 1 sav.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos vartojant didesnes kaip 45 mg dozes kartą per parą, dažniausiai buvo susijusios su virškinimo traktu, oda ir bendraisiais sutrikimais (pvz., nuovargis, negalavimas ir kūno masės sumažėjimas).

Dakomitinibo priešnuodis nežinomas. Dakomitinibo perdozavimo atveju reikia taikyti simptominių gydymą ir imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplazinės medžiagos, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas – L01EB07

Veikimo mechanizmas

Dakomitinibas – tai žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *HER*) (EAFR / *HER1*, *HER2* ir *HER4*) inhibitorius, veikiantis prieš mutavusius EAFR, turinčius iškritas (delecijas) 19 egzone arba L858R pakaitą (substituciją) 21 egzone. Dakomitinibas atrankiai ir negrįžtamai rišasi su savo *HER* grupės taikiniiais, užtikrindamas ilgalaikį slopinimą.

Klinikinis veiksmingumas

Pirmaeilis pacientų, sergančių NSLPV esant EAFR mutacijų, gydymas Vizimpro (ARCHER 1050)
Vizimpro saugumas ir veiksmingumas tirtas 3 fazės tyrimu (ARCHER 1050), atliktu su pacientais, sergančiais vietiškai pažengusiu, chirurginiam arba spinduliniam gydymui nepasiduodančiu arba metastazavusiu NSLPV esant EAFR aktyvinančių mutacijų, siekiant parodyti dakomitinibo pranašumą prieš gefitinibą. Daugiacentriame tarptautiniame atsitiktinių imčių atvirajame 3 fazės tyrime iš viso 452 pacientai atsitiktinių imčių būdu, santykiu 1:1, paskirti į dakomitinibo arba gefitinibo grupę.

Vaistai skirti per burną kasdien, gydymą tęsiant iki pradėjo progresuoti liga, pradėtas naujas vėžio gydymas, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, atšauktas sutikimas, tiriamasis mirė arba tyrėjo sprendimas pagal protokolą, priklausomai nuo to, kas įvyko pirmiau. Stratifikavimas skirstant atsitiktinių imčių būdu atliktas atsižvelgiant į tokius veiksnius kaip rasė (japonai, palyginti su kontinentinės Kinijos kilmės tiriamaisiais, palyginti su kitais Rytų azijiečiais, palyginti su ne Rytų azijiečiais, kaip nurodė pacientas) ir EAFR mutacijų būklė (iškrita 19 egzone, palyginti su L858R mutacija 21 egzone). EAFR mutacijų būklė nustatyta standartizuotu, rinkoje esančiu testavimo rinkiniu.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), nustatytas pagal koduotą nepriklausomo radiologijos centro (NRC) apžvalgą. Svarbiausios šalutinės vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako rodiklis (OAR), atsako trukmė (AT) bei bendrasis išgyvenamumas (BI).

Visos tyrimo populiacijos demografiniai duomenys: 60 % moterų, amžiaus mediana įtraukimo į tyrimą metu – 62 metai, o 10,8 % tiriamųjų buvo ≥ 75 metų amžiaus. Trisdešimt procentų tiriamųjų pradinio vertinimo metu nustatytas 0 balų fizinės būklės (FB) rodiklis pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės skalę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*), o 70 % nustatyta 1 balo FB rodiklis pagal *ECOG*; 59 % rasta iškrita 19 egzone, o 41 % – L858R mutacija 21 egzone. Pagal rasinę priklausomybę 23 % buvo baltodžiai, 77 % – azijiečiai, o < 1 % – juodaodžiai. Į tyrimą neįtraukti pacientai, turintys metastazių galvos smegenyse arba sergantys leptomeningine liga arba kurių FB pagal *ECOG* buvo ≥ 2 balai.

Statistiškai reikšmingas IbLP pagerėjimas pagal NRC nustatytas pacientams, atsitiktinių imčių būdu paskirtiems į dakomitinibo grupę, palyginti su gefitinibo grupe (žr. 5 lentelę ir 1 pav.). IbLP pagal NRC apžvalgą pogrupių analizės pagal pradinio vertinimo savybes atitiko pradine analize nustatytus IbLP. Konkrečiai, IbLP santykinė rizika (SR) per NRC tyrimą Azijos ir ne Azijos pacientams atitinkamai siekė 0,509 (95 % PI: 0,391; 0,662) ir 0,889 (95 % PI: 0,568; 1,391). Azijos pacientų IbLP mediana buvo 16,5 mėnesių dakomitinibo grupėje ir 9,3 mėnesių gefitinibo grupėje. Ne Azijos pacientų IbLP mediana buvo 9,3 mėnesių dakomitinibo grupėje ir 9,2 mėnesių gefitinibo grupėje.

