

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vizimpro 15 mg apvalkotās tabletes
Vizimpro 30 mg apvalkotās tabletes
Vizimpro 45 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vizimpro 15 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur dakomitiniba monohidrātu, kas ir ekvivalents 15 mg dakomitiniba (*dacomitinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg laktozes monohidrāta.

Vizimpro 30 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur dakomitiniba monohidrātu, kas ir ekvivalents 30 mg dakomitiniba (*dacomitinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 81 mg laktozes monohidrāta.

Vizimpro 45 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur dakomitiniba monohidrātu, kas ir ekvivalents 45 mg dakomitiniba (*dacomitinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 121 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Vizimpro 15 mg apvalkotās tabletes

Zila, apvalkota, ar diametru 6,35 mm, apaļa, abpusēji izliekta tablete, kurai vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer” un otrā pusē – “DCB15”.

Vizimpro 30 mg apvalkotās tabletes

Zila, apvalkota, ar diametru 7,5 mm, apaļa, abpusēji izliekta tablete, kurai vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer” un otrā pusē – “DCB30”.

Vizimpro 45 mg apvalkotās tabletes

Zila, apvalkota, ar diametru 9,0 mm, apaļa, abpusēji izliekta tablete, kurai vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer” un otrā pusē – “DCB45”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vizimpro paredzēts lietošanai monoterapijā kā pirmās izvēles līdzeklis pieaugušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (*metastatic non-small cell lung cancer* –

NSCLC) ar epidermas augšanas faktora receptoru (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) aktivējošām mutācijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Vizimpro drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms terapijas ar dakomitinibu uzsākšanas ir jānosaka EGFR mutāciju statuss (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā Vizimpro deva ir 45 mg perorāli vienu reizi dienā, līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai.

Pacienti jāiesaka lietot devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ja pacientam ir vemšana vai viņš devu izlaiž, papildu devu nedrīkst lietot, un nākamā izrakstītā deva jālieto parastajā laikā nākamajā dienā.

Devas pielāgošana

Atkarībā no individuālā drošuma un panesamības var būt nepieciešama devas pielāgošana. Ja nepieciešama devas samazināšana, Vizimpro deva jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā. Devas pielāgošanas un ārstēšanas vadlīnijas noteiktu nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādītas 2. tabulā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamā Vizimpro devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Devas līmenis	Deva (vienu reizi dienā)
Ieteicamā sākuma deva	45 mg
Pirmā devas samazināšana	30 mg
Otrā devas samazināšana	15 mg

2. tabula. Vizimpro devas pielāgošana un ārstēšana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības	Devas pielāgošana
Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	- Dakomitiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc IPS/pneimonīta diagnostiskās novērtēšanas laikā. - Dakomitiniba lietošana jāpārtrauc pilnīgi, ja tiek apstiprināts IPS/pneimonīts
Caureja	1. pakāpes caurejas gadījumā deva nav jāpielāgo. Ārstēšana ar pretcaurejas līdzekļiem, (piemēram, loperamīdu) jāuzsāk uzreiz, sākoties caurejai. Jāveicina atbilstoša šķidruma daudzuma perorāla uzņemšana caurejas laikā. 2. pakāpes caurejas gadījumā, ja stāvoklis 24 stundu laikā pēc pretcaurejas līdzekļu (piemēram, loperamīda) lietošanas un atbilstoša šķidruma daudzuma perorālas uzņemšanas nav uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpes caurejai, dakomitiniba lietošana uz laiku ir jāpārtrauc. Kad stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei, dakomitiniba lietošana ir jāatsāk tajā pašā devas līmenī, vai arī jāapsver samazināšana par 1 devas līmeni. ≥ 3. pakāpes caurejas gadījumā dakomitiniba lietošana ir jāpārtrauc. Jārāstē ar pretcaurejas līdzekļiem (piemēram, loperamīdu), kā arī ar atbilstoša šķidruma daudzuma uzņemšanu perorāli vai ar intravenozu šķidrumu vai elektrolītu ievadīšanu pēc nepieciešamības. Kad stāvoklis

Nevēlamās blakusparādības	Devas pielāgošana
	ir uzlabojies līdz ≤ 1 . pakāpei, dakomitiniba lietošana ir jāatsāk, samazinot par 1 devas līmeni
Ar ādu saistītas nevēlamās blakusparādības	• 1. pakāpes izsitumu vai eritematozu ādas stāvokļu gadījumā deva nav jāpielāgo. Jāuzsāk ārstēšana (piemēram, antibiotikas, lokāli lietojamie steroīdi un ādu mīkstinājoši līdzekļi). • 1. pakāpes eksfoliatīvu ādas stāvokļu gadījumā deva nav jāpielāgo. Jāuzsāk ārstēšana (piemēram, perorālās antibiotikas un lokāli lietojamie steroīdi). • 2. pakāpes izsitumu, eritematozu vai eksfoliatīvu ādas stāvokļu gadījumā deva nav jāpielāgo. Jāuzsāk ārstēšana vai jānodrošina papildu ārstēšana (piemēram, perorālās antibiotikas un lokāli lietojamie steroīdi). • Ja 2. pakāpes izsitumi, eritematozi vai eksfoliatīvi ādas stāvokļi saglabājas 72 stundas, kaut arī tiek veikta ārstēšana, dakomitiniba lietošana uz laiku ir jāpārtrauc. Kad stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei, dakomitiniba lietošana ir jāatsāk tajā pašā devas līmenī, vai arī jāapsver samazināšana par 1 devas līmeni. • ≥ 3. pakāpes izsitumu, eritematozu vai eksfoliatīvu ādas stāvokļu gadījumā dakomitiniba lietošana uz laiku ir jāpārtrauc. Jāuzsāk vai jāturpina ārstēšana un/vai jānodrošina papildu ārstēšana (piemēram, plaša spektra perorāli lietojamās vai intravenozās antibiotikas un lokāli lietojamie steroīdi). Kad stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei, dakomitiniba lietošana ir jāatsāk, samazinot par 1 devas līmeni.
Cita	• 1. vai 2. pakāpes toksicitātes gadījumā deva nav jāpielāgo. • ≥ 3. pakāpes toksicitātes gadījumā dakomitiniba lietošana ir jāpārtrauc, līdz simptomi samazinās līdz ≤ 2. pakāpei. Kad stāvoklis ir uzlabojies, dakomitiniba lietošana ir jāatsāk, samazinot par 1 devas līmeni.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Lietojot Vizimpro pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, sākuma deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem Vizimpro sākuma deva jāpielāgo līdz 30 mg vienu reizi dienā. Pēc vismaz 4 ārstēšanas nedēļām, ņemot vērā individuālo drošumu un panesamību, devu var palielināt līdz 45 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lietojot Vizimpro pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[CrCl] \geq 30$ ml/min), sākuma deva nav jāpielāgo. Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 30$ ml/min). Dati par pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pieejami. Tādēļ ieteikumus par devām šīm pacientu populācijām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) Vizimpro sākuma deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Vizimpro lietošanas drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā (< 18 gadi) nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Vizimpro ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni, un tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

EGFR mutāciju statusa novērtējums

Novērtējot pacienta EGFR mutāciju statusu, ir svarīgi izvēlēties apstiprinātu un stabilu metodoloģiju, lai izvairītos no viltus negatīviem vai viltus pozitīviem rezultātiem.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

IPS/pneimonīts, kas var būt letāls, ir novērots pacientiem, kuri lieto Vizimpro (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar IPS anamnēzē nav pētīti.

