

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vizimpro 15 mg filmom obalené tablety
Vizimpro 30 mg filmom obalené tablety
Vizimpro 45 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vizimpro 15 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát dakomitinibu zodpovedajúci 15 mg dakomitinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktózy.

Vizimpro 30 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát dakomitinibu zodpovedajúci 30 mg dakomitinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 81 mg monohydrátu laktózy.

Vizimpro 45 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát dakomitinibu zodpovedajúci 45 mg dakomitinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 121 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Vizimpro 15 mg filmom obalené tablety

Modrá, filmom obalená, 6,35 mm, okrúhla bikonvexná tableta, ktorá má na jednej strane vyrytý nápis „Pfizer“ a na druhej strane nápis „DCB15“.

Vizimpro 30 mg filmom obalené tablety

Modrá, filmom obalená, 7,5 mm, okrúhla bikonvexná tableta, ktorá má na jednej strane vyrytý nápis „Pfizer“ a na druhej strane nápis „DCB30“.

Vizimpro 45 mg filmom obalené tablety

Modrá, filmom obalená, 9,0 mm, okrúhla bikonvexná tableta, ktorá má na jednej strane vyrytý nápis „Pfizer“ a na druhej strane nápis „DCB45“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vizimpro je vo forme monoterapie indikovaný ako liečba prvej línie dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer) s mutáciami aktivujúcimi receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Vizimprom musí začať a viesť lekár so skúsenosťami v používaní liekov proti rakovine.

Pred začatím liečby dakomitinibom sa musí stanoviť stav mutácie EGFR (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Vizimpra je 45 mg užívaných perorálne raz denne až do progresie ochorenia alebo vzniku neprijateľnej toxicity.

Pacientom treba odporučiť, aby užívali svoju dávku každý deň v približne rovnakom čase. Ak pacient dávku vyvráti alebo vynechá, nemá sa užiť ďalšia dávka a nasledujúca predpísaná dávka sa má užiť na ďalší deň vo zvyčajnom čase.

Úpravy dávkovania

Vzhľadom na individuálnu bezpečnosť a znášanlivosť sa môžu vyžadovať úpravy dávkovania. Ak sa dávka musí znížiť, potom sa musí dávka Vizimpra znížovať tak, ako je to opísané v tabuľke 1. Úprava dávkovania a usmernenia na zvládanie špecifických nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávkovania pre nežiaduce reakcie na Vizimpro

Úroveň dávky	Dávka (raz denne)
Odporúčaná úvodná dávka	45 mg
Prvé zníženie dávky	30 mg
Druhé zníženie dávky	15 mg

Tabuľka 2. Úprava dávkovania a liečba nežiaducich reakcií na Vizimpro

Nežiaduce reakcie	Úprava dávkovania
Intersticiálna choroba pľúc (ILD/pneumonitída)	- Počas diagnostického vyhodnocovania ILD/pneumonitídy prerušte podávanie dakomitinibu. - Ak sa ILD/pneumonitída potvrdí, natrvalo ukončíte podávanie dakomitinibu.
Hnačka	- Pri hnačke 1. stupňa sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Pri prvom nástupe hnačky začnite liečbu liekmi proti hnačke (napr. loperamidom). Odporúčte pacientovi adekvátny perorálny príjem tekutín počas hnačky. - Prerušte podávanie dakomitinibu pri hnačke 2. stupňa, ak sa nezlepší na ≤ 1. stupeň do 24 hodín pri používaní liekov proti hnačke (napr. loperamidu) a adekvátnom perorálnom príjme tekutín. Po zotavení na ≤ 1. stupeň znovu začnite podávať dakomitinib na rovnakej úrovni dávkovania alebo zvážte zníženie dávky o 1 úroveň. - Pri hnačke ≥ 3. stupňa prerušte podávanie dakomitinibu. Liečte liekmi proti hnačke (napr. loperamidom) a adekvátnym perorálnym príjmom tekutín alebo intravenóznym podávaním tekutín alebo elektrolytov, podľa potreby. Po zotavení na ≤ 1. stupeň znovu začnite podávať dakomitinib s dávkou zníženou o 1 úroveň.
Nežiaduce reakcie súvisiace s kožou	- Pri vyrážke alebo erytematóznych kožných stavoch 1. stupňa sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Začnite s liečbou (napr. antibiotikami, topickými steroidmi a emolienkami). - Pri exfoliatívnych kožných stavoch 1. stupňa sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Začnite s liečbou (napr. perorálnymi antibiotikami a topickými steroidmi).

Nežiaduce reakcie	Úprava dávkovania
	• Pri vyrážke, erytematóznych alebo exfoliatívnych kožných stavoch 2. stupňa sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Začnite s liečbou alebo pridajte ďalšiu liečbu (napr. perorálnymi antibiotikami a topickými steroidmi). • Prerušte podávanie dakomitinibu, ak napriek liečbe pretrváva vyrážka, erytematózne alebo exfoliatívne kožné stavy 2. stupňa 72 hodín. Po zotavení na ≤ 1. stupeň znovu začnite podávať dakomitinib na rovnakej úrovni dávkovania alebo zvážte zníženie dávky o 1 úroveň. • Pri vyrážke, erytematóznych alebo exfoliatívnych kožných stavoch ≥ 3. stupňa prerušte podávanie dakomitinibu. Začnite s liečbou alebo v nej pokračujte a/alebo pridajte ďalšiu liečbu (napr. širokospektrálnymi perorálnymi alebo intravenóznymi antibiotikami a topickými steroidmi). Po zotavení na ≤ 1. stupeň znovu začnite podávať dakomitinib s dávkou zníženou o 1 úroveň.
Iné	• Pri toxicite 1. alebo 2. stupňa sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. • Pri toxicite ≥ 3. stupňa prerušte podávanie dakomitinibu kým príznaky neustúpia na ≤ 2. stupeň. Po zotavení znovu začnite podávať dakomitinib s dávkou zníženou o 1 úroveň.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Nevyžadujú sa žiadne úpravy úvodnej dávky, keď sa Vizimpro podáva pacientom s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene. Úvodná dávka Vizimpra sa má upraviť na 30 mg raz denne u pacientov so závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene. Dávka sa môže zvýšiť na 45 mg raz denne na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti po najmenej 4 týždňoch liečby (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nevyžadujú sa žiadne úpravy úvodnej dávky, keď sa Vizimpro podáva pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] ≥ 30 ml/min).

O pacientoch

so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) sú k dispozícii obmedzené údaje.

O pacientoch vyžadujúcich hemodialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Ani pre jednu z týchto populácií pacientov teda nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie (pozri časť 5.2).

Staršia populácia

Nevyžaduje sa žiadna úprava úvodnej dávky Vizimpra u starších (≥ 65 rokov) pacientov (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Vizimpra v pediatrickej populácii (< 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Vizimpro je na perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať s vodou a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyšetrenie stavu mutácie EGFR

Pri vyšetrovaní stavu mutácie EGFR u pacienta je dôležité vybrať dobre overenú a robustnú metodológiu, aby sa predišlo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym výsledkom.

Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída

U pacientov, ktorí dostávali Vizimpro, bola hlásená ILD/pneumonitída, ktorá by mohla byť fatálna (pozri časť 4.8). Neštudovali sa pacienti, ktorí mali vo svojej anamnéze ILD.

Všetci pacienti, u ktorých dôjde k akútne nastupu alebo nevysvetliteľnému zhoršeniu pľúcnych príznakov (napr. dyspnoe, kašeľ, horúčka), sa musia dôkladne vyšetriť, aby sa vylúčila ILD/pneumonitída. Počas vyšetrovania týchto príznakov sa musí prerušiť liečba dakomitinibom. Ak sa potvrdí ILD/pneumonitída, musí sa natrvalo ukončiť liečba dakomitinibom a podľa potreby zaviesť príslušná liečba (pozri časť 4.2).

Hnačka

Počas liečby Vizimprom bola veľmi často hlásená hnačka vrátane závažnej hnačky (pozri časť 4.8). Hnačka môže spôsobiť dehydratáciu s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej, ktorá by mohla byť fatálna, ak by sa adekvátne neliečila.

Pri prvom prejave sa hnačka musí začať proaktívne liečiť, najmä počas prvých 2 týždňov od začiatku podávania dakomitinibu, vrátane adekvátnej hydratácie v kombinácii s liekmi proti hnačke, a treba pokračovať, kým stolica už nebude riedka aspoň počas 12 hodín. Musia sa používať lieky proti hnačke (napr. loperamid) a v prípade nutnosti sa majú podávať v najvyššej schválenej odporúčanej dávke. Môže byť nutné, aby sa prerušilo podávanie dakomitinibu pacientom a/alebo aby sa jeho dávka znížila. Pacienti si musia zaistiť adekvátnu perorálnu hydratáciu a ak dôjde k ich dehydratácii, môže byť nutné intravenózne podávanie tekutín a elektrolytov (pozri časť 4.2).

Nežiaduce reakcie súvisiace s kožou

U pacientov liečených Vizimprom boli hlásené vyrážka, erytematózne a exfoliatívne kožné stavy (pozri časť 4.8).

Na prevenciu suchej kože začnite liečbu so zvlhčovacími prípravkami a pri objavení vyrážky začnite liečbu topickými antibiotikami, emolienami a topickými steroidmi. U pacientov, u ktorých sa objaví exfoliatívne kožné stavy, začnite podávať perorálne antibiotiká a topické steroidy. Zvážte pridanie širokospektrálnych perorálnych alebo intravenózných antibiotík, ak sa ktorýkoľvek z týchto stavov zhorší na závažnosť 2. alebo vyššieho stupňa. Vyrážka, erytematózne a exfoliatívne kožné stavy sa môžu vyskytnúť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Poradte pacientom, aby používali ochranný odev a opaľovací krém pred tým ako vyjdú na slnko. Môže byť nutné, aby sa prerušilo podávanie dakomitinibu pacientom a/alebo aby sa jeho dávka znížila (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita a zvýšené hladiny transamináz

Počas liečby Vizimprom sa hlásili zvýšené hladiny transamináz (zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšené transaminázy) (pozri časť 4.8). Hlásili sa izolované prípady hepatotoxicity u pacientov s NSCLC liečených dakomitinibom 45 mg raz denne, konkrétne u 4 (1,6 %) pacientov. V rámci programu s dakomitinibom viedlo u 1 pacienta zlyhanie pečene k úmrtiu. Preto sa odporúčajú pravidelné testy funkcie pečene. U pacientov, u ktorých sa závažne zvýšia hodnoty transamináz počas liečby dakomitinibom, sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

Lieky metabolizované prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP)2D6

Vizimpro môže zvyšovať expozíciu (alebo znižovať expozíciu aktívnym metabolitom) iným liekom metabolizovaným prostredníctvom CYP2D6. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu liekov, ktoré sa prednostne metabolizujú prostredníctvom CYP2D6, pokiaľ tieto lieky nie sú považované za nevyhnutné (pozri časť 4.5).

Iné formy interakcií

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu inhibítorov protónovej pumpy (PPI) s dakomitinibom (pozri časť 4.5).

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje < 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie dakomitinibu s látkami, ktoré zvyšujú pH žalúdka

Rozpustnosť dakomitinibu vo vode závisí od pH, pričom nízke (kyslé) pH vedie k vyššej rozpustnosti. Z údajov z klinického skúšania u 24 zdravých účastníkov vyplýva, že súbežné podávanie jednej dávky 45 mg dakomitinibu s PPI rabeprazolu 40 mg raz denne 7 dní znižovalo C_{max} dakomitinibu o približne 51 %, AUC_{0-96h} (plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času 0 do 96 hodín) o približne 39 % a AUC_{inf} (AUC od času 0 do nekonečna) ($n=14$) o približne 29%, v porovnaní s jedinou 45 mg dávkou dakomitinibu podávanou samostatne. Je nutné vyhnúť sa PPI počas liečby dakomitinibom (pozri časť 4.4).

Na základe údajov z pozorovaní u 8 pacientov z klinického skúšania A7471001 nedošlo k žiadnemu zjavnému účinku lokálne podávaného antacida na C_{max} a AUC_{inf} dakomitinibu. Na základe spojených údajov antagonisty receptora histamínu-2(H_2) nemali u pacientov žiadny zjavný vplyv na najnižšiu koncentráciu dakomitinibu v ustálenom stave (pomer geometrických priemerov 86 % (90 % IS: 73; 101). V prípade potreby sa môžu používať lokálne antacida a antagonisty receptora H_2 . Dakomitinib sa má podať 2 hodiny pred užitím antagonistu receptora H_2 alebo najmenej 10 hodín po jeho užití.

Súbežné podávanie dakomitinibu a substrátov CYP2D6

Súbežné podávanie jednorazovej 45 mg perorálnej dávky dakomitinibu zvýšilo priemernú expozíciu (AUC_{last} a C_{max}) dextrometorfánu, skúšobného substrátu CYP2D6, o 855 %, respektíve o 874 %, v porovnaní s podaním samotného dextrometorfánu. Tieto výsledky naznačujú, že dakomitinib môže zvyšovať expozíciu iným liekom (alebo znižovať expozíciu aktívnym metabolitom), ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP2D6. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu liekov, ktoré sa prednostne metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (pozri časť 4.4). Ak je súbežné používanie s takýmito liekmi nevyhnutné, musí sa riadiť odporúčaniami pre dávkovanie týkajúcimi sa súbežného podávania so silnými inhibítormi CYP2D6 uvedenými v ich príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Účinok dakomitinibu na liekové prenášače

Na základe údajov *in vitro* môže mať dakomitinib potenciál inhibovať aktivitu P-glykoproteínu (P-gp) (v gastrointestinálnom [GI] trakte), proteínu spôsobujúceho rezistenciu karcinómu prsníka (BCRP) (systémovo a v GI trakte) a prenášača organických kationov (OCT)1 v klinicky relevantných koncentráciách (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa počas užívania Vizimpra vyhli otehotneniu. Ženy vo fertilnom veku, ktoré dostávajú tento liek, musia používať adekvátne antikoncepčné metódy počas liečby a najmenej 17 dní (5 polčasov) po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití dakomitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali limitované účinky na reprodukčnú toxicitu (nižší prírastok telesnej hmotnosti matky a nižšia konzumácia potravy u potkanov a králikov, nižšia telesná hmotnosť plodu a vyššia incidencia neosifikovaných metatarzálnych kostí len u potkanov) (pozri časť 5.3). Na základe svojho mechanizmu účinku môže dakomitinib spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Dakomitinib sa nesmie používať počas gravidity. Pacientky užívajúce dakomitinib počas gravidity alebo tie, ktoré otehotnejú počas užívania dakomitinibu, sa musia oboznámiť s potenciálnym rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dakomitinib a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Keďže sa mnohé lieky vylučujú do ľudského mlieka a vzhľadom na to, že expozícia dakomitinibu môže u dojčených detí potenciálne spôsobiť závažné nežiaduce reakcie, matky treba poučiť, aby počas užívania tohto lieku nedojčili.