Pagal galutinės analizės BI rezultatus (duomenų rinkimo kirpinio datą 2017 m. vasario 17 d.), kai buvo pasireiškę 48,7 % reiškinių, SR buvo 0,760 (95 % PI: 0,582; 0,993) ir nustatytas 7,3 mėnesių BI medianos pailgėjimas (BI mediana: 34,1 mėnesiai [95 % PI: 29,5; 37,7] dakomitinibo grupėje, palyginti su 26,8 mėnesių [95 % PI: 23,7; 32,1] gefitinibo grupėje). Visgi, atsižvelgiant į hierarchinį tyrimo metodą, analizė sustabdyta tiriant OAR, nes statistiškai reikšmingos vertės nepasiekta. Todėl statistiškai reikšmingo BI pagerėjimo formaliai įvertinti nebuvo galima.

5 lentelė. ARCHER 1050 veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems anksčiau negydytu NSLPV esant EAFR aktyvinančių mutacijų – ITT populiacija*

	Dakomitinibas N = 227	Gefitinibas N = 225
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (pagal NRC)		
Pacientų, patyrusių reiškinį, skaičius, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)

	Dakomitinibas N = 227	Gefitinibas N = 225
IbLP mediana mėnesiai (95 % PI)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
SR (95 % PI) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
Dvipusio kriterijaus p vertė ^b	<0,0001	
Objektyvaus atsako rodiklis (pagal NRC)		
Objektyvaus atsako rodiklis, % (95 % PI)	74,9 % (68,7; 80,4)	71,6 % (65,2; 77,4)
Dvipusio kriterijaus p vertė ^c	0,3883	
Atsako trukmė tiriamiesiems, kuriems nustatytas atsakas (pagal NRC)		
Pacientų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius, pagal NRC apžvalgą, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
AT mediana mėnesiai (95 % PI)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
SR (95 % PI) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
Dvipusio kriterijaus p vertė ^b	<0,0001	

Duomenys, gauti iki duomenų rinkimo kirpinio datos 2016 m. liepos 29 d.

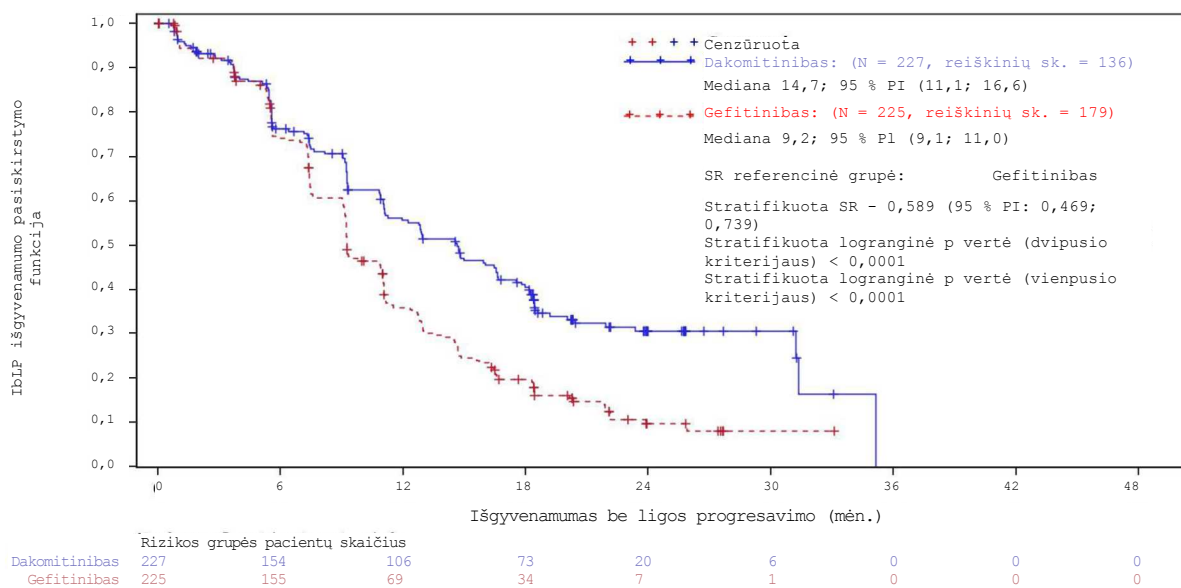
Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; EAFR = epidermio augimo faktoriaus receptoriaus; SR = santykinė rizika; NRC = nepriklausomas radiologijos centras; ITT = angl. *intent-to-treat*, ketinama gydyti; IWRS=interaktyvioji žiniatinklio atsakymų sistema, angl. *Interactive Web Response System*; N / n = bendrasis skaičius; NSLPV = nesmulkiają plaučių vėžys; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; AT = atsako trukmė.