Lai izslēgtu IPS/pneimonītu, rūpīgi jānovērtē visi pacienti ar plaušu simptomiem, kas ir akūti sākušies, vai neizskaidrojami pasliktinājušies (piemēram, aizdusu, klepu, drudzi). Kamēr šie simptomi tiek izmeklēti, ārstēšana ar dakomitinību uz laiku jāpārtrauc. Ja ir apstiprināts IPS/pneimonīts, dakomitinība lietošana jāpārtrauc pilnībā, un pēc nepieciešamības jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Caureja

Ārstēšanās laikā ar Vizimpro ļoti bieži ziņots par caureju, tajā skaitā par smagu caureju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Caureja var izraisīt dehidratāciju ar vai bez nieru darbības traucējumiem, kas var būt ar letālu iznākumu, ja netiek atbilstoši ārstēta.

Proaktīva caurejas ārstēšana jāuzsāk līdz ar pirmajām caurejas pazīmēm, it īpaši pirmajās 2 nedēļās pēc dakomitinība lietošanas uzsākšanas, tajā skaitā jālieto pietiekams šķidruma daudzums un pretcaurejas līdzekļi, un caurejas ārstēšana jāturpina, līdz šķidra vēdera izeja nav novērota 12 stundas. Ir jālieto pretcaurejas līdzekļi (piemēram, loperamīds), un, ja nepieciešams, to deva jāpalielina līdz lielākajai apstiprinātajai ieteicamajai devai. Pacientiem dakomitinība terapijas laikā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt devas lietošanu un/vai samazināt devu. Pacientiem jāturpina pietiekama šķidruma daudzuma lietošana perorāli un pacientiem, kuriem novēro dehidratāciju, var būt nepieciešama intravenoza šķidruma un elektrolītu ievadīšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar ādu saistītas nevēlamās blakusparādības

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Vizimpro, ziņots par izsitumiem, eritematoziem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai novērstu ādas sausumu, jāuzsāk mitrinošu līdzekļu lietošana, un izsitumu gadījumā jāuzsāk ārstēšana ar lokāli lietojamām antibiotikām, ādu mīkstinājošiem līdzekļiem un lokāli lietojamiem steroīdiem. Pacientiem, kuriem attīstās eksfoliatīvi ādas stāvokļi, jāuzsāk ārstēšana ar perorāli lietojamām antibiotikām un lokāli lietojamiem steroīdiem. Ja kāds no šiem stāvokļiem pasliktinās līdz 2. vai lielākai smaguma pakāpei, jāapsver plaša spektra perorāli lietojamo vai intravenozo antibiotiku lietošana. Izsitumi, eritematozi un eksfoliatīvi ādas stāvokļi var rasties vai pasliktināties zonās, kas ir pakļautas saules iedarbībai. Iesakiet pacientiem lietot aizsargājošu apģērbu un saules aizsargkrēmu pirms nokļūšanas saules iedarbībā. Pacientiem dakomitinība terapijas laikā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt devas lietošanu un/vai samazināt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte un paaugstināts transamināžu līmenis

Vizimpro terapijas laikā ziņots par paaugstinātu transamināžu līmeni (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts transamināžu līmenis) (skatīt 4.8. apakšpunktu). No NSCLC pacientiem, kuri tika ārstēti ar dakomitinību 45 mg vienu reizi dienā, 4 (1,6%) pacientiem ziņots par atsevišķiem hepatotoksicitātes gadījumiem. Visā dakomitinība programmā 1 pacientam aknu mazspēja izraisīja letālu iznākumu. Tādēļ ieteicams periodiski pārbaudīt aknu darbību. Pacienti, kuriem, lietojot dakomitinību, rodas izteikta transamināžu līmeņa paaugstināšanās, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles, ko metabolizē citohroms P450 (CYP)2D6

Vizimpro var palielināt citu CYP2D6 metabolizēto līdzekļu iedarbību (vai mazināt aktīvo metabolītu iedarbību). Jāizvairās no vienlaicīgas tādu zāļu lietošanas, kuras galvenokārt metabolizē CYP2D6, ja vien šo zāļu lietošana netiek uzskatīta par nepieciešamu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi mijiedarbības veidi

Jāizvairās no protonu sūkņa inhibitoru (PSI) vienlaicīgas lietošanas ar dakomitinību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dakomitinība vienlaicīga lietošana kopā ar līdzekļiem, kas paaugstina kuņģa pH līmeni

Dakomitinība šķīdība ūdenī ir atkarīga no pH līmeņa, un zems (skābs) pH līmenis rada lielāku šķīdību. Pētījumā iegūtie dati 24 veselām pētāmām personām liecināja, ka vienlaicīga vienreizējas 45 mg dakomitinība devas lietošana kopā ar 40 mg PSI rabeprazola devu vienu reizi dienā 7 dienas ilgi samazināja dakomitinība C_{max} un $AUC_{0-96\text{ h}}$ (laukums zem koncentrācijas-laika līknes laikā no 0 līdz 96 stundām) un AUC_{inf} (AUC laikā no 0 līdz bezgalībai) ($n=14$) attiecīgi par aptuveni 51%, 39% un 29%, salīdzinot ar vienreizēju 45 mg dakomitinība devu, lietojot to vienu pašu. Saņemot dakomitinība terapiju, jāizvairās no PSI lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz novērošanas datiem 8 pacientiem pētījumā A7471001, vietēji lietojama antacīda devas lietošanai nebija acīmredzamas ietekmes uz dakomitinība C_{max} un AUC_{inf} rādītājiem. Pamatojoties uz apkopotiem pacientu datiem, histamīna-2 (H2) receptoru antagonisti acīmredzami neietekmēja dakomitinība līdzsvara stāvokļa zemāko koncentrāciju (vidējais ģeometriskais rādītājs 86% (90% TI: 73; 101)). Ja nepieciešams, drīkst lietot vietēji lietojamus antacīdus un H2 receptoru antagonistus. Dakomitinibs jālieto 2 stundas pirms vai vismaz 10 stundas pēc H2 receptoru antagonistu lietošanas.

Dakomitinība un CYP2D6 substrātu vienlaicīga lietošana

Lietojot vienlaicīgi, vienreizēja perorāli lietota 45 mg dakomitinība deva paaugstināja deksstrometorfāna, CYP2D6 marķiersubstrāta, vidējo iedarbību (AUC_{last} un C_{max}) par attiecīgi 855% un 874%, salīdzinot ar iedarbību, ja deksstrometorfānu lieto vienu pašu. Šie rezultāti liecina, ka dakomitinibs var palielināt citu zāļu iedarbību (vai samazināt aktīvu metabolītu iedarbību), kuras primāri metabolizē CYP2D6. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, kuras galvenokārt metabolizē CYP2D6 (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šādu zāļu vienlaicīga lietošana ir nepieciešama,

jāievēro attiecīgie šo zāļu lietošanas norādījumi par vienlaicīgu lietošanu ar spēcīgiem CYP2D6 inhibitoriem.

