

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vizimpro 15 mg filmsko obložene tablete
Vizimpro 30 mg filmsko obložene tablete
Vizimpro 45 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vizimpro 15 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje dakomitinibijev monohidrat v količini, ki ustreza 15 mg dakomitiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg laktoze monohidrata.

Vizimpro 30 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje dakomitinibijev monohidrat v količini, ki ustreza 30 mg dakomitiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 81 mg laktoze monohidrata.

Vizimpro 45 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje dakomitinibijev monohidrat v količini, ki ustreza 45 mg dakomitiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 121 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Vizimpro 15 mg filmsko obložene tablete

Modra, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta velikosti 6,35 mm, z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "DCB15" na drugi strani.

Vizimpro 30 mg filmsko obložene tablete

Modra, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta velikosti 7,5 mm, z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "DCB30" na drugi strani.

Vizimpro 45 mg filmsko obložene tablete

Modra, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta velikosti 9,0 mm, z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "DCB45" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vizimpro v monoterapiji je indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer) z

aktivirajočimi mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – epidermal growth factor receptor).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Vizimpro mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Pred uvedbo zdravljenja z dakomitinibom je treba določiti status mutacij EGFR (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Vizimpro je 45 mg peroralno enkrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Bolnike je treba spodbujati, da vzamejo odmerek vsak dan ob približno istem času. Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka, naslednji predpisani odmerek pa mora vzeti naslednji dan ob običajnem času.

Prilagajanja odmerkov

Odmerek bo morda treba prilagoditi glede na posameznikovo varnost in prenašanje. Če je treba odmerek zmanjšati, odmerek zdravila Vizimpro zmanjšajte, kot je opisano v preglednici 1. Smernice za prilagajanje in uravnavanje odmerkov pri določenih neželenih učinkih so podane v preglednici 2 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 1. Priporočeno prilagajanje odmerkov v primeru neželenih učinkov zdravila Vizimpro

Odmerna raven	Odmerek (enkrat na dan)
priporočeni začetni odmerek	45 mg
prvo zmanjšanje odmerka	30 mg
drugo zmanjšanje odmerka	15 mg

Preglednica 2. Prilagajanje odmerkov in ukrepanje v primeru neželenih učinkov zdravila Vizimpro

Neželeni učinki	Prilagajanje odmerka
intersticijska bolezen pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease/pnevmonitis)	- Med diagnostično obravnavo ILD/pnevmonitisa prekinite zdravljenje z dakomitinibom. - Če potrdite ILD/pnevmonitis, trajno prekinite zdravljenje z dakomitinibom.
diareja	- Pri diareji stopnje 1 prilagajanje odmerka ni potrebno. Ob prvem pojavu diareje začnite zdravljenje z antidiaroiiki (npr. loperamid). V času trajanja diareje bolnika spodbujajte k zadostnemu uživanju tekočin. - Pri diareji stopnje 2, ki se ne izboljša do stopnje ≤ 1 v 24 urah uporabe antidiaroiikov (npr. loperamid) in zadostnega uživanja tekočin, prekinite zdravljenje z dakomitinibom. Po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 nadaljujte zdravljenje z dakomitinibom v enakem odmerku ali pa razmislite o zmanjšanju odmerka za 1 odmerno raven. - Pri diareji stopnje ≥ 3 prekinite zdravljenje z dakomitinibom. Zdravite z antidiaroiiki (npr. loperamid) in zadostnim uživanjem tekočin ali intravenskim dajanjem tekočin ali elektrolitov, kot je primerno. Po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 nadaljujte zdravljenje z dakomitinibom v odmerku, zmanjšanem za 1 odmerno raven.

Neželeni učinki	Prilagajanje odmerka
s kožo povezani neželeni učinki	• Pri izpuščaju ali eritematoznih kožnih boleznih stopnje 1 prilagajanje odmerka ni potrebno. Začnite zdravljenje (npr. antibiotiki, topikalni steroidi in emolienti). • Pri eksfoliativnih kožnih boleznih stopnje 1 prilagajanje odmerka ni potrebno. Začnite zdravljenje (npr. peroralni antibiotiki in topikalni steroidi). • Pri izpuščaju, eritematoznih ali eksfoliativnih kožnih boleznih stopnje 2 prilagajanje odmerka ni potrebno. Začnite zdravljenje ali zagotovite dodatna zdravila (npr. peroralni antibiotiki in topikalni steroidi). • Če izpuščaj, eritematozne ali eksfoliativne kožne bolezni stopnje 2 kljub zdravljenju trajajo 72 ur, prekinite zdravljenje z dakomitinibom. Po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 nadaljujte zdravljenje z dakomitinibom v enakem odmerku ali pa razmislite o zmanjšanju za 1 odmerno raven. • Pri izpuščaju, eritematoznih ali eksfoliativnih kožnih boleznih stopnje ≥ 3 prekinite zdravljenje z dakomitinibom. Začnite ali nadaljujte zdravljenje in/ali zagotovite zdravljenje z dodatnimi zdravili (npr. širokospektralni peroralni ali intravenski antibiotiki in topikalni steroidi). Po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 nadaljujte zdravljenje z dakomitinibom v odmerku, zmanjšanim za 1 odmerno raven.
drugo	• Pri toksičnosti stopnje 1 ali 2 prilagajanje odmerka ni potrebno. • Pri toksičnosti stopnje ≥ 3 prekinite zdravljenje z dakomitinibom, dokler simptomi ne izzvenijo do stopnje ≤ 2. Po izboljšanju nadaljujte zdravljenje z dakomitinibom v odmerku, zmanjšanim za 1 odmerno raven.

Posebne populacije

Okvara jeter

Kadar zdravilo Vizimpro dajemo bolnikom z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) ali zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter, prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Začetni odmerek zdravila Vizimpro je treba pri bolnikih s hudo (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter prilagoditi na 30 mg enkrat na dan. Glede na posameznikovo varnost in prenašanje lahko odmerke po vsaj 4 tednih zdravljenja povečamo na 45 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Kadar zdravilo Vizimpro dajemo bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [$\text{CrCl} - \text{creatinine clearance}$] ≥ 30 ml/min), prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) so na voljo omejeni podatki. Podatkov pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ni na voljo. Priporočil o odmerjanju pri teh dveh populacijah bolnikov zato ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Začetnega odmerka zdravila Vizimpro pri starejših (≥ 65 let) bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vizimpro pri pediatrični populaciji (starost < 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Vizimpro je za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti z vodo in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Določanje statusa mutacij EGFR

Pri določanju statusa mutacij EGFR pri bolniku je pomembno, da izberete dobro validirano in robustno metodologijo, da se izognete lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom.

Intersticijska bolezen pljuč (ILD)/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vizimpro, so poročali o ILD/pnevmonitisu, ki sta lahko smrtna (glejte poglavje 4.8). Bolnikov z ILD v anamnezi niso preučevali.