a Pagal stratifikuotą Kokso (Cox) regresiją. Stratifikavimo veiksniai buvo rasė (japonai, plg. su kontinentinės Kinijos kilmės tiriamaisiais ir kiti Rytų azijiečiai, plg. su ne Rytų azijiečiais) ir EAFR mutacijų būklė (iškrita 19 egzone, plg. su L858R mutacija 21 egzone) paskirstymo atsitiktinių imčių metu pagal IWRS.

b Pagal stratifikuotą logranginį testą. Stratifikavimo veiksniai buvo rasė (japonai, plg. su kontinentinės Kinijos kilmės tiriamaisiais ir kiti Rytų azijiečiai, plg. su ne Rytų azijiečiais) ir EAFR mutacijų būklė (iškrita 19 egzone, plg. su L858R mutacija 21 egzone) paskirstymo atsitiktinių imčių metu pagal IWRS.

c Pagal stratifikuotą Kočrano-Mantelio-Henzelio (Cochran-Mantel-Haenszel) testą. Stratifikavimo veiksniai buvo rasė (japonai, plg. su kontinentinės Kinijos kilmės tiriamaisiais ir kiti Rytų azijiečiai, plg. su ne Rytų azijiečiais) ir EAFR mutacijų būklė (iškrita 19 egzone, plg. su L858R mutacija 21 egzone) paskirstymo atsitiktinių imčių metu pagal IWRS.

1 pav. ARCHER 1050. IbLP pagal NRC apžvalgą Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivė – ITT populiacija



Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; SR = santykinė rizika; NRC = nepriklausomas radiologijos centras; ITT = angl. *intendet-to-treat*, ketinama gydyti; N = bendrasis skaičius; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti dakomitinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis NSLPV indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus pavienę 45 mg dakomitinibo tablečių dozę, vidutinis per burną vartojamo dakomitinibo biologinis prieinamumas siekia 80 % (intervalas: nuo 65% iki 100%), palyginti su į veną skiriamu vaistu, o C_{max} susidaro po 5–6 valandų po vaisto suvartojimo per burną. Vartojant 45 mg dakomitinibo dozę kasdien, pusiausviroji būseną pasiekta per 14 parų. Maistas biologinio prieinamumo kliniškai akivaizdžiu mastu neveikia. Dakomitinibas yra membranos pernašos baltymų P-gp ir *BCRP* substratas. Visgi atsižvelgiant į 80 % per burną vartojamo vaisto biologinį prieinamumą, mažai tikėtina, kad šie membranos pernašos baltymai turi įtakos dakomitinibo absorbcijai.

Pasiskirstymas

Dakomitinibas plačiai pasiskirsto organizme, o jo vidutinis pusiausvirojos būsenos pasiskirstymo tūris suleidus į veną siekia 27 l/kg (70 kg sveriančiam pacientui) [kintamumo koeficientas (KK%) 18 %]. Plazmoje dakomitinibas rišasi su albuminais ir α_1 rūgšties glikoproteinu; tiriant sveikus savanorius *in vitro* ir *ex vivo*, nesusirišusi dalis sudaro maždaug 2 %.