Fertilita

S dakomitinibom sa neuskutočňovali štúdie fertility. Predklinické štúdie bezpečnosti preukázali reverzibilnú epiteliálnu atrofiu v krčku maternice a vagíny potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vizimpro má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých dôjde k únave alebo očným nežiaducim reakciám počas užívania dakomitinibu, musia byť pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medián trvania liečby Vizimprom bol v rámci súboru spojených údajov 66,7 týždňa.

Najčastejšími (> 20 %) nežiaducimi reakciami u pacientov dostávajúcich dakomitinib boli hnačka (88,6 %), vyrážka (79,2 %), stomatitída (71,8 %), porucha nechtov (65,5 %), suchá koža (33,3 %), zníženie chuti do jedla (31,8 %), konjunktivitída (24,7 %), znížená hmotnosť (24,3 %), alopecia (23,1 %), pruritus (22,4 %), zvýšené hladiny transamináz (22,0 %) a nauzea (20,4 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 6,7 % pacientov liečených dakomitinibom. Najčastejšími (≥ 1 %) hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami u pacientov dostávajúcich dakomitinib boli hnačka (2,0 %), intersticiálna choroba pľúc (1,2 %), vyrážka (1,2 %) a znížená chuť do jedla (1,2 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k zníženiam dávok sa hlásili u 52,2 % pacientov liečených dakomitinibom. Najčastejšie hlásenými (> 5 %) dôvodmi na zníženie dávok v dôsledku nežiaducich reakcií u pacientov dostávajúcich dakomitinib boli vyrážka (32,2 %), porucha nechťov (16,5 %) a hnačka (7,5 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby sa hlásili u 6,7 % pacientov liečených dakomitinibom. Najčastejšími ($> 0,5$ %) dôvodmi na trvalé ukončenie liečby v súvislosti s nežiaducimi reakciami u pacientov dostávajúcich dakomitinib boli: vyrážka (2,4 %), intersticiálna choroba pľúc (2,0 %) a hnačka (0,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie pre Vizimpro. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov (TOS). V rámci každej TOS sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sa uvádzajú ako prvé, s použitím nasledujúcej definície: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) alebo zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach s dakomitinibom (N = 255)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla Hypokaliémia ^a	Dehydratácia
Poruchy nervového systému		Dysgeúzia
Poruchy oka	Konjunktivitída ^b	Keratitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Intersticiálna choroba pľúc ^{*c}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka [*] Stomatitída ^d Vracanie Nauzea	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ^e Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Kožné fisúry Suchá koža ^f Pruritus ^g Ochorenie nechťov ^h Alopécia	Exfoliácia kože ⁱ Hypertrichóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava Asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšené hodnoty transamináz ^j Zníženie telesnej hmotnosti	

Tieto údaje sú založené na spojení údajov od 255 pacientov, ktorí dostávali Vizimpro 45 mg raz denne, ako úvodnú dávku v prvej línii liečby NSCLC s mutáciami aktivujúcimi EGFR vo všetkých klinických skúšaníach.

* Hlásili sa fatálne prípady.

^a Hypokaliémia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: znížená hladina draslíka v krvi, hypokaliémia.

^b Konjunktivitída zahŕňa nasledujúce preferované termíny: blefaritída, konjunktivitída, suché oko, neinfekčná konjunktivitída.

^c Intersticiálna choroba pľúc zahŕňa nasledujúce preferované termíny: intersticiálna choroba pľúc, pneumonitída.

^d Stomatitída zahŕňa nasledujúce preferované termíny: aftózný vred, cheilitída, sucho v ústach, zápal sliznice, ulcerácia úst, bolesť v ústach, orofaryngeálna bolesť, stomatitída.

^e Vyrážka (označovaná aj ako vyrážka a erytematózne kožné stavy) zahŕňa nasledujúce preferované termíny: akné, akneiformná dermatitída, erytém, multiformný erytém, vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka.

^f Suchá koža zahŕňa nasledujúce preferované termíny: suchá koža, xeróza.

^g Pruritus zahŕňa nasledujúce preferované termíny: pruritus, pruritická vyrážka.

^h Porucha nechtov zahŕňa nasledujúce preferované termíny: vrastajúci necht, krvácanie nechťového lôžka, zápal nechťového lôžka, zmena sfarbenia nechtu, porucha nechtov, infekcia nechtu, nechťová toxicita, onychoklázia, onycholýza, onychomadéza, paronychia.

ⁱ Exfoliácia kože (označovaná aj ako exfoliatívne kožné stavy) zahŕňa nasledujúce preferované termíny: exfoliatívna vyrážka, kožná exfoliácia.

^j Zvýšené hladiny transamináz zahŕňajú nasledujúce preferované termíny: zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšené hladiny transamináz.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Veľmi časté nežiaduce reakcie u pacientov, ku ktorým došlo najmenej u 10 % pacientov v klinickom skúšaní ARCHER 1050, sú sumarizované v tabuľke 4 podľa všeobecne používaných kritérií pre toxicitu Národného inštitútu pre rakovinu (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)).

Tabuľka 4. Veľmi časté nežiaduce reakcie v klinickom skúšaní fázy 3 ARCHER 1050 (N = 451)

Nežiaduce reakcie ^a	Dakomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
	Všetky stupne %	3. stupeň %	4. stupeň %	Všetky stupne %	3. stupeň %	4. stupeň %
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Znížená chuť do jedla	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hypokaliémia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Poruchy oka</i>						
Konjunktivitída ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatitída ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Nauzea	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážka ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Suchá koža ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Pruritus ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Porucha nechťov ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopécia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>						
Asténia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>						
Zvýšené hladiny transamináz ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Zníženie telesnej hmotnosti	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Zahnuté sú len nežiaduce reakcie s ≥ 10 % incidenciou v dakomitinibovej skupine.

^b Hypokaliémia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: znížená hladina draslíka v krvi, hypokaliémia.

^c Konjunktivitída zahŕňa nasledujúce preferované termíny: blefaritída, konjunktivitída, suché oko, neinfekčná konjunktivitída.

^d V dakomitinibovej skupine sa hlásil 1 fatálny prípad

^e Stomatitída zahŕňa nasledujúce preferované termíny: aftózne vred, cheilitída, sucho v ústach, zápal sliznice, ulcerácia úst, bolesť v ústach, orofaryngeálna bolesť, stomatitída.