Za izključitev ILD/pnevmonitisa je treba opraviti temeljito oceno vseh bolnikov z akutnim pojavom ali nepojasnjenim poslabšanjem pljučnih simptomov (npr. dispneja, kašelj, zvišana telesna temperatura). Med preiskovanjem teh simptomov je treba zdravljenje z dakomitinibom prekiniti. Če potrdite ILD/pnevmonitis, je treba zdravljenje z dakomitinibom trajno prekiniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Diareja

Med zdravljenjem z zdravilom Vizimpro so zelo pogosto poročali o diareji, vključno s hudo diarejo (glejte poglavje 4.8). Diareja lahko povzroči dehidracijo z ledvično okvaro ali brez nje, ki je lahko smrtna, če je ne zdravimo ustrezno.

Proaktivna obravnava diareje je potrebna že ob prvem znaku diareje, zlasti v prvih 2 tednih po začetku zdravljenja z dakomitinibom, vključno z zadostno hidracijo v kombinaciji z antidiaroiiki, kar je treba nadaljevati, dokler se izločanje mehkega blata ne zaustavi za 12 ur. Treba je uporabiti antidiaroiike (npr. loperamid) in po potrebi odmerke povečevati do največjega priporočenega odobrenega odmerka. Pri bolnikih bo morda treba prekiniti zdravljenje z dakomitinibom in/ali zmanjšati odmerek dakomitiniba. Bolniki morajo vzdrževati zadostno peroralno hidracijo, pri bolnikih, ki dehidrirajo, pa je lahko potrebno dajanje intravenskih tekočin in elektrolitov (glejte poglavje 4.2).

S kožo povezani neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Vizimpro, so poročali o izpuščaju ter eritematoznih in eksfoliativnih kožnih boleznih (glejte poglavje 4.8).

Za preprečitev suhe kože začnite zdravljenje z vlažilnimi kremami, po pojavu izpuščaja pa začnite zdravljenje s topikalnimi antibiotiki, emolienti in topikalnimi steroidi. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo eksfoliativne kožne bolezni, uvedite peroralne antibiotike in topikalne steroide. Če se resnost katere od teh bolezni poslabša do stopnje 2 ali višje stopnje, razmislite o dodajanju širokospektralnih peroralnih ali intravenskih antibiotikov. Izpuščaj ter eritematozne in eksfoliativne kožne bolezni se lahko pojavijo ali poslabšajo na predelih, izpostavljenih soncu. Bolnikom svetujte, naj pred izpostavitvijo soncu uporabijo zaščitna oblačila in kremo za zaščito pred soncem. Pri bolnikih bo morda treba prekiniti zdravljenje z dakomitinibom in/ali zmanjšati odmerek dakomitiniba (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost in zvečanje vrednosti transaminaz

Med zdravljenjem z zdravilom Vizimpro so poročali o zvečanju vrednosti transaminaz (zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvečanje vrednosti transaminaz) (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z NSCLC, ki so se zdravili z dakomitinibom v odmerku 45 mg na dan, obstajajo posamezna poročila o hepatotoksičnosti pri 4 (1,6 %) bolnikih. V sklopu programa zdravljenja z dakomitinibom je odpoved jeter privedla do smrtnega izida pri 1 bolniku. Zato priporočamo redne preiskave delovanja jeter. Pri bolnikih, pri katerih se med jemanjem dakomitiniba pojavi hudo zvečanje vrednosti transaminaz, je treba zdravljenje z dakomitinibom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Zdravila, ki se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP)2D6

Zdravilo Vizimpro lahko poveča izpostavljenost drugim zdravilom (ali zmanjša izpostavljenost aktivnim presnovkom drugih zdravil), ki se presnavljajo preko CYP2D6. Izogibati se je treba sočasnem dajanju zdravil, ki se pretežno presnavljajo preko CYP2D6, razen če je uporaba takih zdravil nujna (glejte poglavje 4.5).

Druge oblike interakcij

Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke (PPI – proton pump inhibitor) in dakomitiniba (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje < 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje dakomitiniba in zdravil, ki povečajo vrednost pH v želodcu

Vodotopnost dakomitiniba je odvisna od vrednosti pH, pri čemer nižji (kisel) pH pomeni boljšo topnost. Podatki iz študije pri 24 zdravih preskušancih so pokazali, da sočasno dajanje enkratnega odmerka 45 mg dakomitiniba skupaj z zaviralcem protonske črpalke rabeprazolom, 40 mg enkrat na dan v obdobju 7 dni, zmanjša vrednosti C_{max} , $AUC_{0-96\text{ h}}$ (površina pod krivuljo koncentracije zdravila v odvisnosti od časa, od časa 0 do 96 ur) in AUC_{inf} (AUC od časa 0 do neskončno) ($n=14$) dakomitiniba za približno 51 %, 39 % oziroma 29 % v primerjavi z enkratnim odmerkom 45 mg dakomitiniba, ki so ga dali samostojno. Med zdravljenjem z dakomitinibom se je treba izogibati zaviralcem protonske črpalke (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi podatkov iz opažanj pri 8 bolnikih iz Študije A7471001 ni bilo očitnega učinka dajanja lokalnega antacida na vrednosti C_{max} in AUC_{inf} dakomitiniba. Na podlagi združenih podatkov pri bolnikih ni bilo očitnega učinka antagonistov histaminskih-2 (H₂) receptorjev na najmanjšo koncentracijo dakomitiniba v stanju dinamičnega ravnovesja (razmerje geometričnih srednjih vrednosti 86 % (90 % IZ: 73; 101). Po potrebi lahko uporabimo lokalne antacide in antagoniste receptorjev H₂. Dakomitinib je treba dati 2 uri pred uporabo antagonistov receptorjev H₂ ali vsaj 10 ur po tem.

Sočasno dajanje dakomitiniba in substratov CYP2D6

Sočasno dajanje dakomitiniba v enkratnem peroralnem odmerku 45 mg je povečalo povprečno izpostavljenost (AUC_{zadnji} in C_{max}) deksketorfanu, testnemu substratu CYP2D6, za 855 % oziroma

874 % v primerjavi s samostojno danim dekstrometorfanom. Ti rezultati kažejo, da dakomitinib lahko poveča izpostavljenost drugim zdravilom (ali zmanjša izpostavljenost aktivnim presnovkom), ki se pretežno presnavljajo preko CYP2D6. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravil, ki se pretežno presnavljajo preko CYP2D6 (glejte poglavje 4.). Če je sočasna uporaba takih zdravil nujna, je treba upoštevati priporočila o odmerjanju v informacijah o zdravilu glede sočasnega dajanja z močnimi zaviralci CYP2D6.

Učinek dakomitiniba na prenašalce zdravil

Na podlagi podatkov *in vitro* ima dakomitinib v klinično pomembnih koncentracijah lahko potencial za zaviranje aktivnosti P-glikoproteina (P-gp) (v prebavilih), beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein) (sistemske in v prebavilih) in prenašalca organskih kationov (OCT – organic cation transporter)1 (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z zdravilom Vizimpro izogibajo zanositvi. Ženske v rodni dobi, ki prejemajo to zdravilo, morajo med zdravljenjem in še vsaj 17 dni (5 razpolovnih časov) po koncu zdravljenja uporabljati ustrezne kontracepcijske metode.