Biotransformacija

Žmonių organizme pagrindiniai dakomitinibo metaboliniai mechanizmai yra oksidacija ir glutationo konjugacija. Per burną suvartojus pavienę 45 mg [^{14}C] žymėto dakomitinibo dozę, gausiausiai kraujotakoje aptiktas metabolitas buvo O-desmetil-dakomitinibas. Nustatyta, kad šio metabolito farmakologinis veikimas *in vitro* panašus į dakomitinibo atliekant *in vitro* biocheminius tyrimus. Dakomitinibas, O-desmetil-dakomitinibas, dakomitinibo konjugatas su cisteinu ir monooksigenuotas dakomitinibo metabolitas buvo pagrindiniai išmatose aptinkami su vaistu susiję komponentai. *In vitro* tyrimai parodė, kad CYP2D6 buvo pagrindinis CYP izofermentas, dalyvaujantis O-desmetil-dakomitinibo susidarymo procese, o CYP3A4 dalyvauja susidarant kitiems negausiems oksidaciniais metabolitams. Radioaktyviai žymėto O-desmetil-dakomitinibo žmogaus plazmoje buvo 16 %, daugiausiai jo susidarė veikiant CYP2D6, mažiau – veikiant CYP2C9. Slopinant CYP2D6 maždaug 90 % sumažėjo metabolitų ekspozicija ir maždaug 37 % padidėjo dakomitinibo ekspozicija.

Kita informacija apie vaistų sąveiką

Dakomitinibo ir O-desmetil-dakomitinibo poveikis CYP fermentams

In vitro sąlygomis dakomitinibui ir jo metabolitui O-desmetil-dakomitinibui būdinga silpna CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP3A4/5 slopinamoji geba esant kliniškai reikšmingai koncentracijai. *In vitro* sąlygomis dakomitinibui būdinga silpna CYP1A2, CYP2B6 arba CYP3A4 sužadinoji geba esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

Dakomitinibo poveikis vaistų nešikliams

In vitro sąlygomis dakomitinibui būdinga silpna vaistų nešiklių P-gp (sisteminė), organinių anijonų nešiklių (angl. *OAT*)1, *OAT3*, *OCT2* ir organinius anijonus transportuojančių polipeptidų (*OATP*)1B1 bei *OATP*1B3 slopinamoji geba, tačiau jis gali slopinti P-gp VT trakte), *BCRP* (sistemiškai ir VT trakte) ir *OCT1* esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

Dakomitinibo poveikis UGT fermentams

In vitro sąlygomis dakomitinibui būdinga silpna uridindifosfato gliukuronoziltransferazės (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ir UGT2B15 slopinamoji geba.

Eliminacija

Dakomitinibo pusėjimo trukmė plazmoje svyruoja nuo 54 iki 80 val. Nustatyta, kad dakomitinibo klirensas siekia 20,0 l/h, o atskiriems individams būdingas kintamumas 32 % (KK%). 6 sveikiems vyrams per burną suvartojus pavienės ^{14}C radioaktyviai žymėto dakomitinibo dozės, per 552 valandas išsiskyrė 82 % (mediana) visos suvartotos radioaktyvios dozės; pagrindinis šalinimo būdas buvo šalinimas su išmatomis (79 % dozės), o 3 % dozės rasta šlapime, iš kurios <1 % suvartotos dozės išsiskyrė nepakitusio dakomitinibo pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Amžius, rasė, lytis ir kūno masė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizėmis, paciento amžius, rasė (azijiečiai ir ne azijiečiai), lytis ir kūno masė kliniškai reikšmingo poveikio numatomai pusiausvriosios būsenos dakomitinibo ekspozicijai neturi. Apie 90% pacientų, įtrauktų į šią analizę, buvo azijiečiai arba baltieji.

