LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizimpro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vizimpro 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vizimpro 45 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vizimpro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dakomitinibimonohydraattia määrän, joka vastaa 15 mg dakomitinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg laktoosimonohydraattia.

Vizimpro 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dakomitinibimonohydraattia määrän, joka vastaa 30 mg dakomitinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 81 mg laktoosimonohydraattia.

Vizimpro 45 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dakomitinibimonohydraattia määrän, joka vastaa 45 mg dakomitinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 121 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Vizimpro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sininen, kalvopäällysteinen, pyöreä (halkaisija 6,35 mm), kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”DCB15”.

Vizimpro 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sininen, kalvopäällysteinen, pyöreä (halkaisija 7,5 mm), kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”DCB30”.

Vizimpro 45 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sininen, kalvopäällysteinen, pyöreä (halkaisija 9,0 mm), kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”DCB45”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vizimpro on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (non-small cell lung cancer, NSCLC) ensilinjan hoitoon aikuispotilaille, joiden kasvaimessa on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) mutaatioita.

4.2 Annostus ja antotapa

Vizimpro-hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

EGFR-mutaatiostatus on tutkittava ennen dakomitinibihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Annostus

Vizimpro-valmisteen suositeltu annostus on 45 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Potilasta on kehotettava ottamaan annos suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Jos potilas oksentaa tai unohtaa ottaa annoksen, lisäannosta ei saa ottaa ja seuraava määrätty annos on otettava tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Annosmuutokset
Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyys saattavat edellyttää annoksen muuttamista. Jos Vizimpro-annoksen pienentäminen on tarpeen, se tulee tehdä taulukossa 1 kuvatulla tavalla. Taulukossa 2 on annoksen muuttamista ja tiettyjen haittavaikutusten hallintaa koskevia ohjeita (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 1. Suositellut Vizimpro-valmisteen annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Annostaso	**Annos (kerran vuorokaudessa)**
Suositeltu aloitusannos	45 mg
Ensimmäinen annoslasku	30 mg
Toinen annoslasku	15 mg

Taulukko 2. Vizimpro-valmisteen annosmuutokset ja haittavaikutusten hallinta

Haittavaikutukset	**Annosmuutokset**
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD/keuhkotulehdus)	• Keskeytä dakomitinibi ILD:n/keuhkotulehduksen diagnosoinnin ajaksi. • Lopeta dakomitinibi pysyvästi, jos ILD/keuhkotulehdus varmistuu.
Ripuli	• Annosta ei tarvitse muuttaa vaikeusasteen 1 ripulin vuoksi. Aloita hoito ripulilääkevalmisteilla (esim. loperamidilla) heti ripulin ensi merkkien ilmetessä. Kehota potilasta nauttimaan riittävästi nestettä suun kautta ripulin aikana. • Keskeytä dakomitinibihoito, jos vaikeusasteen 2 ripuli ei lievity 24 tunnissa vaikeusasteelle ≤ 1 huolimatta ripulilääkevalmisteiden (esim. loperamidi) käytöstä ja riittävästä nesteytyksestä suun kautta. Kun ripuli on lievittynyt vaikeusasteelle ≤ 1, aloita dakomitinibihoito uudestaan samalla annostasolla tai harkitse annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla. • Keskeytä dakomitinibihoito, jos ripuli on vaikeusastetta ≥ 3. Hoida ripulilääkevalmisteilla (esim. loperamidilla) ja riittävällä suun kautta otettavalla nesteytyksellä tai laskimoon annettavilla nesteillä tai elektrolyyteillä tarpeen mukaan. Kun ripuli on lievittynyt vaikeusasteelle ≤ 1, aloita dakomitinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Ihoon liittyvät haittavaikutukset	• Annosta ei tarvitse muuttaa vaikeusasteen 1 ihottuman tai erytematoottisen ihosairauden vuoksi. Aloita hoito (esim. antibiooteilla, paikallisilla steroideilla ja ihoa pehmentävillä aineilla). • Annosta ei tarvitse muuttaa vaikeusasteen 1 hilseilevän