Nosečnost

Podatkov o uporabi dakomitiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale omejene škodljive vplive na razmnoževanje (manjše povečanje telesne mase samic-mater in manjše uživanje hrane pri samicah podgan in kuncev ter manjša telesna masa ploda in večja incidenca nezakostenelih metatarzalnih kosti samo pri podganah) (glejte poglavje 5.3). Glede na njegov mehanizem delovanja lahko dakomitinib škoduje plodu, če ga uporabljamo pri nosečnicah. Dakomitiniba ne smete uporabljati med nosečnostjo. Bolnice, ki jemljejo dakomitinib med nosečnostjo ali med jemanjem dakomitiniba zanosijo, je treba seznaniti s potencialno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se dakomitinib in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ker se številna zdravila izločajo v materino mleko in ker zaradi izpostavljenosti dakomitinibu lahko pride do resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih, je treba materam odsvetovati dojenje med jemanjem tega zdravila.

Plodnost

Študij plodnosti z dakomitinibom niso izvedli. Predklinične študije varnosti so pokazale reverzibilno atrofijo epitelijskega tkiva v materničnem vratu in nožnici podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vizimpro ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih se med jemanjem dakomitiniba pojavijo utrujenost ali očesni neželeni učinki, morajo biti previdni pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Vizimpro v združeni zbirki podatkov je bilo 66,7 tedna.

Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejemali dakomitinib, so bili diareja (88,6 %), izpuščaj (79,2 %), stomatitis (71,8 %), bolezen nohtov (65,5 %), suha koža (33,3 %),

pomanjkanje apetita (31,8 %), konjunktivitis (24,7 %), zmanjšanje telesne mase (24,3 %), alopecija (23,1 %), pruritus (22,4 %), zvečanje vrednosti transaminaz (22,0 %) in navzea (20,4 %).

O resnih neželenih učinkih so poročali pri 6,7 % bolnikov, ki so se zdravili z dakomitinibom. Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje (≥ 1 %) poročali pri bolnikih, ki so prejeli dakomitinib, so bili diareja (2,0 %), intersticijska bolezen pljuč (1,2 %), izpuščaj (1,2 %) in pomanjkanje apetita (1,2%).

O neželenih učinkih, zaradi katerih je bilo treba zmanjšati odmerke, so poročali pri 52,2 % bolnikov, ki so se zdravili z dakomitinibom. Razlogi za zmanjšanje odmerka zaradi kateregakoli neželenega učinka, o katerih so najpogosteje poročali (> 5 %) pri bolnikih, ki so prejeli dakomitinib, so bili izpuščaj (32,2 %), bolezen nohtov (16,5 %) in diareja (7,5 %).

O neželenih učinkih, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje trajno prekiniti, so poročali pri 6,7 % bolnikov, ki so se zdravili z dakomitinibom. Najpogostejši ($> 0,5$ %) razlogi za trajno prekinitev zdravljenja, povezani z neželenimi učinki pri bolnikih, ki so prejeli dakomitinib, so bili: izpuščaj (2,4 %), intersticijska bolezen pljuč (2,0 %) in diareja (0,8 %).

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 3 so predstavljeni neželeni učinki zdravila Vizimpro. Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti na naslednji način, pri čemer so najprej navedeni najpogostejši neželeni učinki: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z dakomitinibom (n = 255)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje	pomanjkanje apetita hipokaliemija ^a	dehidracija
Bolezni živčevja		disgevizija
Očesne bolezni	konjunktivitis ^b	keratitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		intersticijska bolezen pljuč ^{*c}
Bolezni prebavil	diareja* stomatitis ^d bruhanje navzea	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ^e sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije fisure na koži suha koža ^f pruritus ^g bolezen nohtov ^h alopecija	eksfoliacija kože ⁱ hipertrichoza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost astenija	
Preiskave	zvečanje vrednosti transaminaz ^j zmanjšanje telesne mase	

Podatki temeljijo na združenih podatkih 255 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Vizimpro 45 mg enkrat na dan kot začetni odmerek v prvi liniji zdravljenja NSCLC z EGFR-aktivirajočimi mutacijami v kliničnih študijah.

* Poročali so o dogodkih s smrtnim izidom.

- ^a Hipokaliemija vključuje naslednja prednostna izraza: zmanjšanje vrednosti kalija v krvi, hipokaliemija.
- ^b Konjunktivitis vključuje naslednje prednostne izraze: blefaritis, konjunktivitis, suhe oči, neinfektivni konjunktivitis.
- ^c Intersticijska bolezen pljuč vključuje naslednja prednostna izraza: intersticijska bolezen pljuč, pnevmonitis.
- ^d Stomatitis vključuje naslednje prednostne izraze: aftozna razjeda, heilitis, suha usta, vnetje sluznice, razjede v ustih, bolečina v ustih, orofaringealna bolečina, stomatitis.
- ^e Izpuščaj (imenovan tudi izpuščaj in eritematozne kožne bolezni) vključuje naslednje prednostne izraze: akne, akneiformni dermatitis, eritem, multiformni eritem, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj.
- ^f Suha koža vključuje naslednja prednostna izraza: suha koža, kseroza.
- ^g Pruritus vključuje naslednja prednostna izraza: pruritus, pruritični izpuščaj.
- ^h Bolezni nohtov vključujejo naslednje prednostne izraze: vraščen noht, krvavitev v podnohtju, vnetje podnohtja, obarvanje nohta, bolezni nohtov, okužba nohta, toksičnost za nohte, onihoklaza, oniholiza, onihomadeza, paronihija.
- ⁱ Eksfoliacija kože (imenovana tudi eksfoliativne kožne bolezni) vključuje naslednja prednostna izraza: eksfoliativni izpuščaj, eksfoliacija kože.
- ^j Zvečanje vrednosti transaminaz vključuje naslednje prednostne izraze: zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvečanje vrednosti transaminaz.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zelo pogosti neželeni učinki pri bolnikih, ki so se pojavili pri vsaj 10 % bolnikov v Študiji ARCHER 1050, so povzeti v preglednici 4 po stopnjah glede na poenotena merila toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI-CTC – National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria).

Preglednica 4. Zelo pogosti neželeni učinki v študiji 3. faze ARCHER 1050 (n = 451)

	dakomitinib (n = 227)			gefitinib (n = 224)		
Neželeni učinki^a	vseh stopenj %	stopnje 3 %	stopnje 4 %	vseh stopenj %	stopnje 3 %	stopnje 4 %
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>						
pomanjkanje apetita	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
hipokaliemija ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Očesne bolezni</i>						
konjunktivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Bolezni prebavil</i>						
diareja ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
stomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
navzea	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Bolezni kože in podkožja</i>						
izpuščaj ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
sindrom palmarno-plantarne eritrodisesteziije	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
suha koža ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
pruritus ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
bolezni nohtov ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
alopecija	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>						
astenija	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Preiskave</i>						
zvečanje vrednosti transaminaz ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
zmanjšanje telesne mase	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Vključeni so samo neželeni učinki z incidenco $\geq 10\%$ v skupini, ki je prejela dakomitinib.