Kepenų funkcijos pažeidimas

Specialiame kepenų funkcijos pažeidimo tyrime po pavienės per burną suvartotos 30 mg Vizimpro dozės dakomitinibo ekspozicija (pagal AUC_{inf} ir C_{max}) silpno kepenų funkcijos pažeidimo (A klasės pagal *Child-Pugh*; N = 8) atvejais nepakito, o vidutinio kepenų funkcijos pažeidimo (B klasės pagal *Child-Pugh*; N = 9) atvejais atitinkamai sumažėjo 15 % ir 20 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali (N = 8). Atliekant antrąjį kepenų pažeidimui įvertinti skirtą tyrimą, po pavienės per burną vartojamos 30 mg Vizimpro dozės tiriamiesiems, turintiems sunkų (C klasės pagal *Child-Pugh* skalę; N = 8) kepenų funkcijos pažeidimą, dakomitinibo ekspozicija pagal AUC_{inf} išliko nepakitusi, o pagal C_{max} – padidėjo 31 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali (N = 8). Be to, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 1 381 paciento duomenis (įskaitant 158 pacientų, turėjusių lengvą kepenų funkcijos pažeidimą pagal JAV nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute, NCI*) kriterijus [bendrasis bilirubinas $\leq$ viršutinė normos riba (VNR), o aspartataminotransferazė (AST) $>$ VNR, arba bendrasis bilirubinas $>1,0\text{--}1,5 \times \text{VNR}$, o AST rodmuo bet koks, N = 158]), lengvas kepenų funkcijos pažeidimas įtakos dakomitinibo farmakokinetikai neturi. Pagal nedidelį skaičių pacientų vidutinio pažeidimo grupėje [bendrasis bilirubinas $>1,5\text{--}3 \times \text{VNR}$, o AST rodmuo bet koks; N = 5], dakomitinibo farmakokinetikos pokyčio įrodymų nerasta.

Inkstų funkcijos pažeidimas

Tyrimų su pacientais, turinčiais inkstų funkcijos pažeidimų, neatlikta. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, lengvas ($60 \text{ ml/min} \leq \text{KrKl} < 90 \text{ ml/min}$; N = 590) ir vidutinis ($30 \text{ ml/min} \leq \text{KrKl} < 60 \text{ ml/min}$; N = 218) inkstų funkcijos pažeidimas dakomitinibo farmakokinetikos, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali ($\text{KrKl} \geq 90 \text{ ml/min}$; N = 567), nekeičia. Turimi riboti farmakokinetiniai duomenys apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{KrKl} < 30 \text{ ml/min}$) (N=4). Farmakokinetika su pacientais, kuriems reikia hemodializės, netirta.

Ekspozicijos ir atsako santykis

Aiškiaus dakomitinibo ekspozicijos santykio su veiksmingumu tirtame ekspozicijos intervale nenustatyta. Reikšmingas ekspozicijos ir saugumo santykis nustatytas ≥ 3 laipsnio išbėrimo / akneforminio dermatito, kito toksinio poveikio odai, viduriavimo ir ≥ 1 laipsnio stomatito atvejais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Sušeriamų kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose, trukusių iki 6 mėnesių su žiurkėmis ir 9 mėnesių su šunimis, pagrindinis toksinis poveikis nustatytas odai ir plaukams (odos pokyčiai žiurkėms ir šunims; plaukų folikulų atrofija / displazija žiurkėms), inkstams (papildinė nekrozė, dažnai kartu su kanalėlių degeneracija, regeneracija, dilatacija ir (arba) atrofija bei šlapimo žymenų, rodančių inkstų

pažeidimą, pokyčiais žiurkėms; geldelių erozija arba išopėjimas kartu su susijusiu uždegimu nesant inkstų disfunkciją rodančių žymenų šunims), akims (ragenos epitelio atrofija žiurkėms ir šunims; ragenos opos / erozijos su paraudusia (-iomis) / sutinusia (-iomis) jungine (-ėmis), konjunktyvitas, trečiojo akies voko padidėjimas, sustiprėjęs žvairumas, primerktos akys, ašarojimas ir (arba) išskyros iš akių šunims), virškinimo sistemai (enteropatija žiurkėms ir šunims, nosies erozijos / opos su gleivinių paraudimu šunims) ir kitų organų epitelinių ląstelių atrofija žiurkėms. Be to, tik žiurkėms nustatyta kepenų ląstelių nekrozė su transaminazių aktyvumo padidėjimu ir kepenų ląstelių vakuolizacija. Šis poveikis buvo grįžtamas, išskyrus plaukų folikulų ir inkstų pokyčius. Visas poveikis nustatytas esant sisteminei ekspozicijai, mažesnei už susidarančią žmogui vartojant rekomenduojamą 45 mg dozę vieną kartą per parą.