^f Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny: akné, akneiformná dermatitída, erytém, vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka.

^g Suchá koža zahŕňa nasledujúce preferované termíny: suchá koža, xeróza.

^h Pruritus zahŕňa nasledujúce preferované termíny: pruritus, pruritická vyrážka.

ⁱ Porucha nechtov zahŕňa nasledujúce preferované termíny: vrastajúci necht, zmena sfarbenia nechtu, porucha nechtov, infekcia nechtu, nechťová toxicita, onychoklázia, onycholýza, onychomadéza, paronychia.

^j Zvýšené hladiny transamináz zahŕňajú nasledujúce preferované termíny: zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšené hladiny transamináz.

Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída

Nežiaduce reakcie v podobe ILD/pneumonitídy sa hlásili u 2,7 % pacientov dostávajúcich Vizimpro a nežiaduce reakcie v podobe ILD/pneumonitídy ≥ 3 . stupňa sa hlásili u 0,8 % vrátane fatálneho prípadu (0,4 %) (pozri časť 4.4).

U pacientov dostávajúcich dakomitinib bol medián času do prvej epizódy akéhokoľvek stupňa ILD/pneumonitídy 16 týždňov a medián času do najhoršej epizódy ILD/pneumonitídy bol 16 týždňov. Medián trvania ILD/pneumonitídy akéhokoľvek stupňa bol 13 týždňov a medián trvania ILD/pneumonitídy ≥ 3 . stupňa bol 1,5 týždňa (pozri časť 4.4).

Hnačka

Hnačka bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou u pacientov dostávajúcich Vizimpro (88,6 %) a nežiaduce reakcie v podobe hnačky ≥ 3 . stupňa sa hlásili u 9,4 % pacientov. V klinickom skúšaní došlo u jedného pacienta (0,4 %) k úmrtiu (pozri časť 4.4).

U pacientov dostávajúcich dakomitinib bol medián času do prvej epizódy akéhokoľvek stupňa hnačky 1 týždeň a medián času do najhoršej epizódy hnačky bol 2 týždne. Medián trvania hnačky akéhokoľvek stupňa bol 20 týždňov a medián trvania hnačky ≥ 3 . stupňa bol 1 týždeň (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie súvisiace s kožou

Nežiaduca reakcia v podobe vyrážky sa hlásila u 79,2 % pacientov dostávajúcich Vizimpro a nežiaduca reakcia v podobe erytematózneho a exfoliatívneho kožného stavu sa hlásila u 5,5 % pacientov dostávajúcich Vizimpro. Nežiaduce reakcie súvisiace s kožou boli 1. až 3. stupňa. Nežiaduce reakcie v podobe vyrážky a erytematózneho kožného stavu 3. stupňa boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami 3. stupňa (25,5 %). Exfoliatívne kožné stavy 3. stupňa sa hlásili u 0,8 % pacientov (pozri časť 4.4).

U pacientov dostávajúcich dakomitinib bol medián času do prvej epizódy akéhokoľvek stupňa vyrážky a erytematóznych kožných stavov približne 2 týždne a medián času do najhoršej epizódy vyrážky a erytematóznych kožných stavov bol 7 týždňov. Medián trvania vyrážky a erytematóznych kožných stavov akéhokoľvek stupňa bol 53 týždňov a medián trvania vyrážky a erytematóznych kožných stavov ≥ 3 . stupňa bol 2 týždne. Medián času do prvej epizódy akéhokoľvek stupňa exfoliatívnych kožných stavov bol 6 týždňov a medián času do najhoršej epizódy exfoliatívnych kožných stavov bol 6 týždňov. Medián trvania exfoliatívnych kožných stavov akéhokoľvek stupňa bol 10 týždňov a medián trvania exfoliatívnych kožných stavov ≥ 3 . stupňa bol približne 2 týždne.

Zvýšené hladiny transamináz

Zvýšené hladiny transamináz (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšené hladiny transamináz) sa hlásili u 22,0 % pacientov dostávajúcich Vizimpro a boli 1. až 3. stupňa, pričom väčšina bola 1. stupňa (18,4 %) (pozri časť 4.4).

U pacientov dostávajúcich dakomitinib bol medián času do prvej epizódy akéhokoľvek stupňa zvýšených hladín transamináz približne 12 týždňov a medián času do najhoršej epizódy zvýšených hladín transamináz bol 12 týždňov. Medián trvania zvýšených hodnôt transamináz akéhokoľvek stupňa bol 11 týždňov a ≥ 3 . stupňa bol 1 týždeň.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nežiaduce reakcie pozorované pri dávkach vyšších ako 45 mg raz denne boli primárne gastrointestinálne, dermatologické a konštitučné (napr. únava, nevoľnosť a zníženie hmotnosti).

Pre dakomitinib nie je známe žiadne antidotum. Liečba predávkovania dakomitinibom má pozostávať zo symptomatickej liečby a všeobecných podporných opatrení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EB07

Mechanizmus účinku

Dakomitinib je inhibítor všetkých ľudských receptorov epidermálneho rastového faktora (HER) (EGFR/HER1, HER2 a HER4), ktorý pôsobí proti mutovanému EGFR s deléciou v 19. exóne alebo so substitúciou L858R v 21. exóne. Dakomitinib sa selektívne a ireverzibilne viaže na svoje ciele z HER rodiny, čím zabezpečuje predĺženú inhibíciu.

Klinická účinnosť

Vizimpro ako liečba prvej línie pre pacientov s NSCLC s mutáciami aktivujúcimi EGFR (ARCHER 1050)

Účinnosť a bezpečnosť Vizimpra sa študovali v klinickom skúšaní fázy 3 (ARCHER 1050), ktoré sa uskutočňovalo u pacientov s lokálne pokročilým NSCLC nevhodným na liečbu chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou alebo metastatickým NSCLC, pričom pacienti mali mutácie aktivujúce EGFR, s cieľom preukázať, že dakomitinib je lepší ako gefitinib. Celkovo sa 452 pacientov randomizovalo v pomere 1 : 1 do dakomitinibovej skupiny alebo do gefitinibovej skupiny v multicentrickom, multinárodnom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy 3.

Liečba sa podávala perorálne na kontinuálnej dennej báze, pokiaľ nedošlo k progresii ochorenia, zavedeniu novej protinádorovej liečby, netolerovateľnej toxicite, stiahnutiu súhlasu, úmrtiu alebo kým sa skúšajúci lekár nerozhodol na základe protokolu liečbu ukončiť, podľa toho, čo z uvedeného nastalo najskôr. Stratifikačnými faktormi pri randomizácii boli rasa (Japonci verzus kontinentálni Číňania verzus iní východoaziati verzus iní ako východoaziati, podľa toho, čo uviedol pacient) a stav mutácie EGFR (delécia v 19. exóne verzus mutácia L858R v 21. exóne). Stav mutácie EGFR sa stanovoval štandardizovanou a komerčne dostupnou testovacou súpravou.