-
- ^b Hipokaliemija vključuje naslednja prednostna izraza: zmanjšanje vrednosti kalija v krvi, hipokaliemija.
- ^c Konjunktivitis vključuje naslednje prednostne izraze: blefaritis, konjunktivitis, suhe oči, neinfektivni konjunktivitis.
- ^d V skupini, ki je prejela dakomitinib, so poročali o 1 dogodku s smrtnim izidom.
- ^e Stomatitis vključuje naslednje prednostne izraze: aftozna razjeda, heilitis, suha usta, vnetje sluznice, razjede v ustih, bolečina v ustih, orofaringealna bolečina, stomatitis.
- ^f Izpuščaj vključuje naslednje prednostne izraze: akne, akneiformni dermatitis, eritem, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj.
- ^g Suha koža vključuje naslednja prednostna izraza: suha koža, kseroza.
- ^h Pruritus vključuje naslednja prednostna izraza: pruritus, pruritični izpuščaj.
- ⁱ Bolezni nohtov vključujejo naslednje prednostne izraze: vraščen noht, obarvanje nohta, bolezeni nohtov, okužba nohta, toksičnost za nohte, onihoklaza, oniholiza, onihomadeza, paronihija.
- ^j Zvečanje vrednosti transaminaz vključuje naslednje prednostne izraze: zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvečanje vrednosti transaminaz.

Intersticijska bolezen pljuč (ILD)/pnevmonitis

O ILD/pnevmonitisu kot neželenem učinku so poročali pri 2,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Vizimpro, od tega so pri 0,8 % bolnikov poročali o ILD/pnevmonitisu stopnje ≥ 3 , vključno z dogodkom s smrtnim izidom (0,4 %) (glejte poglavje 4.4).

Mediani čas do prve epizode ILD/pnevmonitisa katerekoli stopnje pri bolnikih, ki so prejeli dakomitinib, je bil 16 tednov, mediani čas do najhujše epizode ILD/pnevmonitisa pa je bil 16 tednov. Mediano trajanje ILD/pnevmonitisa katerekoli stopnje je bilo 13 tednov, mediano trajanje ILD/pnevmonitisa stopnje ≥ 3 pa 1,5 tedna (glejte poglavje 4.4).

Diareja

Diareja je bila neželeni učinek, o katerem so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vizimpro, poročali najpogostejše (88,6 %), pri čemer so o diareji stopnje ≥ 3 poročali pri 9,4 % bolnikov. V klinični študiji je pri 1 bolniku (0,4 %) prišlo do smrtnega izida (glejte poglavje 4.4).

Mediani čas do prve epizode diareje katerekoli stopnje pri bolnikih, ki so prejeli dakomitinib, je bil 1 teden, mediani čas do najhujše epizode diareje pa 2 tedna. Mediano trajanje diareje katerekoli stopnje je bilo 20 tednov, mediano trajanje diareje stopnje ≥ 3 pa 1 teden (glejte poglavje 4.4).

S kožo povezani neželeni učinki

O izpuščaju ter o eritematoznih in eksfoliativnih kožnih boleznih so poročali pri 79,2 % oziroma 5,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Vizimpro. S kožo povezani neželeni učinki so bili stopnje 1–3. Izpuščaj in eritematozne kožne bolezni stopnje 3 so bili neželeni učinki stopnje 3, o katerih so najpogostejše poročali (25,5 %). O eksfoliativnih kožnih boleznih stopnje 3 so poročali pri 0,8 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Mediani čas do prve epizode izpuščaja in eritematoznih kožnih boleznih katerekoli stopnje pri bolnikih, ki so prejeli dakomitinib, je bil približno 2 tedna, mediani čas do najhujše epizode izpuščaja in eritematoznih kožnih boleznih pa 7 tednov. Mediano trajanje izpuščaja in eritematoznih kožnih boleznih katerekoli stopnje je bilo 53 tednov, mediano trajanje izpuščaja in eritematoznih kožnih boleznih stopnje ≥ 3 pa je bilo 2 tedna. Mediani čas do prve epizode eksfoliativnih kožnih boleznih katerekoli stopnje je bil 6 tednov, mediani čas do najhujše epizode eksfoliativnih kožnih boleznih pa 6 tednov. Mediano trajanje eksfoliativnih kožnih boleznih katerekoli stopnje je bilo 10 tednov, mediano trajanje eksfoliativnih kožnih boleznih stopnje ≥ 3 pa 2 tedna.

Zvečanje vrednosti transaminaz

O zvečanju vrednosti transaminaz (zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvečanje vrednosti transaminaz) so poročali pri 22,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Vizimpro, bile pa so stopenj 1–3, večinoma stopnje 1 (18,4 %) (glejte poglavje 4.4).

Mediani čas do prve epizode zvečanja vrednosti transaminaz katerekoli stopnje pri bolnikih, ki so prejeli dakomitinib, je bil približno 12 tednov, mediani čas do najhujše epizode zvečanja vrednosti

transaminaz pa 12 tednov. Mediano trajanje zvečanja vrednosti transaminaz katerekoli stopnje je bilo 11 tednov, mediano trajanje zvečanja vrednosti transaminaz stopnje ≥ 3 pa 1 teden.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri odmerkih, večjih od 45 mg enkrat na dan, so bili predvsem gastrointestinalni, dermatološki in splošni (npr. utrujenost, splošno slabo počutje in zmanjšanje telesne mase).

Znanega antidota za dakomitinib ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja dakomitiniba mora obsegati simptomatsko zdravljenje in splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EB07

Mehanizem delovanja

Dakomitinib je panhumani zaviralec receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (HER – *Human Epidermal Growth Factor Receptor*) (EGFR/HER1, HER2 in HER4), ki deluje proti mutiranemu EGFR z delecijami v eksonu 19 ali s substitucijo L858R v eksonu 21. Dakomitinib se selektivno in ireverzibilno veže na svoja prijemališča družine HER in tako zagotavlja dolgotrajno zaviranje.

Klinična učinkovitost

Zdravilo Vizimpro v prvi liniji zdravljenja bolnikov z NSCLC z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (ARCHER 1050)

Učinkovitost in varnost zdravila Vizimpro so proučevali v študiji 3. faze (ARCHER 1050), ki so ga izvedli pri bolnikih z lokalno napredovalim NSCLC, z NSCLC, pri katerem ni bila možna ozdravitev s kirurškim posegom ali obsevanjem, ali z metastatskim NSCLC s prisotnimi EGFR-aktivirajočimi mutacijami, da bi dokazali superiornost dakomitiniba v primerjavi z gefitinibom. V multicentrični, multinacionalni, randomizirani, odprti študiji 3. faze so randomizirali skupno 452 bolnikov v razmerju 1 : 1 na dakomitinib ali gefitinib.