Genotoksiškumas

Dakomitinibas tirtas naudojant genetinės toksikologijos tyrimų seriją. Dakomitinibas neturėjo mutageninio poveikio atliekant bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą (Ames) ir neturėjo klastogeninio arba aneugeninio poveikio atliekant *in vivo* kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą su žiurkių patiniais ir patelėmis. Dakomitinibas esant citotoksinei koncentracijai turėjo klastogeninį poveikį atliekant *in vitro* žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos tyrimą. Remiantis neigiamu atsaku, nustatyta atliekant bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą, dakomitinibas tiesiogiai DNR neveikia, ir chromosomų pažeidimų atliekant kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą nesukelia, kai nesurištos medžiagos koncentracija pagal AUC arba C_{max} atitinka maždaug 60–70 kartų didesnę, nei susidaro vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę. Tad nesitikima, kad dakomitinibas esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai veikia genotoksiškai.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su dakomitinibu neatlikta.

Neigiamas poveikis vaisingumui

Vaisingumo tyrimų su dakomitinibu neatlikta. Kartotinių dakomitinibo dozių toksiškumo tyrimais nustatytas poveikis žiurkių patelių reprodukcijos organams, kai nesurištos medžiagos koncentracija pagal AUC atitiko maždaug 0,3 karto didesnę, nei susidaro vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (6 mėnesius); šis poveikis apsiribojo grįžtama gimdos kaklelio ir makšties epitelio atrofija. Poveikio reprodukcijos organams nenustatyta žiurkių patinams 6 mėnesius skiriant ≤ 2 mg/kg per parą dozes (kai nesurištos medžiagos koncentracija pagal AUC atitiko maždaug 1,1 karto didesnę, nei susidaro vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę) arba šunų patinams 9 mėnesius skiriant ≤ 1 mg/kg per parą dozes (kai nesurištos medžiagos koncentracija pagal AUC atitiko maždaug 0,3 karto didesnę, nei susidaro vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę).

Toksinis poveikis vystymuisi

Embriofetalinio vystymosi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais vaikingos patelės jauniklių organogenezės laikotarpiu šertos dozėmis, kai nesurištos medžiagos koncentracija pagal AUC atitiko atitinkamai iki 2,4 kartų ir 0,3 karto didesnę, nei susidaro vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę. Vaikingų žiurkių ir triušių svorio prieaugis ir pašaro suvartojimas buvo mažesnis. Vaikingoms patelėms toksiškos dozės turėjo toksinį poveikį žiurkių vaisiams: vaisių kūno masė buvo mažesnė ir dažniau pasitaikė padikaulių nesukaulėjimo atvejų.

Fototoksiškumas

Dakomitinibo fototoksiškumo tyrimu su pigmentuotomis žiurkėmis vaisto fototoksinio poveikio nenustatyta.

Pavojaus aplinkai vertinimas

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad dakomitinibas gali būti labai patvarus, bioakumuliacinis ir toksiškas aplinkai (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas

Plėvelė

Mėlynasis dažiklis „Opadry II Blue 85F30716“, kuriame yra:
Iš dalies hidrolizintas polivinilo alkoholis (E1203)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 plėvelė dengtų tablečių. Vienoje pakuotėje yra 30 plėvelė dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Dakomitinibas gali būti labai patvari, bioakumulytyvi ir toksiška medžiaga (žr. 5.3 skyrių). Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. balandžio 2 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gruodžio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo: preparato charakteristikų santraukos, 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vizimpro 15 mg plėvele dengtos tabletės
dakomitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg dakomitinibo (dakomitinibo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1354/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vizimpro 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vizimpro 15 mg tabletės
dakomitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipo pavidalu)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vizimpro 30 mg plėvele dengtos tabletės
dakomitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg dakomitinibo (dakomitinibo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1354/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vizimpro 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vizimpro 30 mg tabletės
dakomitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipo pavidalu)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vizimpro 45 mg plėvele dengtos tabletės
dakomitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 45 mg dakomitinibo (dakomitinibo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1354/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vizimpro 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vizimpro 45 mg tabletės
dakomitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipo pavidalu)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vizimpro 15 mg plėvele dengtos tabletės
Vizimpro 30 mg plėvele dengtos tabletės
Vizimpro 45 mg plėvele dengtos tabletės
dakomitinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vizimpro ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vizimpro
3. Kaip vartoti Vizimpro
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vizimpro
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vizimpro ir kam jis vartojamas

Vizimpro sudėtyje yra veikliosios medžiagos dakomitinibo, kuris priklauso vaistų, vadinamų baltymų tirozino kinazių inhibitorių (slopiklių) grupei. Šios grupės vaistai skiriami vėžiui gydyti.