Primárnym cieľovým ukazovateľom klinického skúšania bolo prežívanie bez progresie (PFS), ktoré sa stanovovalo prostredníctvom zaslepeného hodnotenia v nezávislom rádiologickom centre (Independent Radiology Central, IRC). Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali mieru objektívnej odpovede (ORR), trvanie odpovede (DoR) a celkové prežívanie (OS).

Demografické charakteristiky celkovej populácie klinického skúšania boli nasledovné: 60 % žien, medián veku pri zaradení bol 62 rokov, pričom 10,8 % malo ≥ 75 rokov. Tridsať percent malo východiskový výkonnostný stav (PS) 0 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a 70 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 1, 59 % malo deléciu v 19. exóne a 41 % malo mutáciu L858R v 21. exóne. Podľa rasy bolo 23 % pacientov belochov, 77 % bolo ázijskej rasy a < 1 % bolo černochoch. Z klinického skúšania boli vylúčení pacienti s mozgovými metastázami alebo leptomeningeálnym ochorením alebo výkonnostným stavom podľa ECOG ≥ 2 .

Štatisticky signifikantné zlepšenie PFS, stanovované prostredníctvom IRC, bolo zistené u pacientov, ktorí boli randomizovaní do dakomitinibovej skupiny, v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do gefitinibovej skupiny, pozri tabuľku 5 a obrázok 1.

Podskupinové analýzy PFS podľa hodnotenia IRC založené na východiskových charakteristikách boli konzistentné s tými z primárnej analýzy PFS. Konkrétne, miera rizika (HR) pre PFS podľa hodnotenia IRC bola u aziatov 0,509 (95 % IS: 0,391; 0,662) a u neaziatov 0,889 (95 % IS: 0,568; 1,391).

U ázijských pacientov bol medián PFS 16,5 mesiaca pre dakomitinibovú skupinu a 9,3 mesiaca pre gefitinibovú skupinu. U pacientov inej rasy ako ázijskej bol medián PFS 9,3 mesiaca pre dakomitinibovú skupinu a 9,2 mesiaca pre gefitinibovú skupinu.

Výsledky OS z finálnej analýzy (dátum ukončenia zberu dát bol 17. február 2017), kedy došlo k 48,7 % udalostí, vykazovali HR 0,760 (95 % IS: 0,582; 0,993) a predĺženie mediánu OS o 7,3 mesiaca (medián OS: 34,1 mesiaca [95 % IS: 29,5; 37,7] v dakomitinibovej skupine a 26,8 mesiaca [95 % IS: 23,7; 32,1] v gefitinibovej skupine). V súlade s hierarchickým testovacím prístupom sa však analýza zastavila pri testovaní ORR, keďže sa nedosiahla štatistická významnosť. Štatistická významnosť zlepšenia OS sa preto nedala formálne vyhodnotiť.

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti z klinického skúšania ARCHER 1050 u pacientov s predtým neliečeným NSCLC s mutáciami aktivujúcimi EGFR – ITT populácia*

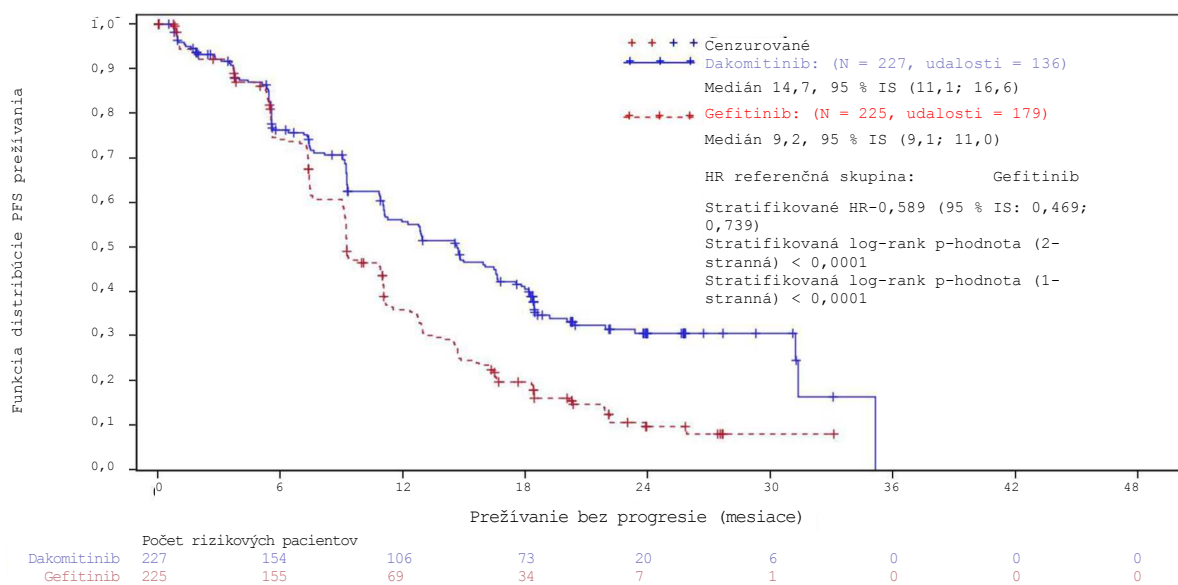
	Dakomitinib N = 227	Gefitinib N = 225
Prežívanie bez progresie (podľa IRC)		
Počet pacientov s príhodou, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
Medián PFS v mesiacoch (95 % IS)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (95 % IS) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
2-stranná p-hodnota ^b	$< 0,0001$	
Miera objektívnej odpovede (podľa IRC)		
Miera objektívnej odpovede % (95 % IS)	74,9 % (68,7; 80,4)	71,6 % (65,2; 77,4)
2-stranná p-hodnota ^c	0,3883	
Trvanie odpovede u respondérov (podľa IRC)		
Počet respondérov podľa hodnotenia IRC, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Medián DoR v mesiacoch (95 % IS)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (95 % IS) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
2-stranná p-hodnota ^b	$< 0,0001$	

*Údaje sú založené na dátume ukončenia zberu údajov 29. júla 2016.

Skratky: IS=interval spoľahlivosti; EGFR=receptor epidermálneho rastového faktora; HR=miera rizika; IRC=nezávislé rádiologické centrum; ITT=Intent-to-treat; IWRS=interaktívny webový systém pre odpovede; N/n=celkový počet; NSCLC=nemalobunkový karcinóm pľúc; PFS=prežívanie bez progresie; DoR=trvanie odpovede.

- Zo stratifikovanej Coxovej regresie. Stratifikačnými faktormi boli rasa (Japonci verus kontinentálni Číňania a iní východoaziati verus iní ako východoaziati) a stav mutácie EGFR (delécia v 19. exóne verus mutácia L858R v 21. exóne) pri randomizácii podľa IWRS.
- Na základe stratifikovaného log-rank testu. Stratifikačnými faktormi boli rasa (Japonci verus kontinentálni Číňania a iní východoaziati verus iní ako východoaziati) a stav mutácie EGFR (delécia v 19. exóne verus mutácia L858R v 21. exóne) pri randomizácii podľa IWRS.
- Na základe stratifikovaného Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu. Stratifikačnými faktormi boli rasa (Japonci verus kontinentálni Číňania a iní východoaziati verus iní ako východoaziati) a stav mutácie EGFR (delécia v 19. exóne verus mutácia L858R v 21. exóne) pri randomizácii podľa IWRS.