Haittavaikutukset	Annosmuutokset
	ihosairauden vuoksi. Aloita hoito (esim. suun kautta otettavilla antibiooteilla ja paikallisesti käytettävillä steroideilla). • Annosta ei tarvitse muuttaa vaikeusasteen 2 ihottuman, erytematoottisen tai hilseilevä ihosairauden vuoksi. Aloita hoito tai anna lisähoitoa (esim. suun kautta otettavilla antibiooteilla ja paikallisesti käytettävillä steroideilla). • Keskeytä dakomitinibihoito, jos vaikeusasteen 2 ihottuma, erytematoottinen tai hilseilevä ihosairaus ei lievity 72 tunnissa hoidosta huolimatta. Kun tila on lievittynyt vaikeusasteelle ≤ 1, aloita dakomitinibihoito uudestaan samalla annostasolla tai harkitse annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla. • Keskeytä dakomitinibihoito, jos ihottuma, erytematoottinen tai hilseilevä ihosairaus on vaikeusastetta ≥ 3. Aloita hoito tai jatka sitä ja/tai anna lisähoitoa (esim. suun kautta tai laskimoon annettavilla laajakirjoisilla antibiooteilla ja paikallisesti käytettävillä steroideilla). Kun tila on lievittynyt vaikeusasteelle ≤ 1, aloita dakomitinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Muut	• Annosta ei tarvitse muuttaa vaikeusasteen 1 tai 2 toksisuuden vuoksi. • Jos toksisuus on vaikeusastetta ≥ 3, keskeytä dakomitinibihoito, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteelle ≤ 2. Kun toksisuus on lievittynyt, aloita dakomitinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta
Vizimpro-valmisteen aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (Child-Pughin luokka A) tai keskivaikea (Child-Pughin luokka B) maksan vajaatoiminta. Vizimpro-valmisteen aloitusannos tulee muuttaa 30 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on vaikea (Child-Pughin luokka C) maksan vajaatoiminta. Annos voidaan yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella suurentaa 45 mg:aan kerran vuorokaudessa aikaisintaan 4 viikon hoidon jälkeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Vizimpro-valmisteen aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] ≥ 30 ml/min). Tietoja on saatavilla vain vähän potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min). Tietoja ei ole saatavilla hemodialyysia tarvitsevista potilaista. Täten annostussuosituksia kummallekaan edellä mainituista potilasryhmistä ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat
Vizimpro-valmisteen aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille (≥ 65-vuotiaille) potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Vizimpro-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden (< 18 vuotta) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vizimpro otetaan suun kautta. Tabletit on nieltävä veden kera ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

EGFR-mutaatiostatuksen arviointi

Potilaan EGFR-mutaatiostatuksen arviointiin on tärkeää valita hyvin validoitu ja luotettava menetelmä, jotta vältytään vääriltä negatiivisilta tai vääriltä positiivisilta määritystuloksilta.

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/keuhkotulehdus

Vizimpro-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu ILD:tä/keuhkotulehdusta, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.8). Aiemmin ILD:n sairastaneita potilaita ei ole tutkittu.

Jos potilaalla ilmenee äkillisesti alkaneita keuhko-oireita (esim. hengenahdistus, yskä, kuume) tai tällaiset oireet pahenevat selittämättömästi, potilaalle on aina tehtävä huolellinen tutkimus ILD:n/keuhkotulehduksen poissulkemiseksi. Potilaan dakomitinibihoito on keskeytettävä tällaisten oireiden tutkimisen ajaksi. Jos ILD/keuhkotulehdus varmistuu, dakomitinibihoito tulee lopettaa pysyvästi ja asianmukainen hoito aloittaa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Ripuli

Vizimpro-hoidon aikana on raportoitu hyvin yleisesti ripulia, myös vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Ripuli saattaa johtaa elimistön kuivumiseen, johon voi liittyä munuaisten vajaatoimintaa. Riittämättömästi hoidettuna munuaisten vajaatoiminta voi johtaa kuolemaan.

Ripulin proaktiivinen hoito tulee aloittaa heti ripulin ensi merkkien ilmetessä, etenkin dakomitinibihoidon kahden ensimmäisen viikon aikana. Tällaiseen hoitoon sisältyy riittävä nesteytys yhdistettynä ripulilääkitykseen. Hoitoa jatketaan, kunnes löysiä ulosteita ei enää esiinny 12 tuntiin. Ripulilääkevalmisteita (esim. loperamidia) tulee käyttää ja tarvittaessa annostus tulee suurentaa suurimpaan hyväksyttyyn suositusannokseen. Dakomitinibin anto potilaalle voidaan joutua keskeyttämään ja/tai dakomitinibin annosta voidaan joutua pienentämään. Potilaan on nautittava riittävästi nestettä suun kautta, ja kuivuneelle potilaalle voidaan joutua antamaan nesteitä ja elektrolyyttejä laskimoon (ks. kohta 4.2).