Vizimpro skirtas gydyti suaugusiuosius, sergančius tam tikro tipo plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV). Jeigu tyrimu nustatyta tam tikrų pokyčių (mutacijų) vėžinių ląstelių gene, vadinamame EAFR (epidermio augimo faktoriaus receptorių) genu, ir vėžys išplitęs į kitą plautį arba kitus organus, toks vėžys greičiausiai reaguos į gydymą Vizimpro.

Vizimpro gali Jums skirti pirmajam gydymui, jeigu plaučių vėžys išplitęs į kitą plautį arba kitus organus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vizimpro

Vizimpro vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija dakomitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Vizimpro:

- jeigu esate turėję kitų plaučių sutrikimų. Tam tikri plaučių sutrikimai Vizimpro gydymo metu gali pasunkėti, nes Vizimpro gydymo metu gali sukelti plaučių uždegimą. Simptomai gali būti panašūs į plaučių vėžį. Iškart pasakykite gydytojui, jeigu atsirado naujų simptomų arba pasunkėjo buvę, pvz., sunku kvėpuoti, dūstate, kosėjate iškosėdami arba neiškosėdami skreplių (gleivių) arba karščiujate.
- Jeigu vartojate bet kokių vaistų, nurodytų skyriuje *Kiti vaistai ir Vizimpro*.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vartojant šio vaisto:

- pradėdate viduriuoti, -svarbu nedelsiant pradėti gydyti viduriavimą;

- išberia odą, -svarbu anksti pradėti gydyti odos išbėrimą;
- pasireiškia bet kokių kepenų sutrikimų simptomų, kurie gali būti odos ir akių obuolių pageltimas (gelta), tamsus arba rudas (arbatos spalvos) šlapimas, šviesios spalvos išmatos.

Vaikams ir paaugliams

Vizimpro tyrimų su vaikais arba paaugliais neatlikta, jo negalima duoti jaunesniems nei 18 metų pacientams.

Kiti vaistai ir Vizimpro

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote ar galite vartoti kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tai svarbu, nes tam tikrų vaistų poveikis gali sustiprėti vartojant Vizimpro. Tai be kita ko šie vaistai:

- prokainamidas, skirtas širdies aritmijoms gydyti;
- pimozidas ir tioridazinas, skirti šizofrenijai ir psichozei gydyti.

Gydydamiesi Vizimpro, šių vaistų vartoti negalite.

Šie vaistai gali sumažinti Vizimpro poveikį:

- ilgalaikio poveikio vaistai, skirti skrandžio rūgštingumui sumažinti, pvz., protonų siurblio inhibitoriai (vartojami esant opaligei, virškinimo sutrikimams ar rėmeniui).

Gydydamiesi Vizimpro, šių vaistų vartoti negalite. Vietoj jų galite vartoti trumpo poveikio vaistų, pvz., antacidų arba H2 blokatorių. Jeigu vartojate H2 blokatorių, gerkite Vizimpro dozę bent 2 valandas prieš H2 blokatoriaus vartojimą arba 10 valandų po jo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Gydydamasi Vizimpro turite vengti pastoti, nes šis vaistas gali pakenkti kūdikiui. Jeigu yra galimybių pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai 17 parų po jo. Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, turite nedelsdama kreiptis į gydytoją.

Žindymas

Nežindykite šio vaisto vartojimo metu, nes nežinoma, ar jis gali pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vizimpro vartojantiems pacientams gali pasireikšti nuovargis ir sudirgti akys. Jeigu jaučiatės pavargę arba sudirgo akys, turite būti atsargūs vairuodami arba valdydami mechanizmus.

Vizimpro sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (randamos šviežio arba fermentuoto pieno produktuose). Jeigu Jūs gydytojas yra minėjęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartodami šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Vizimpro

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama dozė yra 45 mg, suvartojama per burną kasdien.
- Vartokite tabletę kasdien maždaug tuo pačiu metu.