Dakomitiniba ietekme uz zāļu transportvielām

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dakomitinibs var inhibēt P-glikoproteīna (P-gp) (kuņģa-zarnu (KZ) traktā), krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP (sistēmiski un KZ traktā) un organisko katjonu transportvielas (OCT)1 aktivitāti klīniski nozīmīgās koncentrācijās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības Vizimpro lietošanas laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem šīs zāles, terapijas laikā un vismaz 17 dienas (5 eliminācijas pusperiodus) pēc terapijas beigām ir jāizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Dati par dakomitiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par nelielu ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti (mazāka mātes ķermeņa masas palielināšanās un mazāks barības patēriņš žurkām un trušiem, un mazāka augļa ķermeņa masa, kā arī palielināta neosificētu metatarsālo kaulu sastopamība tikai žurkām) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz darbības mehānismu, dakomitiniba lietošana grūtniecības laikā var būt kaitīga augļa attīstībai. Dakomitinibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Sievietes, kuras lieto dakomitinibu grūtniecības laikā vai kurām dakomitiniba lietošanas laikā ir iestājusies grūtniecība, ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dakomitinibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tā kā daudzas zāles izdalās cilvēka pienā un pastāv risks, ka dakomitinibs ar krūti barotiem zīdaiņiem var izraisīt nopietnas nevēlamās blakusparādības, mātēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi saistībā ar dakomitiniba lietošanu nav veikti. Neklīniskie drošuma pētījumi liecināja par dzemdes kakla un maksts epitēlija atgriezenisku atrofiju žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vizimpro maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem dakomitiniba lietošanas laikā rodas nogurums vai ar acīm saistītas nevēlamās blakusparādības, ir jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanās ar Vizimpro ilguma mediāna visos apkopotajos datos bija 66,7 nedēļas.

Pacienti, kuri saņēma dakomitinibu, visbiežāk novērotās (> 20%) nevēlamās blakusparādības bija caureja (88,6%), izsitumi (79,2%), stomatīts (71,8%), nagu bojājumi (65,5%), sausa āda (33,3%), samazināta ēstgriba (31,8%), konjunktivīts (24,7%), ķermeņa masas samazināšanās (24,3%), alopecija (23,1%), nieze (22,4%), paaugstināts transamināžu līmenis (22,0%) un slikta dūša (20,4%).

Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām ziņots 6,7% ar dakomitinibu ārstēto pacientu. Pacientiem, kuri saņēma dakomitinibu, visbiežāk novērotās ($\geq 1\%$) nopietnās nevēlamās blakusparādības bija caureja (2,0%), intersticiāla plaušu slimība (1,2%), izsitumi (1,2%) un samazināta ēstgriba (1,2%).

Par nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ tika samazināta deva, ziņoja 52,2% ar dakomitinibu ārstēto pacientu. Pacientiem, kuri saņēma dakomitinibu, visbiežāk novērotie ($> 5\%$) devas samazināšanas iemesli bija izsitumi (32,2%), nagu bojājumi (16,5%) un caureja (7,5%).

Par nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ terapija tika pārtraukta, ziņots 6,7% ar dakomitinibu ārstēto pacientu. Pacientiem, kuri saņēma dakomitinibu, visbiežākie ($> 0,5\%$) iemesli zāļu lietošanas pārtraukšanai nevēlamu blakusparādību dēļ bija izsitumi (2,4%), intersticiāla plaušu slimība (2,0%) un caureja (0,8%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir norādītas ar Vizimpro lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasei (OSK). Katras OSK ietvaros nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc to sastopamības biežuma, sākot ar biežākajām blakusparādībām, kas definētas šādā veidā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Dakomitiniba klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības (N = 255)

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Samazināta ēstgriba Hipokaliēmija ^a	Dehidratācija
Nervu sistēmas traucējumi		Disgeizija
Acu bojājumi	Konjunktivīts ^b	Keratīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Intersticiāla plaušu slimība ^{*c}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja [*] Stomatīts ^d Vemšana Slikta dūša	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^e Palmāri plantārās eritrodizestēzijas sindroms Ādas plaisas Sausa āda ^f Nieze ^g Nagu bojājumi ^h Alopēcija	Ādas lobīšanās ⁱ Hipertrihoze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums Astēnija	
Izmeklējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis ^j Ķermeņa masas samazināšanās	

Apkopotie dati, kas iegūti 255 pacientiem, kuri klīnisko pētījumu ietvaros saņēma Vizimpro 45 mg vienu reizi dienā kā sākuma devu NSCLC ar EGFR aktivējošām mutācijām pirmās izvēles ārstēšanai.

* Ziņots par letāliem gadījumiem.

^a Hipokaliēmija ietver šādus ieteicamos terminus (IT): pazemināts kālija līmenis asinīs, hipokaliēmija.

^b Konjunktivīts ietver šādus IT: blefarīts, konjunktivīts, sausa acs, neinfekciозs konjunktivīts.

^c Intersticiāla plaušu slimība ietver šādus IT: intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts.

^d Stomatīts ietver šādus IT: aftoza čūla, heilīts, sausa mute, gļotādas iekaisums, mutes dobuma čūlas, sāpes mutes dobumā, orofaringeālas sāpes, stomatīts.

^e Izsitumi (minēti arī kā “izsitumi un eritematozi ādas stāvokļi”) ietver šādus IT: akne, *dermatitis acneiform*, eritēma, daudzformu eritēma, izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi.

^f Sausa āda ietver šādus IT: sausa āda, kseroze.

^g Nieze ietver šādus IT: nieze, izsitumi ar niezi.

^h Nagu bojājumi ietver šādus IT: icaudzis nags, naga gultnes asiņošana, naga gultnes iekaisums, naga krāsas izmaiņas, naga bojājums, naga infekcija, naga toksicitāte, onihoklāze, oniholīze, onihomadēze, paronīhijs.

ⁱ Ādas lobīšanās (minēta arī kā “eksfoliatīvi ādas stāvokļi”) ietver šādus IT: ekxfoliatīvi izsitumi, ādas lobīšanās.

^j Paaugstināts transamināžu līmenis ietver šādus IT: paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts transamināžu līmenis.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 10% pētījuma ARCHER 1050 pacientu, apkopotas 4. tabulā pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* – NCI-CTC) pakāpes.