Zdravljenje je bilo peroralno, dajali pa so ga neprekinjeno vsak dan do napredovanja bolezni, uvedbe novega zdravila za zdravljenje novotvorb, nesprejemljive toksičnosti, umika soglasja, smrti ali odločitve raziskovalca za zagotovitev skladnosti s protokolom, kar je bilo prej. Stratifikacijski dejavniki ob randomizaciji so bili rasa (Japonci v primerjavi s celinskimi Kitajci v primerjavi z drugimi Vzhodnoazijci v primerjavi z Nevzhodnoazijci po navedbah bolnikov) in status mutacij EGFR (delecija v eksonu 19 v primerjavi z mutacijo L858R v eksonu 21). Status mutacij EGFR so določili s standardiziranim in komercialno dostopnim testnim kompletom.

Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), kot so ga določili s slepim neodvisnim centralnim radiološkim (IRC – independent radiology central) pregledom. Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali objektivni odziv

na zdravljenje (ORR – objective response rate), trajanje odziva (DoR – duration of response) in celokupno preživetje (OS – overall survival).

Demografske značilnosti celokupne študijske populacije so bile naslednje: 60 % žensk, mediana starost ob vključitvi pa je bila 62 let, pri čemer je bilo 10,8 % bolnikov starih ≥ 75 let. Stanje zmogljivosti (PS – Performance Status) po skupini ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) je bilo 0 pri 30 % in 1 pri 70 % bolnikov; 59 % jih je imelo delecijo v eksonu 19, 41 % pa mutacijo L858R v eksonu 21. Kar zadeva raso, je bilo 23 % belcev, 77 % Azijcev in < 1 % črncev. Bolnike z možganskimi metastazami ali leptomeningealno boleznijo ali PS po ECOG ≥ 2 so izključili iz študije.

Pri bolnikih, ki so jih randomizirali na dakomitinib, so v primerjavi z bolniki, ki so jih randomizirali na gefitinib, dokazali statistično pomembno izboljšanje PFS, kot so ga določili s pregledom IRC; glejte preglednico 5 in sliko 1. Analize PFS po podskupinah glede na pregled IRC na podlagi izhodiščnih značilnosti so bile skladne z rezultati primarne analize PFS. Vrednosti HR za PFS glede na pregled IRC pri azijskih in neazijskih bolnikih sta bili 0,509 (95 % IZ: 0,391; 0,662) oziroma 0,889 (95 % IZ: 0,568; 1,391). Pri azijskih bolnikih je bilo mediano PFS 16,5 meseca v skupini, ki je prejela dakomitinib, in 9,3 meseca v skupini, ki je prejela gefitinib. Pri neazijskih bolnikih je bilo mediano PFS 9,3 meseca v skupini, ki je prejela dakomitinib, in 9,2 meseca v skupini, ki je prejela gefitinib.

Rezultati OS iz končne analize (datum zaključka zbiranja podatkov: 17. februar 2017) – do takrat se je zgodilo 48,7 % dogodkov – so pokazali HR 0,760 (95 % IZ: 0,582; 0,993) ter za 7,3 meseca daljše mediano OS (mediano OS: 34,1 meseca [95 % IZ: 29,5; 37,7] in 26,8 meseca [95 % IZ: 23,7; 32,1] v skupini, ki je prejela dakomitinib, oziroma skupini, ki je prejela gefitinib). Vendar pa so analizo skladno s pristopom hierarhičnega testiranja ustavili pri testiranju ORR, saj niso dosegli statistične pomembnosti. Zato statistične pomembnosti izboljšanja OS ni bilo mogoče formalno oceniti.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v študiji ARCHER 1050 pri bolnikih s predhodno nezdravljenim NSCLC z EGFR-aktivirajočimi mutacijami – populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – intent-to-treat)*

	dakomitinib n = 227	gefitinib n = 225
Preživetje brez napredovanja bolezni (glede na IRC)		
število bolnikov z dogodkom, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (95 % IZ) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
2-stranska vrednost p ^b	< 0,0001	
Objektivni odziv na zdravljenje (glede na IRC)		
objektivni odziv na zdravljenje % (95 % IZ)	74,9 % (68,7; 80,4)	71,6 % (65,2; 77,4)
2-stranska vrednost p ^c	0,3883	
Trajanje odziva pri odzivnih bolnikih (glede na IRC)		
število odzivnih bolnikov glede na pregled IRC, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
mediano DoR v mesecih (95 % IZ)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (95 % IZ) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
2-stranska vrednost p ^b	< 0,0001	

*Podatki temeljijo na podatkih, zbranih do datuma zaključka zbiranja podatkov: 29. julij 2016.

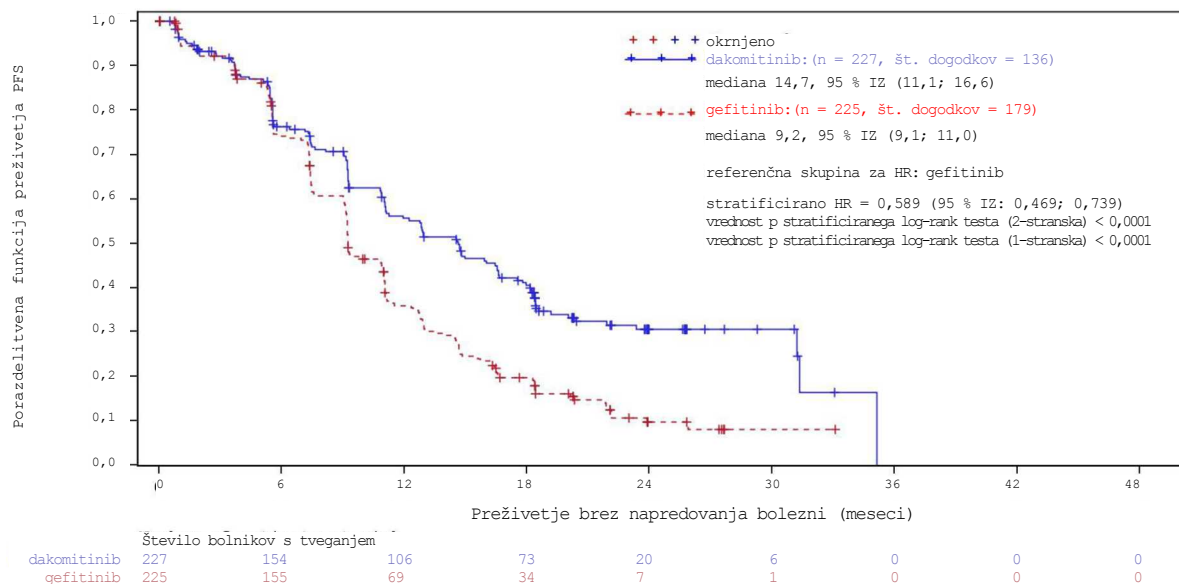
Okrajšave: IZ = interval zaupanja; EGFR = receptor za epidermalni rastni dejavnik; HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio); IRC = neodvisni centralni radiološki pregled; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; IWRS = interaktivni spletni odzivni sistem; n = skupno število;

NSCLC = nedrobnocelični rak pljuč; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; DoR = trajanje odziva.

a. Iz stratificirane Coxove regresijske analize. Stratifikacijski dejavniki so bili rasa (Japonci v primerjavi s celinskimi Kitajci in drugi Vzhodnoazijci v primerjavi z Nevzhodnoazijci) in status mutacij EGFR (delecija v eksonu 19 v primerjavi z mutacijo L858R v eksonu 21) ob randomizaciji glede na IWRS.