- Tabletę reikia nuryti nesukramtytą užsigeriant stikline vandens.
- Galite vartoti tabletę su maistu arba be jo.

Gydytojas gali sumažinti vaisto dozę, atsižvelgdamas į tai, kaip toleruojate vaistą.

Ką daryti pavartojus per didelę Vizimpro dozę?

Jeigu suvartojote daugiau Vizimpro, nei skirta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę.

Pamiršus pavartoti Vizimpro

Jeigu praleidote dozę arba vėmėte, kitą dozę vartokite pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Vizimpro

Nenustokite vartoti Vizimpro, kol nenurodys gydytojas. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį – Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo:

- Plaučių uždegimą (dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
Pasunkėjusį kvėpavimą, dusulį, galbūt kartu su kosuliu arba karščiavimu. Tai gali reikšti, kad susirgote plaučių uždegimu, vadinamu intersticine plaučių liga, kuri gali baigtis mirtimi.
- Viduriavimą (labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
Viduriuojant galima netekti daug skysčių (dažnai), gali sumažėti kalio kiekis kraujyje (labai dažnai) ir pablogėti inkstų funkcija; šie sutrikimai gali baigtis mirtimi. Vos tik pastebėję, kad dažniau tuštinatės, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, gerkite daug skysčių ir kaip galima greičiau pradėkite viduriavimą stabdantį gydymą. Prieš pradėdami gydytis Vizimpro turite būti pasiruošę vaistų nuo viduriavimo.
- Odos išsibėrimą (labai dažnas).
Svarbu pradėti anksti gydyti išbėrimą. Jeigu išbėrė, pasakykite gydytojui. Jeigu išbėrimo gydymas neveiksmingas arba išbėrimo būklė pablogėja (pvz., jeigu oda ima luptis ar skilinėti), turite nedelsdami pasakyti tai gydytojui, nes gydytojas gali nuspręsti sustabdyti gydymą Vizimpro. Išbėrimas gali atsirasti arba jo būklė pablogėti saulės veikiamose srityse.
Rekomenduojama saugotis nuo saulės drabužiais ir priemonėmis su saulės filtrais.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį kitą toliau nurodytą šalutinį poveikį:

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- burnos ir lūpų uždegimas;
- nagų pažeidimai;
- odos sausėjimas;
- apetito praradimas;
- akių sausėjimas, paraudimas arba niežėjimas;
- kūno masės kritimas;
- plaukų slinkimas;
- niežėjimas;
- kepenų fermentų kraujo tyrimo rodmenų nukrypimai;
- pykinimas arba vėmimas;
- delnų arba padų paraudimas arba skausmas;
- nuovargis;
- silpnumas;
- odos įtrūkiai.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- skonio pojūčio pakitimai;
- odos lupimasis;
- akių uždegimas;
- nenormalus augančių kūno plaukų kiekis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vizimpro

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šis vaistas gali kelti pavojų aplinkai. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vizimpro sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dakomitinibas (dakomitinibo monohidrato pavidalu). Tiekiamos įvairaus stiprumo Vizimpro plėvele dengtos tabletės.
Vizimpro 15 mg tabletė: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg dakomitinibo
Vizimpro 30 mg tabletė: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg dakomitinibo
Vizimpro 45 mg tabletė: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg dakomitinibo
- Pagalbinės medžiagos:
Tabletės šerdis: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas (žr. *Vizimpro sudėtyje yra laktozės ir natrio 2* skyriuje).
Plėvelė: mėlynasis dažiklis „Opadry II Blue 85F30716“, kuriame yra iš dalies hidrolizinto polivinilo alkoholio (E1203), talko (E553b), titano dioksido (E171), makrogolio (E1521), indigokarmino aliuminio dažalo (E132).

Vizimpro išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Vizimpro 15 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kaip mėlynos plėvele dengtos apvalios, abipusiai išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „DCB15“.
- Vizimpro 30 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kaip mėlyna plėvele dengta apvali, abipusiai išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „DCB30“.
- Vizimpro 45 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kaip mėlyna plėvele dengta apvali, abipusiai išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „DCB45“.

Vaistas pateikiamas lizdinėse pakuotėse, kuriose yra po 30 plėvele dengtų tablečių (tablečių).

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.