Ihoon liittyvät haittavaikutukset

Vizimpro-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihottumaa ja erytematoottisia ja hilseileviä ihosairauksia (ks. kohta 4.8).

Ihon kuivumisen estämiseksi aloitetaan hoito kosteusvoiteilla. Jos ilmenee ihottumaa, aloitetaan hoito paikallisesti käytettävillä antibiooteilla, ihoa pehmentävillä aineilla ja paikallisesti käytettävillä steroideilla. Jos potilaalle kehittyy hilseilevä ihosairaus, aloitetaan hoito suun kautta otettavilla antibiooteilla ja paikallisesti käytettävillä steroideilla. Jos jokin näistä sairauksista pahenee vaikeusasteelle ≥ 2, hoidon täydentämistä suun kautta tai laskimoon annettavilla laajakirjoisilla antibiooteilla tulee harkita. Ihottumaa ja erytematoottisia ja hilseileviä ihosairauksia voi ilmetä tai ne voivat pahentua auringolle altistuvilla ihoalueilla. Potilasta tulee neuvoa suojautumaan vaatetuksella ja aurinkosuojavoiteilla ennen altistumista auringonvalolle. Dakomitinibin anto potilaalle voidaan joutua keskeyttämään ja/tai dakomitinibin annosta voidaan joutua pienentämään (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus ja transaminaasien nousu

Transaminaasien nousua (suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentuneet transaminaasit) on raportoitu Vizimpro-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa NSCLC-potilaita dakomitinibin annoksella 45 mg vuorokaudessa saatiin

yksittäisiä raportteja maksatoksisuudesta (4 potilasta; 1,6 %). Dakomitinibin tutkimusohjelman aikana maksan vajaatoiminta on johtanut yhden potilaan kuolemaan. Tämän vuoksi suositellaan säännöllisiä maksan toimintakokeita. Dakomitinibin annostelu tulee keskeyttää potilailla, joille kehittyy dakomitinibin käytön aikana vaikeaa transaminaasien nousua (ks. kohta 4.2).

Sytokromi P450 (CYP)2D6:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet

Vizimpro saattaa lisätä altistusta muille CYP2D6:n kautta metaboloituville lääkevalmisteille (tai vähentää altistusta aktiivisille metaboliiteille). Pääasiassa CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei tällaisten valmisteiden käyttöä pidetä välttämättömänä (ks. kohta 4.5).

Muut yhteisvaikutukset

Protonipumpun estäjien (PPI) samanaikaista käyttöä dakomitinibin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dakomitinibin ja mahalaukun pH:ta suurentavien aineiden samanaikainen anto

Dakomitinibin vesiliukoisuus riippuu pH:sta siten, että matala (hapan) pH lisää liukoisuutta. Tiedot 24:llä terveellä vapaaehtoisella tehdystä tutkimuksesta osoittivat, että dakomitinibin 45 mg:n kerta-annoksen samanaikainen anto PPI-lääke rabepratsolin (annostuksella 40 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan) kanssa pienensi dakomitinibin C_{max}-arvoa noin 51 %, $AUC_{0\text{-}96h}$-arvoa (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala 0:sta 96 tuntiin) noin 39 % ja AUC_{inf} -arvoa (AUC 0:sta äärettömyyteen; n = 14) noin 29 % verrattuna yksinään annettuun dakomitinibin 45 mg:n kerta-annokseen. Dakomitinibihoidon aikana on vältettävä PPI-lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Perustuen 8 potilasta koskeviin havaintoihin tutkimuksesta A7471001 paikallisesti vaikuttavan antasidin annolla ei ollut ilmeistä vaikutusta dakomitinibin C_{max}- ja AUC_{inf}-arvoihin. Yhdistettyjen potilastietojen perusteella histamiini-2 (H_2) -reseptorin salpaajilla ei ollut ilmeistä vaikutusta dakomitinibin vakaan tilan minimipitoisuuteen (geometrisen keskiarvon suhdeluku 86 %; 90 %:n luottamusväli: 73–101). Paikallisesti vaikuttavia haponestolääkkeitä ja H_2-reseptorin salpaajia voidaan tarvittaessa käyttää. Dakomitinibi tulee ottaa 2 tuntia ennen H_2-reseptorin salpaajan ottamista tai vähintään 10 tuntia sen ottamisen jälkeen.