4. tabula. Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības 3. fāzes pētījumā ARCHER 1050 (N = 451)

	Dakomitinibs (N = 227)			Gefitinibs (N = 224)		
Nevēlamās blakusparādības ^a	Visas pakāpes %	3. pakāpe %	4. pakāpe %	Visas pakāpes %	3. pakāpe %	4. pakāpe %
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Samazināta ēstgriba	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipokaliēmija ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Acu bojājumi</i>						
Konjunktivīts ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatīts ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Slikta dūša	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Palmāri plantārās eritrodizestēzijas sindroms	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Sausa āda ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Nieze ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Nagu bojājumi ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopēcija	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						
Astēnija	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Izmeklējumi</i>						
Paaugstināts transamināžu līmenis ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Ķermeņa masas samazināšanās	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Iekļautas tikai nevēlamās blakusparādības ar $\geq 10\%$ sastopamību dakomitiniba grupā.
^b Hipokaliēmija ietver šādus ieteicamos terminus (IT): pazemināts kālija līmenis asinīs, hipokaliēmija.
^c Konjunktivīts ietver šādus IT: blefarīts, konjunktivīts, sausa acs, neinfekciozs konjunktivīts.
^d Dakomitiniba grupā tika ziņots par 1 letālu gadījumu.
^e Stomatīts ietver šādus IT: aftoza čūla, heilīts, sausa mute, gļotādas iekaisums, mutes dobuma čūlas, sāpes mutes dobumā, orofaringeālas sāpes, stomatīts.
^f Izsitumi ietver šādus IT: akne, *dermatitis acneiform*, eritēma, izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi.
^g Sausa āda ietver šādus IT: sausa āda, kseroze.
^h Nieze ietver šādus IT: nieze, izsitumi ar niezi.
ⁱ Nagu bojājumi ietver šādus IT: icaudzis nags, naga krāsas izmaiņas, naga bojājums, naga infekcija, naga toksicitāte, onihoklāze, oniholīze, onihomadēze, paronīhijs.
^j Paaugstināts transamināžu līmenis ietver šādus IT: paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts transamināžu līmenis.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Par IPS/pneimonītu kā nevēlamo blakusparādību ziņoja 2,7% pacientu, kuri saņēma Vizimpro, un par ≥ 3 . pakāpes IPS/pneimonītu kā nevēlamo blakusparādību ziņoja 0,8% pacientu, tajā skaitā par vienu letālu gadījumu (0,4%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuri saņēma dakomitinību, laika mediāna līdz pirmajai jebkuras pakāpes IPS/pneimonīta epizodei bija 16 nedēļas, bet laika mediāna līdz sliktākajai IPS/pneimonīta epizodei bija 16 nedēļas. Jebkuras pakāpes un ≥ 3 . pakāpes IPS/pneimonīta ilguma mediāna bija attiecīgi 13 nedēļas un 1,5 nedēļas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Caureja

Pacientiem, kuri saņēma Vizimpro (88,6%), visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija caureja, un par ≥ 3 . pakāpes caureju kā nevēlamo blakusparādību ziņoja 9,4% pacientu. Klīniskajā pētījumā vienam pacientam (0,4%) bija letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēma dakomitinibu, laika mediāna līdz pirmajai jebkuras pakāpes caurejas epizodei bija 1 nedēļa, bet laika mediāna līdz sliktākajai caurejas epizodei bija 2 nedēļas. Jebkuras pakāpes un ≥ 3 . pakāpes caurejas ilguma mediāna bija attiecīgi 20 nedēļas un 1 nedēļa (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar ādu saistītas nevēlamās blakusparādības

Par izsitumiem, eritematoziem un eksfoliatīviem ādas stāvokļiem kā par nevēlamām blakusparādībām ziņoja attiecīgi 79,2% un 5,5% pacientu, kuri saņēma Vizimpro. Ar ādu saistītas nevēlamās blakusparādības bija no 1. līdz 3. pakāpei. Visbiežāk ziņotās 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības (25,5%) bija 3. pakāpes izsitumi un eritematozi ādas stāvokļi. Par 3. pakāpes eksfoliatīviem ādas stāvokļiem ziņoja 0,8% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēma dakomitinibu, laika mediāna līdz pirmajai jebkuras pakāpes izsitumu un eritematozu ādas stāvokļu epizodei bija 2 nedēļas, bet laika mediāna līdz sliktākajai izsitumu un eritematozu ādas stāvokļu epizodei bija 7 nedēļas. Jebkuras pakāpes un ≥ 3 . pakāpes izsitumu un eritematozu ādas stāvokļu ilguma mediāna bija attiecīgi 53 nedēļas un 2 nedēļas. Pacientiem, kuri saņēma dakomitinibu, laika mediāna līdz pirmajai jebkuras pakāpes eksfoliatīvu ādas stāvokļu epizodei bija 6 nedēļas, bet laika mediāna līdz sliktākajai eksfoliatīvu ādas stāvokļu epizodei bija 6 nedēļas. Jebkuras pakāpes un ≥ 3 . pakāpes eksfoliatīvu ādas stāvokļu ilguma mediāna bija attiecīgi 10 nedēļas un aptuveni 2 nedēļas.

Paaugstināts transamināžu līmenis

Par paaugstinātu transamināžu līmeni (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts transamināžu līmenis) ziņoja 20,0% pacientu, kuri saņēma Vizimpro, un tas bija 1.–3. pakāpes, bet 1. pakāpes bija visbiežāk (18,4%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēma dakomitinibu, laika mediāna līdz pirmajai jebkuras pakāpes transamināžu līmeņu paaugstināšanās epizodei bija 12 nedēļas, bet laika mediāna līdz sliktākajai transamināžu līmeņu paaugstināšanās epizodei bija 12 nedēļas. Jebkuras pakāpes un ≥ 3 . pakāpes ilguma mediāna attiecīgi bija 11 nedēļas un 1 nedēļa.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot devas, kas pārsniedza 45 mg vienu reizi dienā, galvenokārt bija gastrointestinālas, dermatoloģiskas un konstitucionālas (piemēram, nogurums, nespēks un ķermeņa masas zudums).

Dakomitiniba antidots nav zināms. Dakomitiniba pārdozēšanas ārstēšanā jāietver simptomātiska terapija un vispārēji atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EB07

Darbības mehānisms

Dakomitinibs ir cilvēka epidermas augšanas faktora receptoru (HER) (EGFR/HER1, HER2 un HER4) inhibitors ar aktivitāti pret mutētu EGFR ar delēcijām 19. eksonā vai L858R aizstāšanu 21. eksonā. Dakomitinibs selektīvi un neatgriezeniski saistās ar tā HER saimes receptoriem, tādējādi nodrošinot ilgstošu inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte

Vizimpro pirmās izvēles ārstēšanā NSCLC pacientiem ar EGFR aktivējošām mutācijām (ARCHER 1050)

Vizimpro efektivitāte un drošums tika pētīts 3. fāzes pētījumā (ARCHER 1050) pacientiem ar lokāli progresējošu, ķirurģiskai ārstēšanai vai staru terapijai nepiemērotu vai metastātisku NSCLC ar aktivējošām EGFR mutācijām, lai pierādītu dakomitiniba pārākumu pār gefitinibu. Kopumā 452 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu dakomitinibu vai gefitinibu daudzcentru, starptautiskā, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā.

Ārstēšanai tika nozīmēta perorāla lietošana nepārtraukti katru dienu līdz slimības progresēšanai, jaunas pretvēža terapijas uzsākšanai, nepanesamai toksicitātei, piekrišanas atsaukšanai, nāvei vai pētnieka lēmuma pieņemšanai saskaņā ar protokolu atkarībā no tā, kas notika pirmais. Randomizācijas stratifikācijas faktori bija rase (japāņi salīdzinājumā ar kontinentālo Ķīnu un salīdzinājumā ar citām Austrumāzijas valstīm, un salīdzinājumā ar valstīm, kas nav Austrumāzijas valstis, atkarībā no pacienta apgalvotā), kā arī EGFR mutācijas statuss (19. eksona delēcija salīdzinājumā ar L858R mutāciju 21. eksonā). EGFR mutācijas statusu noteica standartizēts un komerciāli pieejams testu komplekts.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Progression-Free Survival* – PFS), ko noteica maskēts neatkarīgs, centrāls radioloģisks (*Independent Radiology Central* – IRC) pārskats. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*Objective Response Rate* – ORR), atbildes reakcijas ilgums (*Duration of Response* – DoR) un kopējā dzīvildze (*Overall Survival* – OS).