- b. Na podlagi stratificiranega log-rank testa. Stratifikacijski dejavniki so bili rasa (Japonci v primerjavi s celinskimi Kitajci in drugi Vzhodnoazijci v primerjavi z Nevzhodnoazijci) in status mutacij EGFR (delecija v eksonu 19 v primerjavi z mutacijo L858R v eksonu 21) ob randomizaciji glede na IWRS.
- c. Na podlagi stratificiranega Cochran-Mantel-Haenszelovega testa. Stratifikacijski dejavniki so bili rasa (Japonci v primerjavi s celinskimi Kitajci in drugi Vzhodnoazijci v primerjavi z Nevzhodnoazijci) in status mutacij EGFR (delecija v eksonu 19 v primerjavi z mutacijo L858R v eksonu 21) ob randomizaciji glede na IWRS.

Slika 1. Študija ARCHER 1050 – Kaplan-Meierjeva krivulja PFS glede na pregled IRC – populacija ITT



Okrajšave: IZ = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti; IRC = neodvisni centralni radiološki pregled; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; n = skupno število; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z dakomitinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri indikaciji NSCLC (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dajanju tablet dakomitiniba v enkratnem odmerku 45 mg je v primerjavi z intravenskim dajanjem povprečna peroralna biološka uporabnost dakomitiniba 80 % (razpon: 65 % do 100 %), pri čemer do C_{max} pride 5 do 6 ur po peroralnem odmerjanju. Po vsakodnevem dajanju dakomitiniba 45 mg je do stanja dinamičnega ravnovesja prišlo v 14 dneh. Hrana ne spremeni biološke uporabnosti v klinično pomembnem obsegu. Dakomitinib je substrat membranskih prenašalnih beljakovin P-gp in BCRP. Na podlagi peroralne biološke uporabnosti, ki znaša 80 %, ni verjetno, da bi te membranske prenašalne beljakovine imele vpliv na absorpcijo dakomitiniba.

Porazdelitev

Dakomitinib se po intravenskem dajanju obsežno porazdeli po vsem telesu s povprečnim volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 27 l/kg (pri bolniku s telesno maso 70 kg) (koeficient variance [KV%]: 18 %). V plazmi se dakomitinib veže na albumin in α_1 -kislil glikoprotein, nevezana frakcija pa je približno 2 % *in vitro* in *ex vivo* pri zdravih prostovoljcih.

Biotransformacija

Pri ljudeh sta glavni presnovni poti dakomitiniba oksidacija in konjugacija z glutationom. Po peroralnem dajanju [^{14}C] dakomitiniba v enkratnem odmerku 45 mg je bil v obtoku najizdatnejše prisoten presnovek O-dezmetil dakomitinib. *In vitro* je imel ta presnovek farmakološko aktivnost, ki je bila podobna farmakološki aktivnosti dakomitiniba v biokemijskih preskusih *in vitro*. V blatu so bile glavne iz zdravila izhajajoče komponente dakomitinib, O-dezmetil dakomitinib, cisteinski konjugat dakomitiniba in monooksigenirani presnovek dakomitiniba. Študije *in vitro* so pokazale, da je CYP2D6 glavni izoencim CYP, ki sodeluje pri nastajanju O-dezmetil dakomitiniba, CYP3A4 pa je prispeval k nastajanju drugih, manj pomembnih oksidativnih presnovkov. O-dezmetil dakomitinib je prispeval 16 % radioaktivnosti v človeški plazmi, nastaja pa pretežno preko CYP2D6 in v manjši meri preko CYP2C9. Zaviranje CYP2D6 je privedlo do približno 90 % zmanjšanja izpostavljenosti presnovkom in približno 37 % povečanja izpostavljenosti dakomitinibu.

Drugi podatki o interakcijah med zdravili

Učinek dakomitiniba in O-dezmetil dakomitiniba na encime CYP

In vitro imata dakomitinib in njegov presnovek O-dezmetil dakomitinib v klinično pomembnih koncentracijah majhen potencial za zaviranje aktivnosti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4/5. *In vitro* ima dakomitinib v klinično pomembnih koncentracijah majhen potencial za indukcijo CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Učinek dakomitiniba na prenašalce zdravil

In vitro ima dakomitinib v klinično pomembnih koncentracijah majhen potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev zdravil P-gp (sistemske), prenašalca organskih anionov (OAT – organic anion transporter)1 in OAT3, OCT2, polipeptidnega prenašalca organskih anionov (OATP – organic anion transporting polipeptide)1B1 in OATP1B3, lahko pa zavira aktivnost P-gp (v prebavilih), BCRP (sistemske in v prebavilih) in OCT1.

Učinek dakomitiniba na encime UGT

In vitro ima dakomitinib majhen potencial za zaviranje uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 in UGT2B15.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas dakomitiniba je v razponu od 54 do 80 ur. Očistek dakomitiniba je znašal 20,0 l/h, z variabilnostjo med posamezniki v velikosti 32 % (KV%). Pri 6 zdravih moških preskušancih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek radioaktivno označenega [^{14}C]dakomitiniba, se je povprečno 82 % celotne dane radioaktivnosti izločilo v 552 urah; glavna pot izločanja je bilo blato (79 % odmerka), medtem ko se je z urinom izločilo 3 % odmerka, pri čemer je bilo < 1 % danega odmerka v obliki nespremenjenega dakomitiniba.

Posebne populacije

Starost, rasa, spol, telesna masa

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz starost, rasa (Azijci in Neazijci), spol in telesna masa bolnika nimajo klinično pomembnega učinka na predvideno izpostavljenost dakomitinibu v stanju dinamičnega ravnovesja. Približno 90 % bolnikov, ki so bili vključeni v to analizo, je bilo Azijcev ali belcev.

Okvara jeter

V namenski študiji pri bolnikih z okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 30 mg zdravila Vizimpro izpostavljenost dakomitinibu (AUC_{inf} in C_{max}) nespremenjena pri blagi okvari jeter (razred A po klasifikaciji Child-Pugh; $n = 8$) in zmanjšana za 15 % oziroma 20 % pri zmerni okvari jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh; $n = 9$) v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter ($n = 8$). V drugi namenski študiji pri bolnikih z okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem

odmerku 30 mg zdravila Vizimpro izpostavljenost dakomitinibu pri preskušancih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh; $n = 8$) nespremenjena glede na vrednost AUC_{inf} in zvečana za 31 % glede na vrednost C_{max} v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter ($n = 8$). Poleg tega na podlagi populacijske farmakokinetične analize, v kateri so uporabili podatke 1.381 bolnikov, vključno s 158 bolniki z blago okvaro jeter po merilih Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI – National Cancer Institute) [celokupni bilirubin $\leq$ zgornja meja normale (ZMN) in vrednost aspartat-aminotransferaze (AST) $>$ ZMN, ali celokupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ ZMN in kakršnakoli vrednost AST; $n = 158$], blaga okvara jeter ni vplivala na farmakokinetiko dakomitiniba. Pri manjšem številu bolnikov iz skupine z zmerno okvaro jeter [celokupni bilirubin $> 1,5$ do $3 \times$ ZMN in kakršnakoli vrednost AST; $n = 5$] ni dokazov za spremenjeno farmakokinetiko dakomitiniba.