Obrázok 1. ARCHER 1050 – Kaplanova-Meierova krivka pre PFS podľa hodnotenia IRC – ITT populácia



Skratky: IS = interval spoľahlivosti; HR = miera rizika; IRC = nezávislé rádiologické centrum; ITT = Intent-To-Treat; N = celkový počet; PFS = prežívanie bez progresie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dakomitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri indikácii NSCLC (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednorazovej 45 mg dávky tabliet s obsahom dakomitinibu bola priemerná perorálna biologická dostupnosť dakomitinibu 80 % (rozsah: 65% až 100%) v porovnaní s intravenóznym podávaním, s C_{max} dosiahnutou 5 až 6 hodín po perorálnom podaní. Po podávaní dakomitinibu 45 mg raz za deň sa ustálený stav dosiahol do 14 dní. Strava nemení biologickú dostupnosť v klinicky významnom rozsahu. Dakomitinib je substrátom pre membránové transportné proteíny P-gp a BCRP. Vzhľadom na perorálnu biologickú dostupnosť 80 % však nie je pravdepodobné, že by tieto membránové transportné proteíny mali akýkoľvek vplyv na absorpciu dakomitinibu.

Distribúcia

Dakomitinib je extenzívne distribuovaný v tele s priemerným distribučným objemom v ustálenom stave 27 l/kg (pacient s hmotnosťou 70 kg) [variačný koeficient (CV% - coefficient of variation):

18%] po intravenóznom podaní. V plazme sa dakomitinib viaže na albumín a kyslý α_1 -glykoproteín a nenaviazaná frakcia je približne 2 % *in vitro* a *ex vivo* u zdravých dobrovoľníkov.

Biotransformácia

U ľudí v rámci hlavných metabolických dráh podlieha dakomitinib oxidácii a konjugácii s glutatiónom. Po perorálnom podaní jednorazovej 45-mg dávky [14 C] dakomitinibu bol najviac zastúpeným cirkulujúcim metabolitom O-demetyl dakomitinib. Tento metabolit vykazoval *in vitro* farmakologickú aktivitu, ktorá bola podobná ako aktivita dakomitinibu v *in vitro* biochemických testoch. V stolici boli dakomitinib, O-demetyl dakomitinib, cysteínový konjugát dakomitinibu a mono-oxygenovaný metabolit dakomitinibu hlavnými komponentmi súvisiacimi s liekom. Z *in vitro* štúdií vyplynulo, že CYP2D6 je hlavným CYP izoenzýmom, ktorý sa podieľa na vytváraní O-demetyl dakomitinibu, zatiaľ čo CYP3A4 sa podieľa na vytváraní iných málo zastúpených oxidačných metabolitov. O-demetyl dakomitinib sa podieľal na 16 % rádioaktivity v ľudskej plazme a vytvára sa najmä prostredníctvom CYP2D6 a v menšom rozsahu prostredníctvom CYP2C9. Inhibícia CYP2D6 sa prejavila približne 90 % redukciou expozície metabolitu a približne 37 % zvýšením expozície dakomitinibu.

Ďalšie informácie o liekových interakciách

Účinok dakomitinibu a O-demetyl dakomitinibu na enzýmy CYP

In vitro majú dakomitinib a jeho metabolit, O-demetyl dakomitinib, nízky potenciál inhibovať aktivity CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP3A4/5 pri klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro* mal dakomitinib nízky potenciál indukovať CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4 pri klinicky relevantných koncentráciách.

Účinok dakomitinibu na liekové prenášače

In vitro má dakomitinib nízky potenciál inhibovať aktivity liekových prenášačov P-gp (systémovo), prenášačov organických aniónov (OAT)1 a OAT3, OCT2, polypeptidu prenášajúceho organické anióny (OATP)1B1 a OATP1B3, ale môže inhibovať aktivitu P-gp (v GI trakte), BCRP (systémovo a v GI trakte) a OCT1 pri klinicky relevantných koncentráciách.

Účinok dakomitinibu na enzýmy UGT

In vitro má dakomitinib nízky potenciál inhibovať uridín-difosfát glukuronozyltransferázu (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 a UGT2B15.

Eliminácia

Plazmatický polčas dakomitinibu je v rozsahu od 54 do 80 hodín. Dakomitinib vykazoval klírens 20,0 l/h s inter-individuálnou variabilitou 32 % (CV %). U 6 zdravých mužských jedincov, ktorým bola podaná jednorazová perorálna dávka [14 C] rádioaktívne značeného dakomitinibu, sa získal medián 82 % z celkovej podanej rádioaktívnej dávky po 552 hodinách. Hlavnou vylučovacou cestou bola stolica (79 % dávky), pričom sa 3 % dávky sa získali z moču, z čoho < 1 % podanej dávky predstavoval nezmenený dakomitinib.

Osobitné populácie

Vek, rasa, pohlavie, telesná hmotnosť

Na základe populačných farmakokinetických analýz nemajú vek, rasa (aziati a neaziati), pohlavie a telesná hmotnosť pacienta klinicky relevantný vplyv na predpovedanú expozíciu dakomitinibu v ustálenom stave. Približne 90% pacientov zahrnutých do tejto analýzy bolo aziatov alebo belochov.

Porucha funkcie pečene

V klinickom skúšaní zameranom na poruchu funkcie pečene sa po jednorazovej perorálnej dávke 30 mg Vizimpra nezmenila expozícia dakomitinibu (AUC_{inf} a C_{max}) u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha; N = 8) a znížila sa o 15 %, respektíve o 20 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha; N = 9), pri

porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene (N = 8). V druhom klinickom skúšaní zameranom na poruchu funkcie pečene sa po jednorazovej perorálnej dávke 30 mg Vizimpra nezmenila expozícia dakomitinibu pre AUC_{inf} a zvýšila sa o 31 % pre C_{max} u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha; N = 8) pri porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene (N = 8). Navyše, na základe populačnej farmakokinetickej analýzy s využitím údajov od 1 381 pacientov, ktorí zahŕňali 158 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene definovanou na základe kritérií podľa National Cancer Institute (NCI) [celkový bilirubín $\leq$ horná hranica normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN, alebo celkový bilirubín $>$ 1,0 až 1,5 $\times$ ULN a akákoľvek AST; N = 158], nemala mierna porucha funkcie pečene žiadny vplyv na farmakokinetiku dakomitinibu. V rámci malého počtu pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene [celkový bilirubín $>$ 1,5 až 3 $\times$ ULN a akákoľvek AST; N = 5] sa nezistili žiadne dôkazy pre zmenu farmakokinetiky dakomitinibu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočňovali sa žiadne klinické skúšania u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe populačných farmakokinetických analýz nemali mierne ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$; N = 590) a stredne závažné ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$; N = 218) poruchy funkcie obličiek farmakokinetiku dakomitinibu v porovnaní s jedincami s normálnou ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$; N = 567) funkciou obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) (N = 4) sú k dispozícii len obmedzené farmakokinetické údaje. Neštudovala sa farmakokinetika u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu.