Kopējās pētījuma populācijas demogrāfiskais raksturojums bija 60% sieviešu; vecuma mediāna iekļaušanas brīdī bija 62 gadi, bet 10,8% vecums bija ≥ 75 gadi. 30% bija sākotnējais funkcionālā stāvokļa pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) (*Performance Status* – PS) novērtējums 0 un 70% bija ECOG PS 1; 59% bija 19. eksona delēcija, bet 41% bija L858R 21. eksona mutācija. Pētījuma pacientu iedalījums pēc rases bija 23% baltās rases, 77% aziātu un $< 1\%$ melnādainās rases pārstāvji. Pacienti ar smadzeņu metastāzēm vai leptomeningeālo slimību, vai ar ECOG PS ≥ 2 bija izslēgti no pētījuma.

Statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās, kā to noteica IRC, tika pierādīts pacientiem, kuri tika randomizēti dakomitiniba lietošanai, salīdzinot ar tiem, kuri tika randomizēti gefitiniba lietošanai; skatīt 5. tabulu un 1. attēlu. PFS apakšgrupu analīze pēc IRC pārskata, pamatojoties uz sākotnējiem raksturlielumiem, bija atbilstoša PFS primārajai analīzei. Īpaši PFS riska attiecība (HR) pēc IRC pārskata aziātu un neaziātu pacientiem bija attiecīgi 0,509 (95% TI: 0,391; 0, 662) un 0,889 (95% TI: 0,568, 1,391). Aziātu pacientu PFS mediāna bija 16,5 mēneši dakomitiniba grupā un 9,3 mēneši gefitiniba grupā. Neaziātu pacientiem PFS mediāna bija 9,3 mēneši dakomitiniba grupā un 9,2 mēneši gefitiniba grupā.

Galīgās analīzes OS rezultāti (datu apkopošanas datums 2017. gada 17. februāris), kad 48,7% gadījumu bija notikuši, uzrādīja HR 0,760 (95% TI: 0,582; 0,993) un OS mediānas palielināšanos par 7,3 mēnešiem (OS mediāna: 34,1 mēnesis [95% TI: 29,5; 37,7] un 26,8 mēneši [95% TI: 23,7; 32,1] attiecīgi dakomitiniba un gefitiniba grupā). Tomēr saskaņā ar hierarhiskas testēšanas pieeju analīze tika apturēta ar ORR testēšanu, jo statistiskais nozīmīgums netika sasniegts. Tāpēc OS uzlabošanas statistisko nozīmīgumu nevarēja formāli novērtēt.

5. tabula. ARCHER 1050 pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu NSCLC ar EGFR aktivējošām mutācijām – ITT populācija*

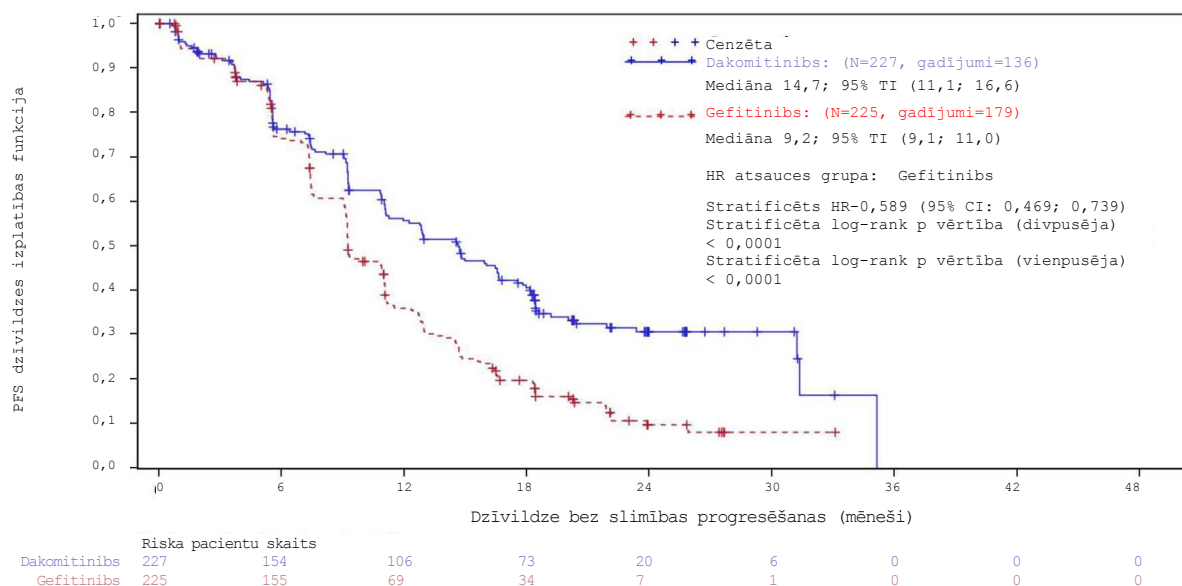
	Dakomitinibs N = 227	Gefitinibs N = 225
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pēc IRC)		
Pacientu skaits ar gadījumu, n (%)	136 (59,9%)	179 (79,6%)
PFS mediāna mēnešos (95% TI)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (95% TI) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
Divpusēja p vērtība ^b	< 0,0001	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (pēc IRC)		
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	74,9% (68,7; 80,4)	71,6% (65,2; 77,4)
Divpusēja p vērtība ^c	0,3883	
Atbildes reakcijas ilgums pacientiem ar atbildes reakciju (uz IRC)		
Pacientu ar atbildes reakciju skaits pēc IRC pārskata, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
DoR mediāna mēnešos (95% TI)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (95% TI) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
Divpusēja p vērtība ^b	< 0,0001	

*Dati pamatojas uz datu apkopošanas datumu 2016. gada 29. jūlijā.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; EGFR = epidermas augšanas faktora receptors; HR = riska attiecība (*hazard ratio*); IRC = neatkarīgs, centrāls radioloģisks pārskats; ITT = terapijai paredzēto pacientu populācija (*intent-to-treat*); IWRS = interaktīvā tīmekļa atbildes sistēma (*interactive web response system*); N/n = kopējais skaits; NSCLC = nesīkšūnu plaušu vēzis; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; DoR = atbildes reakcijas ilgums.