Okvara ledvic

Kliničnih študij pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic niso izvedli. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz blaga ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$; $n = 590$) in zmerna ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$; $n = 218$) okvara ledvic nista spremenili farmakokinetike dakomitiniba v primerjavi s preskušanci z normalnim ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$; $n = 567$) delovanjem ledvic. Na voljo so omejeni farmakokinetični podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ($n = 4$). Farmakokinetike pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, niso preučevali.

Povezava med izpostavljenostjo in odzivom

Jasne povezave med izpostavljenostjo dakomitinibu in njegovo učinkovitostjo pri preučevanem razponu izpostavljenosti ni bilo mogoče ugotoviti. Pomembno povezavo med izpostavljenostjo in varnostjo so določili pri izpuščaju/akneiformnem dermatitisu stopnje ≥ 3 , drugih toksičnosti za kožo, diareji in stomatitisu stopnje ≥ 1 .

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih peroralnih odmerkih, ki so trajale do 6 mesecev pri podganah in 9 mesecev pri psih, so primarno toksičnost ugotovili na koži/v dlaki (dermalne spremembe pri podganah in psih, atrofija/displazija lasnih mešičkov pri podganah), ledvicah (papilarna nekroza pri podganah, ki jo pogosto spremljajo tubulna degeneracija, regeneracija, dilatacija in/ali atrofija ter spremembe označevalcev v urinu, ki kažejo na poškodbe ledvic, ter erozija ali razjede medeničnega epitelija s povezanim vnetjem pri psih, brez sprememb, ki bi kazale na motnjo delovanja ledvic), očeh (atrofija roženičnega epitelija pri podganah in psih, razjede na roženici/erozije z rdečo/oteklo veznico, konjunktivitis, dvignjena tretja veka, povečano mežikanje, delno zaprte oči, solzenje, in/ali očesni izcedek pri psih) in prebavilih (enteropatija pri podganah in psih, erozije/razjede v ustih s pordelo sluznico pri psih), pri podganah pa so ugotovili tudi atrofijo epiteljskih celic v drugih organih. Poleg tega so samo pri podganah opazili hepatocelično nekrozo z zvečanimi vrednostmi transaminaz in vakuolizacijo jetrnih celic. Ti učinki so bili reverzibilni, z izjemo sprememb lasnih mešičkov in ledvic. Vsi učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila manjša od tiste pri človeku pri priporočenem odmerku 45 mg enkrat na dan.

Genotoksičnost

Dakomitinib so testirali z vrsto genetskih toksikoloških preskusov. Dakomitinib ni bil mutagen v (Amesovem) preskusu bakterijskih reverzних mutacij in ni bil klastogen ali aneugen v preskusu mikronukleusov v kostnem mozgu *in vivo* pri samcih in samicah podgan. Dakomitinib je bil klastogen v preskusu kromosomskih aberacij v človeških limfocitih *in vitro* pri citotoksičnih koncentracijah. Dakomitinib ne reagira neposredno z DNA, kot so dokazali z negativnim odzivom v preskusu bakterijskih reverzних mutacij, in ni sprožil poškodb kromosomov v preskusu mikronukleusov v kostnem mozgu pri koncentracijah do približno 60–70-kratnika nevezane AUC ali C_{max} pri priporočenem odmerku za človeka. Zato ni pričakovati, da bi bil dakomitinib genotoksičen pri klinično pomembnih koncentracijah izpostavljenosti.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z dakomitinibom niso izvedli.

Zmanjšanje plodnosti

Študij plodnosti z dakomitinibom niso izvedli. V študijah toksičnost pri ponavljajočih odmerkih z dakomitinibom so pri samicah podgan, ki so jim dali približno 0,3-kratnik nevezane AUC pri priporočenem odmerku za človeka (6 mesecev), opazili učinke na reprodukcijske organe, ki so bili omejeni na reverzibilno atrofijo epitelija v materničnem vratu in nožnici. Učinka na reprodukcijske organe pri samcih podgan, ki so 6 mesecev prejeli ≤ 2 mg/kg/dan (približno 1,1-kratnik nevezane AUC pri priporočenem odmerku za človeka), oziroma pri psih, ki so 9 mesecev prejeli ≤ 1 mg/kg/dan (približno 0,3-kratnik nevezane AUC pri priporočenem odmerku za človeka), ni bilo.

Razvojna toksičnost

V študijah razvoja zarodka in ploda pri podganah in kuncih so breje živali v obdobju organogeneze prejemale peroralne odmerke do približno 2,4-kratnika oziroma 0,3-kratnika nevezane AUC pri priporočenem odmerku za človeka. Zvečanje telesne mase samic-mater in vnos hrane sta bila pri brejih samicah podgan in kuncev manjša. Odmerek, toksičen za mater, je bil pri podganah fetotoksičen in je povzročil zmanjšano telesno maso ploda ter večjo incidenco nezakostenelih metatarzalnih kosti.

Fototoksičnost

Študija fototoksičnosti z dakomitinibom pri pigmentiranih podganah ni pokazala potenciala za fototoksičnost.

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da je dakomitinib potencialno lahko zelo obstojen, bioakumulativen in strupen za okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

filmska obloga

Opadry II modra 85F30716, ki vsebuje:
polivinilalkohol – delno hidroliziran (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija, ki vsebuje 10 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Dakomitinib je potencialno lahko zelo obstojna, bioakumulativna in toksična snov (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. april 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 7. december 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vizimpro 15 mg filmsko obložene tablete
dakomitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg dakomitiniba (v obliki dakomitinibijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1354/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vizimpro 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Vizimpro 15 mg tablete
dakomitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vizimpro 30 mg filmsko obložene tablete
dakomitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg dakomitiniba (v obliki dakomitinibijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1354/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vizimpro 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Vizimpro 30 mg tablete
dakomitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vizimpro 45 mg filmsko obložene tablete
dakomitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 45 mg dakomitiniba (v obliki dakomitinibijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1354/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vizimpro 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Vizimpro 45 mg tablete
dakomitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vizimpro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vizimpro
3. Kako jemati zdravilo Vizimpro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vizimpro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vizimpro in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vizimpro vsebuje učinkovino dakomitinib, ki spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci beljakovin tirozin kinaz", ki jih uporabljamo za zdravljenje raka.

Zdravilo Vizimpro uporabljamo za zdravljenje odraslih z vrsto pljučnega raka, ki ga imenujemo "nedrobnocelični rak pljuč". Če preiskava pri vašem raku pokaže določene spremembe (mutacije) v genu, ki ga imenujemo "EGFR" (receptor za epidermalni rastni dejavnik), in se je vaš rak razširil na drugo pljučno krilo ali na druge organe, je verjetno, da se bo vaš rak odzval na zdravljenje z zdravilom Vizimpro.