Vzťahy medzi expozíciou a odpoveďou

V rámci študovaného rozsahu expozícií sa nedal charakterizovať žiadny jasný vzťah medzi expozíciou dakomitinibu a účinnosťou. Signifikantný vzťah medzi expozíciou a bezpečnosťou sa definoval pre ≥ 3 . stupeň vyrážky/akneiformnej dermatitídy, iných kožných toxicít, hnačky a pre ≥ 1 . stupeň stomatitídy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podaní

V štúdiách toxicity po opakovanom perorálnom podávaní až počas 6 mesiacov u potkanov a 9 mesiacov u psov sa identifikovali primárne toxicity na koži/srsti (dermálne zmeny u potkanov a psov, atrofia/dysplázia folikulov srsti u potkanov), v obličkách (papilárna nekróza často sprevádzaná tubulárnou degeneráciou, regeneráciou, dilatáciou a/alebo atrofiou a zmeny v močových markeroch indikujúce poškodenie obličiek u potkanov, erózia alebo ulcerácia epitelu panvičky asociovaná so zápalom bez zmien indikujúcich dysfunkciu obličiek u psov), v oku (atrofia epitelu rohovky u potkanov a psov, vredy/erózie rohovky so začervenanou/opuchnutou spojivkou (spojivkami), konjunktivitída, zvýšené tretie očné viečko, zvýraznené škúlenie, privreté oči, slzenie a/alebo výtoky z oka u psov) a v tráviacom systéme (enteropatia u potkanov a psov, erózie/vredy v ústach so začervenaním sliznicových membrán u psov) a atrofia epitelálnych buniek iných orgánov u potkanov. Okrem toho sa len u potkanov pozorovala hepatocelulárna nekróza so zvýšenou hladinou transaminázy a s hepatocelulárnou vakuolarizáciou. Tieto účinky boli reverzibilné s výnimkou zmien folikulov srsti a zmien na obličkách. Všetky účinky nastali pri systémovej expozícii nižšej ako je u ľudí pri odporúčanej dávke 45 mg raz denne.

Genotoxicita

Dakomitinib sa testoval s použitím série genetických toxikologických testov. Dakomitinib nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesovom teste) a nebol klastogénny ani aneugénny v *in vivo* teste mikrojadier kostnej drene na samčekom a samičkách potkanov. Dakomitinib bol klastogénny v *in vitro* teste chromozómových aberácií ľudských lymfocytov pri cytotoxických koncentráciách. Dakomitinib nie je priamo reaktívny voči DNA, čoho dôkazom je negatívna reakcia v bakteriálnom teste reverzných mutácií, a neindukoval poškodenie chromozómov v teste mikrojadier kostnej drene pri koncentráciách, ktoré boli až približne 60 – 70-krát vyššie ako AUC alebo C_{max} .

neviazaného dakomitinibu pri odporúčanej dávke u ľudí. Preto sa neočakáva, že by bol dakomitinib genotoxický v klinicky relevantných expozičných koncentráciách.

Karcinogenita

S dakomitinibom sa neuskutočňovali štúdie karcinogenity.

Porucha fertility

S dakomitinibom sa neuskutočňovali štúdie fertility. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dakomitinibu sa pozorovali účinky na reprodukčné orgány samičiek potkanov, u ktorých bol prítomný približne 0,3-násobok AUC neviazaného dakomitinibu pri odporúčanej dávke u ľudí (počas 6 mesiacov), a boli obmedzené na reverzibilnú epiteliálnu atrofiu v krčku maternice a vo vagíne. Keď sa samčekom potkanov podávali ≤ 2 mg/kg/deň počas 6 mesiacov (približne 1,1-násobok AUC neviazaného dakomitinibu pri odporúčanej dávke u ľudí) alebo keď sa psom podával ≤ 1 mg/kg/deň počas 9 mesiacov (približne 0,3-násobok AUC neviazaného dakomitinibu pri odporúčanej dávke u ľudí), nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčné orgány.

Vývinová toxicita

V štúdiách embryo-fetálneho vývoja u potkanov a králikov dostávali gravidné zvieratá perorálne dávky až do približne 2,4-násobku, respektíve 0,3-násobku AUC neviazaného dakomitinibu pri odporúčanej dávke u ľudí počas obdobia organogenézy. Prírastok telesnej hmotnosti matky a príjem potravy boli u gravidných potkanov a králikov nižšie. Dávka toxická pre matku bola u potkanov fetotoxická, čo viedlo k zníženej telesnej hmotnosti plodu a vyššej incidencii neosifikovaných metatarzálnych kostí.

Fototoxicita

Štúdia fototoxicity s dakomitinibom u pigmentovaných potkanov nepreukázala žiadny fototoxický potenciál.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie na hodnotenie environmentálneho rizika preukázali, že dakomitinib má potenciál byť veľmi perzistentným, bioakumulatívnym a toxickým pre životné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Karboxymetylškrob
Stearát horečnatý

Filmový obal

Opadry II modrá 85F30716 obsahujúca nasledujúce:
Polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný (E1203)
Mastenec (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Indigokarmínový hliníkový lak (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkový blister obsahujúci 10 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Dakomitinib má potenciál byť veľmi perzistentnou, bioakumulatívnou a toxickou látkou (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. apríla 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. decembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Vizimpro 15 mg filmom obalené tablety
dakomitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg dakomitinibu (ako monohydrát dakomitinibu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1354/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vizimpro 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ STRIPY

1. NÁZOV LIEKU

Vizimpro 15 mg tablety
dakomitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Vizimpro 30 mg filmom obalené tablety
dakomitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 30 mg dakomitinibu (ako monohydrát dakomitinibu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1354/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vizimpro 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ STRIPY

1. NÁZOV LIEKU

Vizimpro 30 mg tablety
dakomitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Vizimpro 45 mg filmom obalené tablety
dakomitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 45 mg dakomitinibu (ako monohydrát dakomitinibu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1354/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vizimpro 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ STRIPY

1. NÁZOV LIEKU

Vizimpro 45 mg tablety
dakomitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vizimpro 15 mg filmom obalené tablety Vizimpro 30 mg filmom obalené tablety Vizimpro 45 mg filmom obalené tablety dakomitinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vizimpro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vizimpro
3. Ako užívať Vizimpro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vizimpro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vizimpro a na čo sa používa

Vizimpro obsahuje liečivo dakomitinib, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteínu tyrozínkinázy, ktoré sa používajú na liečbu nádorového ochorenia.

Vizimpro sa používa na liečbu dospelých s určitým typom nádorového ochorenia pľúc, ktoré sa nazýva „nemalobunkový karcinóm pľúc“. Ak sa pri vyšetrení ukázalo, že pri vašom nádorovom ochorení došlo k určitým zmenám (mutáciám) v géne nazývanom „EGFR“ (receptor epidermálneho rastového faktora) a že sa vám rozšírilo do pľúc na opačnej strane alebo iných orgánov, je pravdepodobné, že budete reagovať na liečbu Vizimprom.