- No stratificētās Cox regresijas. Stratifikācijas faktori randomizācijas brīdī pēc IWRS bija rase (japāņi salīdzinājumā ar kontinentālo Ķīnu un salīdzinājumā ar citām Austrumāzijas valstīm, un salīdzinājumā ar valstīm, kas nav Austrumāzijas valstis, atkarībā no pacienta apgalvotā), kā arī EGFR mutācijas statuss (19. eksona delēcija salīdzinājumā ar L858R mutāciju 21. eksonā).
- Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu. Stratifikācijas faktori randomizācijas brīdī pēc IWRS bija rase (japāņi salīdzinājumā ar kontinentālo Ķīnu un salīdzinājumā ar citām Austrumāzijas valstīm, un salīdzinājumā ar valstīm, kas nav Austrumāzijas valstis, atkarībā no pacienta apgalvotā), kā arī EGFR mutācijas statuss (19. eksona delēcija salīdzinājumā ar L858R mutāciju 21. eksonā).
- Pamatojoties uz stratificēto *Cochran-Mantel-Haenszel* testu. Stratifikācijas faktori randomizācijas brīdī pēc IWRS bija rase (japāņi salīdzinājumā ar kontinentālo Ķīnu un salīdzinājumā ar citām Austrumāzijas valstīm, un salīdzinājumā ar valstīm, kas nav Austrumāzijas valstis, atkarībā no pacienta apgalvotā), kā arī EGFR mutācijas statuss (19. eksona delēcija salīdzinājumā ar L858R mutāciju 21. eksonā).

1. attēls. ARCHER 1050 – Kaplāna-Meijera PFS līkne pēc IRC pārskata – ITT populācija



Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; HR = riska attiecība; IRC = neatkarīgs, centrāls radioloģisks pārskats; ITT = terapijai paredzēto pacientu populācija; N = kopējais skaits; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus dakomitinibam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās NSCLC indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienas dakomitiniba 45 mg devas lietošanas dakomitiniba perorālā vidējā biopieejamība ir 80% (robežās no 65% līdz 100%), salīdzinot ar intravenozo ievadišanu, C_{max} sasniedza pēc 5 līdz 6 stundām pēc iekšķīgas lietošanas. Pēc dakomitiniba 45 mg lietošanas katru dienu, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 14 dienu laikā. Pārtika neietekmē biopieejamību kliniski nozīmīgā apjomā. Dakomitinibs ir membrānu transporta proteīnu P-gp un BCRP substrāts. Tomēr, pamatojoties uz perorālo biopieejamību, 80% no šiem membrānas transporta proteīniem nav ietekmes uz dakomitiniba uzsūkšanos.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadišanas dakomitinibs organismā plaši izplatās ar vidējo izkļiedes tilpumu līdzsvara koncentrācijā 27 l/kg (pacientam, kurš sver 70 kg) (mainības koeficients (*coefficient of variation*- CV): 18% CV). Plazmā dakomitinibs saistās ar albumīnu un α_1 -skābes glikoproteīnu, un nesaistītā frakcija *in vitro* un *ex vivo* veseliem brīvprātīgajiem ir aptuveni 2%.

Biotransformācija

Cilvēku organismā dakomitiniba galvenais metabolisma ceļš ir oksidācija un glutaciona konjugācija. Pēc vienreizējas iekšķīgas 45 mg [^{14}C] dakomitiniba devas lietošanas visbiežāk sastopamais cirkulējošais metabolīts bija O-desmetildakomitinibs. Šī metabolīta *in vitro* farmakoloģiskā aktivitāte bija līdzīga dakomitiniba iedarbībai *in vitro* bioķīmiskajās analīzēs. Fēcēs dakomitinibs, O-desmetildakomitinibs, dakomitiniba cisteīna konjugāts un monooksigenēts dakomitiniba metabolīts bija galvenās ar zālēm saistītās vielas. *In vitro* pētījumi liecināja, ka CYP2D6 bija galvenais CYP izoenzīms, kas iesaistījās O-desmetildakomitiniba veidošanās procesā, bet CYP3A4 veidoja citus mazākus oksidatīvos metabolītus. O-desmetildakomitinibs veidoja 16% no cilvēka plazmas

radioaktivitātes, un to veidoja galvenokārt CYP2D6 un mazākā mērā CYP2C9. CYP2D6 inhibīcijas rezultātā metabolītu iedarbība samazinājās par aptuveni 90% un dakomitiniba iedarbība paaugstinājās par aptuveni 37%.

Cita informācija par mijiedarbību ar citām zālēm

Dakomitiniba un O-desmetildakomitiniba ietekme uz CYP enzīmiem

In vitro dakomitinibam un tā metabolītam O-desmetildakomitinibam ir zems potenciāls inhibēt CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4/5 aktivitāti klīniski nozīmīgā koncentrācijā. *In vitro* dakomitinibam ir zems potenciāls inducēt CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Dakomitiniba ietekme uz zāļu transportvielām

In vitro dakomitinibam ir zems potenciāls inhibēt zāļu transportvielu P-gp (sistēmiski), organisko anjonu transportvielu (OAT)1 un OAT3, OCT2, organisko anjonu transportējošā polipeptīda (OATP)1B1 un OATP1B3 aktivitāti, bet tas var inhibēt P-gp (KZ traktā), BCRP (sistēmiski un KZ traktā) un OCT1 aktivitāti klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Dakomitiniba ietekme uz UGT enzīmiem

In vitro dakomitinibam ir zems potenciāls inhibēt uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzi (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 un UGT2B15.

Eliminācija

Dakomitiniba plazmas eliminācijas pusperiods svārstās no 54 līdz 80 stundām. Dakomitiniba klīrenss bija 20,0 l/h ar mainību starp indivīdiem 32% (CV%). 6 veseliem vīriešiem saņemot vienreizēju perorālu [¹⁴C] radioaktīvi iezīmēta dakomitiniba devu, mediāni 82% no kopējās uzņemtās radioaktivitātes tika izvadīti pēc 552 stundām; fekālas (79% devas) bija galvenais izvadīšanas veids, bet 3% no devas tik izvadīti ar urīnu, no kura < 1% uzņemtās devas bija neizmainīts dakomitinibs.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, rase, dzimums un ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, pacienta vecumam, rasei (aziāti un neaziāti), dzimumam un ķermeņa masai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz paredzamo dakomitiniba iedarbību līdzsvara koncentrācijā. Aptuveni 90% pacientu, kuri tika iekļauti analīzē, bija aziāti vai baltās rases pārstāvji.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumiem veltītā pētījumā pēc vienreizējas iekšķīgas 30 mg Vizimpro devas lietošanas, dakomitiniba iedarbība (AUC_{inf} un C_{max}) bija neizmainīta vieglu aknu darbības traucējumu gadījumā (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; N = 8) un samazināta attiecīgi par 15% un 20% vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; N = 9), salīdzinot ar personām, kurām ir normāla aknu darbība (N = 8). Otrajā aknu darbības traucējumiem veltītajā pētījumā pēc vienreizējas iekšķīgas 30 mg Vizimpro devas lietošanas, dakomitiniba iedarbībai bija neizmainīts AUC_{inf} un par 31% palielināts C_{max} pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*; N = 8), salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla aknu darbība (N = 8). Turklāt, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā tika izmantoti dati par 1381 pacientu, tajā skaitā par 158 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kas noteikti pēc Nacionālā Vēža institūta (*National Cancer Institute* – NCI) kritērijiem [kopējais bilirubīns ≤ normas augšējā robeža (NAR) un aspartātaaminotransferāze (ASAT) > NAR, vai kopējais bilirubīns no > 1,0 līdz $1,5 \times$ NAR un jebkura ASAT; N = 158], viegliem aknu darbības traucējumiem nebija ietekmes uz dakomitiniba farmakokinētiku. No nelielā pacientu skaita vidēji smago traucējumu grupā [kopējais bilirubīns no > 1,5 līdz $3 \times$ NAR un jebkura ASAT; N = 5] nav pierādījumu par dakomitiniba farmakokinētikas izmaiņām.