Zdravilo Vizimpro lahko uporabljamo kot prvo zdravljenje, ko se je vaš rak pljuč že razširil na drugo pljučno krilo ali na druge organe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vizimpro

Ne jemljite zdravila Vizimpro

- če ste alergični na dakomitinib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Vizimpro se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kadarkoli imeli druge težave s pljuči. Določene težave s pljuči se med zdravljenjem z zdravilom Vizimpro lahko poslabšajo, saj lahko zdravilo Vizimpro med zdravljenjem povzroči vnetje pljuč. Simptomi so lahko podobni tistim, ki spremljajo pljučnega raka. Če se vam pojavijo kakršnikoli novi simptomi ali se simptomi poslabšajo, vključno s težavami pri dihanju, kratko sapo ali kašljem s sluzjo ali brez nje ali vročino, o tem takoj obvestite zdravnika.
- če se zdravite s katerimkoli izmed zdravil, ki so navedena v poglavju *Druga zdravila in zdravilo Vizimpro*.

Takoj obvestite zdravnika, če se vam med jemanjem tega zdravila:

- pojavi driska. Takojšnje zdravljenje driske je pomembno;
- pojavi izpuščaj na koži. Zgodnje zdravljenje izpuščaja na koži je pomembno;
- pojavijo kakršnikoli simptomi težav z jetri, ki lahko vključujejo: porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), temen ali rjav (barve čaja) urin, svetlo blato.

Otroci in mladostniki

Zdravila Vizimpro niso preučevali pri otrocih ali mladostnikih in ga ne smemo dajati bolnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Vizimpro

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Predvsem se učinki nekaterih zdravil lahko povečajo, kadar jih jemljete skupaj z zdravilom Vizimpro. Mednje med drugim sodijo:

- prokainamid, ki se uporablja za zdravljenje aritmij;
- pimozid in tioridazin, ki se uporabljata za zdravljenje shizofrenije in psihoze.

Med zdravljenjem z zdravilom Vizimpro teh zdravil ne smete jemati.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Vizimpro:

- zdravila za zmanjševanje želodčne kisline z dolgotrajnim delovanjem, na primer zaviralci protonske črpalke (za razjede, prebavne motnje in zgago).

Med zdravljenjem z zdravilom Vizimpro teh zdravil ne smete jemati. Kot alternativo lahko vzamete zdravilo s kratkotrajnim delovanjem, na primer antacid, ali zaviralec histaminskega receptorja H2. Če jemljete zaviralec histaminskega receptorja H2, vzemite odmerek zdravila Vizimpro vsaj 2 uri pred ali pa 10 ur po jemanju zaviralca histaminskega receptorja H2.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Med zdravljenjem z zdravilom Vizimpro ne smete zanositi, saj bi to zdravilo lahko škodovalo otroku. Če obstaja kakršnakoli možnost, da zanosite, morate med zdravljenjem in še najmanj 17 dni po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med jemanjem tega zdravila zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojiti, ker ni znano, ali lahko škoduje otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vizimpro, se lahko pojavita utrujenost in draženje oči. Če ste utrujeni ali imate razdražene oči, morate biti pri upravljanju vozil ali strojev previdni.

Zdravilo Vizimpro vsebuje laktozo in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo (ki je prisotna v mleku ali mlečnih izdelkih). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Vizimpro

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek je 45 mg peroralno enkrat na dan.
- Tableto vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Tableto pogoltnite celo, s kozarcem vode.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Glede na to, kako dobro prenašate zdravilo, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vizimpro, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Vizimpro, takoj obiščite zdravnika ali pojdite v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vizimpro

Če izpustite odmerek ali bruhate, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vizimpro

Zdravila Vizimpro ne prenehajte jemati, razen če vam to naroči zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite kateregakoli izmed naslednjih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- Vnetje pljuč (pogosto, pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Težave z dihanjem, zasoplost, ki jih lahko spremljata kašelj ali vročina. To lahko pomeni, da imate vnetje pljuč, imenovano intersticijska pljučna bolezen, ki je lahko usodna.
- Driska (zelo pogosto, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Driska lahko privede do izgube tekočine (pogosto), zmanjšanja vrednosti kalija v krvi (zelo pogosto) in poslabšanja delovanja ledvic ter je lahko usodna. Ob prvih znakih pogostejšega odvajanja blata se takoj obrnite na zdravnika, pijte veliko tekočine in čim prej začnite zdravljenje z zdravili proti driski. Pred začetkom jemanja zdravila Vizimpro morate imeti na voljo zdravilo proti driski.
- Izpuščaj na koži (zelo pogosto)
Pomembno je, da izpuščaj zdravimo zgodaj. Ob pojavi izpuščaja obvestite zdravnika. Če zdravljenje izpuščaja ni učinkovito ali se izpuščaj poslabšuje (na primer se vam koža lušči ali poka), takoj obvestite zdravnika, saj se zdravnik lahko odloči za prekinitev vašega zdravljenja z zdravilom Vizimpro. Izpuščaj se lahko pojavi ali poslabša na predelih, izpostavljenih soncu. Priporočljivo je, da se pred soncem zaščitite z zaščitnimi oblačili in kremo za zaščito pred soncem.

Če opazite katerekoli izmed naslednjih neželenih učinkov, čim prej obvestite zdravnika:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vnetje ust in ustnic
- težave z nohti
- suha koža
- pomanjkanje apetita
- suhe, rdeče ali srbeče oči
- zmanjšanje telesne mase

- izguba las in dlak
- srbenje
- nenormalni izvidi krvnih preiskav jetrnih encimov
- občutek siljenja na bruhanje ali bruhanje
- pordele ali boleče dlani ali stopala
- utrujenost
- oslabelost
- razpoke na koži

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- sprememba okušanja
- luščenje kože
- vnetje oči
- nenormalna količina rasti las in dlak

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vizimpro

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

To zdravilo je lahko okolju nevarno. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vizimpro

- Učinkovina je dakomitinib (v obliki dakomitinibijevega monohidrata). Filmsko obložene tablete zdravila Vizimpro so na voljo v različnih jakostih.
Vizimpro 15 mg tableta: ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg dakomitiniba.
Vizimpro 30 mg tableta: ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg dakomitiniba.
Vizimpro 45 mg tableta: ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg dakomitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat (glejte poglavje 2 *Zdravilo Vizimpro vsebuje laktozo in natrij*).
Filmska obloga: Opadry II modra 85F30716, ki vsebuje polivinilalkohol – delno hidroliziran (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), indigotin (E132).

Izgled zdravila Vizimpro in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete zdravila Vizimpro 15 mg so na voljo kot modre, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "DCB15" na drugi strani.
- Filmsko obložene tablete zdravila Vizimpro 30 mg so na voljo kot modre, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "DCB30" na drugi strani.
- Filmsko obložene tablete zdravila Vizimpro 45 mg so na voljo kot modre, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "DCB45" na drugi strani.

Zdravilo je na voljo v pretisnih omotih s 30 filmsko obloženimi tabletami (tabletami).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.