Vizimpro sa môže používať ako vaša prvá liečba, keď sa vám už nádorové ochorenie pľúc rozšírilo do pľúc na opačnej strane alebo iných orgánov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vizimpro

Neužívajte Vizimpro

- ak ste alergický na dakomitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Vizimpro, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste niekedy mali akékoľvek iné problémy s pľúcami. Niektoré pľúcne problémy sa počas liečby Vizimprom môžu zhoršiť, pretože Vizimpro môže počas liečby spôsobiť zápal pľúc. Príznaky môžu byť podobné ako príznaky nádorového ochorenia pľúc. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia akékoľvek nové príznaky alebo ak sa zhoršia, pričom medzi takéto príznaky patria ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť alebo kašeľ s vykašliavaním hlienov alebo bez nich alebo horúčka.
- ak sa liečite ktorýmkoľvek z liekov uvedených v časti *Iné lieky a Vizimpro*.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku:

- sa u vás objaví hnačka. Je dôležité, aby sa hnačka okamžite liečila.
- sa u vás objaví kožná vyrážka. Skorá liečba kožnej vyrážky je dôležitá.
- máte akékoľvek príznaky problémov s pečeňou, ktoré môžu zahŕňať: zožltnutie kože alebo bielej časti očí (žltáčka), tmavý alebo hnedý (vo farbe čaju) moč, svetlé sfarbenie stolice.

Deti a dospievajúci

Vizimpro nebol študovaný u detí ani dospievajúcich a nesmie sa podávať pacientom mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Vizimpro

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Konkrétne, účinky niektorých liekov sa môžu zosilniť, keď ich užívate spolu s Vizimprom. Tieto okrem iných zahŕňajú:

- prokainamid používaný na liečbu srdcových arytmií,
- pimozyd a tioridazín používaný na liečbu schizofrénie a psychózy.

Počas liečby Vizimprom tieto lieky nesmieste užívať.

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinok Vizimpra:

- dlhodobo pôsobiace lieky na znižovanie žalúdočnej kyseliny, ako napríklad inhibítory protónovej pumpy (na vredy, tráviace ťažkosti a pálenie záhy).

Počas liečby Vizimprom tieto lieky nesmieste užívať. Ako alternatívu môžete užívať krátkodobo pôsobiaci liek, ako je antacidum alebo liek blokujúci H₂ receptory. Ak užívate liek blokujúci H₂ receptory, svoju dávku Vizimpra užite najmenej 2 hodiny pred užitím lieku blokujúceho H₂ receptory alebo 10 hodín po jeho užití.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Počas liečby Vizimprom nesmieste otehotnieť, pretože tento liek môže ublížiť dieťaťu. Ak existuje akákoľvek možnosť, že by ste mohli otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 17 dní po liečbe. Ak otehotníte počas užívania tohto lieku, okamžite to musíte povedať svojmu lekárovi.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčíte, pretože nie je známe, či liek môže ublížiť dieťaťu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U pacientov užívajúcich Vizimpro môže dôjsť k únave a podráždeniu očí. Ak sa cítite unavený alebo máte podráždené oči, musíte viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje s opatrnosťou.

Vizimpro obsahuje laktózu a sodík

Tento liek obsahuje laktózu (nachádza sa v mlieku alebo mliečnych výrobkoch). Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Vizimpro

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka je 45 mg, ktorá sa má užívať každý deň ústami (perorálne použitie).
- Tabletu užívajte každý deň v približne rovnakom čase.
- Prehltnite tabletu vcelku a zapite ju pohárom vody.
- Tabletu môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.

Váš lekár vám môže znížiť dávku lieku v závislosti od toho ako dobre ho znášate.

Ak užijete viac Vizimpra, ako máte

Ak užijete príliš veľa Vizimpra, ihneď vyhľadajte lekára alebo choďte do nemocnice.

Ak zabudnete užiť Vizimpro

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa harmonogramu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Vizimpro

Neprestávajte užívať Vizimpro, kým vám to nepovie lekár. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov – môžete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

- Zápal pľúc (časté, môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
Ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť, môžu byť sprevádzané kašľom alebo horúčkou. Môže to znamenať, že máte zápal pľúc, ktorý sa nazýva intersticiálna choroba pľúc a môže spôsobiť úmrtie.
- Hnačka (veľmi časté, môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
Hnačka môže viesť k strate tekutín (časté), nízkej hladine draslíka v krvi (veľmi časté) a zhoršeniu funkcie obličiek a môže spôsobiť úmrtie. Pri prvých prejavoch častejšej stolice okamžite kontaktujte svojho lekára, pite veľa tekutín a čo najskôr začnite s liečbou proti hnačke. Predtým ako začnete užívať Vizimpro musíte mať k dispozícii lieky proti hnačke.
- Kožná vyrážka (veľmi časté)
Je dôležité liečiť vyrážku skoro. Keď sa vyrážka objaví, povedzte to svojmu lekárovi. Ak liečba vyrážky nezaberá alebo sa vyrážka zhoršuje (napríklad sa vám koža olupuje alebo praská), musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi, pretože sa môže rozhodnúť ukončiť vašu liečbu Vizimprom. Vyrážka sa môže vyskytnúť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Odporúča sa ochrana pred slnkom pomocou ochranného odevu a opaľovacieho krému.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zápal úst a pier,
- problémy s nechťami,
- suchá koža,
- strata chuti do jedla,
- suché, červené alebo svrbivé oči,
- zníženie hmotnosti,
- vypadávanie vlasov,

- svrbenie,
- nezvyčajné výsledky krvných testov pečeneových enzýmov,
- nevoľnosť alebo vracanie,
- začervenané alebo bolestivé dlane alebo spodné časti nôh,
- únava,
- slabosť,
- praskliny na koži.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zmena chuti,
- olupovanie kože,
- zápal očí,
- rast ochlpenia v nezvyčajnom množstve.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vizimpro

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vizimpro obsahuje

- Liečivo je dakomitinib (vo forme monohydrátu dakomitinibu). Filmom obalené tablety Vizimpra sa dodávajú v rôznej sile.
Tableta Vizimpra 15 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg dakomitinibu.
Tableta Vizimpra 30 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg dakomitinibu.
Tableta Vizimpra 45 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg dakomitinibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, karboxymetylškrob, stearát horečnatý (pozri časť 2 *Vizimpro obsahuje laktózu a sodík*).
Filmový obal: Opadry II modrá 85F30716 obsahujúca polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný (E1203), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521), indigokarmínový hliníkový lak (E132).

Ako vyzerá Vizimpro a obsah balenia

- Tablety Vizimpra 15 mg sa dodávajú ako modré, filmom obalené, okrúhle obojstranne vypuklé tablety, ktoré majú na jednej strane vyrytý nápis „Pfizer“ a na druhej strane nápis „DCB15“.
- Tablety Vizimpra 30 mg sa dodávajú ako modré, filmom obalené, okrúhle obojstranne vypuklé tablety, ktoré majú na jednej strane vyrytý nápis „Pfizer“ a na druhej strane nápis „DCB30“.

- Tablety Vizimpra 45 mg sa dodávajú ako modré, filmom obalené, okrúhle obojstranne vypuklé tablety, ktoré majú na jednej strane vyrytý nápis „Pfizer“ a na druhej strane nápis „DCB45“.

Je dostupný v blistrových obaloch s 30 filmom obalenými tabletami (tablety).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.