Nieru darbības traucējumi

Klīniskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, viegli ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$, $N = 590$) un vidēji smagi ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$, $N = 218$) nieru darbības traucējumi neietekmēja dakomitiniba farmakokinētiku, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$, $N = 567$) nieru darbību. Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ($N = 4$). Farmakokinētika pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pētīta.

Iedarbības un atbildes reakcijas saistība

Pētītajam iedarbības diapazonam nav raksturīgas skaidras saistības starp dakomitiniba iedarbību un efektivitāti. Nozīmīga iedarbības un drošuma saistība tika noteikta ≥ 3 . pakāpes izsitumiem/*dermatitis acneiform*, citiem toksiskiem ādas stāvokļiem, caurejai un ≥ 1 . pakāpes stomatītam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Perorālu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos līdz 6 mēnešiem ar žurkām un 9 mēnešiem ar suņiem primārā toksicitāte tika atklāta ādā/matos (ādas izmaiņas novēroja žurkām un suņiem, matu folikulu atrofiju/displāziju – tikai žurkām), nierēs (papilāra nekroze, ko bieži pavadīja tubulāra deģenerācija, reģenerācija, dilatācija un/vai atrofija un urīna marķieru izmaiņas, kas liecināja par nieru bojājumu žurkām, iegurņa epitēlija erozija vai čūlas ar iekaisumu bez izmaiņām liecināja par nieru bojājumu suņiem), acīs (radzenes epitēlija atrofija žurkām un suņiem, radzenes čūlas/erozijas ar sarkanu/pietūkušu konjunktīvu, konjunktivīts, pacelts trešais plakstiņš, izteiktāka šķielēšana, daļēji aizvērtas acis, asarošana un/vai izdalījumi no acīm tikai suņiem) un gremošanas sistēmā (enteropātija žurkām un suņiem, mutes erozijas/čūlas ar apsārtušām gļotādām tikai suņiem), un žurkām tika novērota citu orgānu epitēlija šūnu atrofija. Turklāt hepatocelulāra nekroze ar paaugstinātu transamināžu līmeni un hepatocelulāra vakuolizācija tika novērota tikai žurkām. Šī iedarbība bija atgriezeniska, izņemot matu folikulu un nieru izmaiņas. Visa veida ietekme radās sistēmiskas iedarbības, kas ir zemāka par cilvēkiem ieteicamo 45 mg devu vienu reizi dienā, gadījumā.

Genotoksicitāte

Dakomitinibs tika pārbaudīts, izmantojot virkni ģenētiski toksikoloģisko analīžu. Dakomitinibs nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (*Ames*) testā, un nebija klastogēns vai aneugēns *in vivo* kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā žurku mātītēm un tēviņiem. Citotoksiskā koncentrācijā dakomitinibs bija klastogēns *in vitro* cilvēka limfocītu hromosomu aberācijas testā. Dakomitinibs nav tieši reaģētspējīgs pret DNS, par ko liecināja negatīvā reakcija baktēriju reversās mutācijas testā, un tas neveicināja hromosomu bojājumus kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā koncentrācijās, kas ir aptuveni līdz 60–70 reizes lielākas par nesaistīto AUC vai C_{max} cilvēkiem ieteicamajās devās. Tādēļ klīniski nozīmīgās koncentrācijās dakomitiniba toksicitāte nav sagaidāma.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar dakomitinību nav veikti.

Fertilitātes traucējumi

Fertilitātes pētījumi saistībā ar dakomitiniba lietošanu nav veikti. Dakomitiniba atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, lietojot aptuveni 0,3-kārtīgu nesaistīto zāļu AUC, kāds ir cilvēkiem ieteicamajā devā (6 mēnešus), žurku mātītēm tika novērota ietekme uz reproduktīvajiem orgāniem, kas ietvēra dzemdes kakla un maksts epitēlija atgriezenisku atrofiju. Žurku tēviņiem, lietojot $\leq 2 \text{ mg/kg/dienā}$ 6 mēnešus (aptuveni 1,1-kārtīgu nesaistīto zāļu AUC, kāds ir cilvēkiem ieteicamajā devā), vai suņiem,

lietojot ≤ 1 mg/kg/dienā 9 mēnešus (aptuveni 0,3-kārtīgu nesaistīto zāļu AUC, kāds ir cilvēkiem ieteicamajā devā), netika novērota ietekme uz reproduktīvajiem orgāniem.

Attīstības toksicitāte

Embrija un augļa attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem, grūsnī dzīvnieki organoģenēzes periodā iekšķīgi saņēma devas attiecīgi aptuveni 2,4 un 0,3-kārtīgu AUC, kāds ir cilvēkiem ieteicamajā devā. Mātītes ķermeņa masas palielināšanās un barības uzņemšana grūsnām žurkām un trušiem bija mazāka. Mātītei toksiskā deva žurkām bija fetotoksiska, kā rezultātā samazinājās augļa ķermeņa masa un palielinājās neosificētu metatarsālo kaulu sastopamība.

Fototoksicitāte

Dakomitiniba fototoksicitātes pētījums ar pigmentētām žurkām nenorādīja uz iespējamu fototoksicitāti.

Vides riska novērtējums

Vides riska novērtējuma pētījumi liecina, ka dakomitinibs var būt vidē ļoti noturīgs, bioakumulatīvs un toksisks (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Opadry II Blue 85F30716, kuras sastāvā ir:
Polivinilspirts – daļēji hidrolizēts (E1203)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteris, kas satur 10 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā ir 30 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dakomitinibs var būt ļoti noturīga, bioakumulatīva un toksiska viela (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 2. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 7. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vizimpro 15 mg apvalkotās tabletes
dacomitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg dakomitiniba (dakomitiniba monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1354/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vizimpro 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vizimpro 15 mg tabletes
dacomitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vizimpro 30 mg apvalkotās tabletes
dacomitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 30 mg dakomitiniba (dakomitiniba monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1354/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vizimpro 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERA PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vizimpro 30 mg tabletes
dacomitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pfizer Europe MA EEIG (RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vizimpro 45 mg apvalkotās tabletes
dacomitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 45 mg dakomitiniba (dakomitiniba monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1354/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vizimpro 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vizimpro 45 mg tabletes
dacomitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vizimpro 15 mg apvalkotās tabletes Vizimpro 30 mg apvalkotās tabletes Vizimpro 45 mg apvalkotās tabletes dacomitinib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vizimpro un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vizimpro lietošanas
3. Kā lietot Vizimpro
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vizimpro
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vizimpro un kādam nolūkam to lieto

Vizimpro satur aktīvo vielu dakomitinibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteīnu tirozīnkināzes inhibitoriem un kuru izmanto vēža ārstēšanai.

Vizimpro lieto, lai ārstētu pieaugušajiem plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi. Ja pārbaude ir uzrādījusi, ka Jūsu vēža slimībai ir noteiktas izmaiņas (mutācijas) gēnā, ko sauc par EGFR (*epidermal growth factor receptor*- cilvēka epidermas augšanas faktora receptors), un tā ir izplatījusies uz otru plaušu vai citiem orgāniem, iespējams, ka vēža slimība reaģēs uz ārstēšanu ar Vizimpro.

Vizimpro var lietot kā pirmās izvēles terapiju, ja plaušu vēzis ir izplatījies uz otru plaušu vai citiem orgāniem.

2. Kas Jums jāzina pirms Vizimpro lietošanas

Nelietojiet Vizimpro šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dakomitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vizimpro lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi kāda cita plaušu slimība. Vizimpro lietošanas laikā dažas plaušu slimības var pasliktināties, jo Vizimpro var izraisīt plaušu iekaisumu. Simptomi var būt līdzīgi plaušu vēža simptomiem. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums parādās jauni simptomi vai pasliktinās esošie simptomi, tajā skaitā apgrūtināta elpošana, elpas trūkums vai klepus ar vai bez krēpām (gļotainām), vai drudzis;
- ja Jūs tiekat ārstēti ar kādu no zālēm, kas uzskaitītas apakšpunktā *Citas zāles un Vizimpro*.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja šo zāļu lietošanas laikā:

- Jums parādās caureja. Svarīgi ir nekavējoties uzsākt caurejas ārstēšanu;
- Jums parādās ādas izsitumi. Svarīgi ir agrīni uzsākt ādas izsitumu ārstēšanu;

- Jums parādās jebkādi ar aknu darbības traucējumiem saistīti simptomi, piemēram, dzeltena āda vai acu baltumi (dzelte), tumšs vai brūns (tējas krāsas) urīns, gaišas krāsas vēdera izeja (fēces).

Bērni un pusaudži

Vizimpro bērniem un pusaudžiem nav pētīts un to nedrīkst dot pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Vizimpro

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot.

Dažu zāļu iedarbība, lietojot Vizimpro, var pastiprināties. Tajā skaitā:

- prokaīnamīds, ko lieto sirds aritmijas ārstēšanai;
- pimozīds un tioridazīns, ko lieto šizofrēnijas un psihozes ārstēšanai.

Vizimpro lietošanas laikā Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles.

Šīs zāles var mazināt Vizimpro iedarbību:

- ilgstošas iedarbības zāles kuņģa skābes mazināšanai, piemēram, protona sūkņu inhibitori (pret čūlām, gremošanas traucējumiem un dedzināšanu).

Vizimpro lietošanas laikā Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Kā alternatīvu Jūs varat lietot īslaicīgas darbības zāles, piemēram, antacīdus vai H2 blokatorus. Ja Jūs lietojat H2 blokatorus, lietojiet Vizimpro vismaz 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc H2 blokatoru lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Vizimpro lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, jo šīs zāles var kaitēt bērnam. Ja pastāv iespēja, ka Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanās laikā un vismaz 17 dienas pēc terapijas beigām Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja, lietojot šīs zāles, Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Lietojoš šīs zāles, nebarojiet bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai tas var kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pacientiem, kuri lieto Vizimpro, var rasties nogurums un acu kairinājums. Ja jūtat neparastu nogurumu vai acu kairinājumu, ir jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

Vizimpro satur laktozi un nātriju

Šīs zāles satur laktozi (atrodas pienā vai piena produktos). Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Vizimpro

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Ieteicamā deva ir 45 mg iekšķīgi katru dienu.
- Lietojiet tableti aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
- Tablete jānorij vesela, uzderot glāzi ūdens.

- Jūs varat lietot tableti neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ārsts var samazināt zāļu devu atkarībā no tā, kā Jūs to panesat.

Ja esat lietojis Vizimpro vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Vizimpro, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Ja esat aizmirsis lietot Vizimpro

Ja esat izlaidis devu vai Jums bijusi vemšana, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Vizimpro

Nepārtrauciet lietot Vizimpro, ja vien ārsts Jums to nav norādījis. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja novērojat jebkuru no šādām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība:

- plaušu iekaisums (bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, iespējams, ar klepu vai drudzi. Tas var nozīmēt, ka Jums ir plaušu iekaisums, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību, un tas var būt letāls;
- caureja (ļoti bieži, var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
caureja var izraisīt šķidruma zudumu (bieži), zemu kālija līmeni asinīs (ļoti bieži) un nieru darbības pasliktināšanos un var būt letāla. Parādoties pirmajām pārāk biežas vēdera izejas pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, dzeriet daudz šķidruma un pēc iespējas ātrāk sāciet caurejas ārstēšanu. Pirms Vizimpro lietošanas uzsākšanas Jums jābūt pieejamiem pretcaurejas līdzekļiem;
- ādas izsitumi (ļoti bieži):
ir svarīgi laicīgi ārstēt izsitumus. Ja parādās izsitumi, pastāstiet ārstam. Ja izsitumu ārstēšana nav sekmīga vai izsitumi pasliktinās (piemēram, parādās ādas lobīšanās vai plaisāšana), nekavējoties pastāstiet ārstam, jo ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu ar Vizimpro. Izsitumi var parādīties vai pasliktināties vietās, kas pakļautas saules iedarbībai. Aizsardzībai pret sauli ieteicams lietot aizsargājošu apģērbu un saules aizsargkrēmu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes un lūpu iekaisums;
- nagu problēmas;
- sausa āda;
- ēstgribas zudums;
- sausas, sarkanas vai niezošas acis;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- matu izkrišana;
- nieze;
- patoloģiskas aknu enzīmu asins analīzes;
- slikta dūša vai vemšana;
- piesarkušas vai sāpīgas plaukstas vai pēdas;
- nogurums;
- vājums;
- plaisas ādā.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- izmainīta garšas sajūta;
- ādas lobīšanās;
- acu iekaisums;
- pārmērīga ķermeņa apmatojuma augšana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vizimpro

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Šīm zālēm var būt ietekme uz vidi. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vizimpro satur

- Aktīvā viela ir dakomitinibs (dakomitiniba monohidrāta veidā). Ir pieejamas dažādu stiprumu Vizimpro apvalkotās tabletes.
Vizimpro 15 mg tablete: katra apvalkotā tablete satur 15 mg dakomitiniba
Vizimpro 30 mg tablete: katra apvalkotā tablete satur 30 mg dakomitiniba
Vizimpro 45 mg tablete: katra apvalkotā tablete satur 45 mg dakomitiniba
- Citas sastāvdaļas:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts (skatīt 2. punktu *Vizimpro satur laktozi un nātriju*).
Tabletes apvalks: *Opadry II Blue* 85F30716, kura sastāvā ir daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), talks (E553b), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), indigokarmīna alumīnija laka (E132).

Vizimpro ārējais izskats un iepakojums

- Vizimpro 15 mg apvalkotās tabletes ir zilas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, kurām vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, un otrā pusē – “DCB15”.
- Vizimpro 30 mg apvalkotās tabletes ir zilas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, kurām vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, un otrā pusē – “DCB30”.
- Vizimpro 45 mg apvalkotās tabletes ir zilas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, kurām vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, un otrā pusē – “DCB45”.

Tās ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 30 apvalkotām tabletēm (tabletēm).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.