Dakomitinibin ja CYP2D6-substraattien samanaikainen anto

Suun kautta otetun dakomitinibin 45 mg:n kerta-annoksen samanaikainen anto dekstrometorfaanin kanssa suurensi dekstrometorfaanin (CYP2D6-mallisubstraatti) keskimääräistä altistusta verrattuna yksinään annettuun dekstrometorfaaniin (AUC_{last}-arvo suureni 855 % ja C_{max}-arvo 874 %). Nämä tulokset viittaavat siihen, että dakomitinibi saattaa suurentaa altistusta muille pääasiassa CYP2D6:n kautta metaboloituville lääkevalmisteille (tai vähentää altistusta aktiivisille metaboliiteille). Pääasiassa CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4). Jos tällaisten lääkevalmisteiden käyttöä pidetään välttämättömänä,

valmisteyhteenvetojen annossuosituksia niiden samanaikaisesta käytöstä voimakkaiden CYP2D6:n estäjien kanssa tulee noudattaa.

Dakomitinibin vaikutus lääkeaineiden kuljettajaproteiineihin

In vitro -tietojen perusteella dakomitinibi saattaa kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina estää P-glykoproteiinin (P-gp:n) (ruoansulatuskanavassa), rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) (systeemisesti ja ruoansulatuskanavassa) ja orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:n (OCT1:n) aktiivisuutta (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Raskaudenehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa Vizimpro-hoidon aikana. Tätä lääkevalmistetta saavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä riittäviä ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja vähintään 17 päivän ajan (5 puoliintumisaikaa) hoidon päätyttyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dakomitinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimille tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu vähäisiä vaikutuksia lisääntymistoksisuuteen (rotilla ja kaneilla emojen tavanomaista pienempi painonnousu ja ravinnonkulutus sekä rotilla sikiöpainon pieneneminen ja luutumattomien jalkapöytäluiden suurempi esiintyvyys) (ks. kohta 5.3). Dakomitinibin vaikutusmekanismin perusteella sen käyttö raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Dakomitinibia ei pidä käyttää raskauden aikana. Dakomitinibia raskauden aikana käyttäville tai dakomitinibihoidon aikana raskaaksi tuleville naispotilaille on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dakomitinibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkevalmisteet erittyvät ihmisen rintamaitoon ja koska dakomitinibialtistus voi aiheuttaa rintaruokituille imeväisille vakavia haittavaikutuksia, äitejä on neuvottava välttämään rintaruokintaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana.

Hedelmällisyys

Dakomitinibilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa rotilla osoitettiin kohdunkaulan ja emättimen epiteelin korjaantuvaa surkastumista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vizimpro-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla ilmenee dakomitinibihoidon aikana väsymystä tai silmään kohdistuvia haittavaikutuksia, varovaisuutta on noudatettava autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vizimpro-hoidon mediaanikesto tutkimusten yhdistetyssä aineistossa oli 66,7 viikkoa.

Yleisimmät (> 20 %) haittavaikutukset dakomitinibihoitoa saaneilla potilailla olivat ripuli (88,6 %), ihottuma (79,2 %), suutulehdus (71,8 %), kynsimuutokset (65,5 %), ihon kuivuminen (33,3 %),

ruokahalun väheneminen (31,8 %), silmän sidekalvotulehdus (24,7 %), painon lasku (24,3 %), hiustenlähtö (23,1 %), kutina (22,4 %), transaminaasien nousu (22,0 %) ja pahoinvointi (20,4 %).

Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 6,7 %:lla dakomitinibilla hoidetuista potilaista. Dakomitinibia saaneilla potilailla useimmin (≥ 1 %) ilmoitetut vakavat haittavaikutukset olivat ripuli (2,0 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (1,2 %), ihottuma (1,2 %) ja ruokahalun väheneminen (1,2 %).

Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia ilmoitettiin 52,2 %:lla dakomitinibilla hoidetuista potilaista. Dakomitinibihoitoa saaneilla potilailla useimmin (> 5 %) raportoidut syyt annoksen pienentämiseen jonkin haittavaikutuksen vuoksi olivat ihottuma (32,2 %), kynsimuutokset (16,5 %) ja ripuli (7,5 %).

Pysyvään hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia ilmoitettiin 6,7 %:lla dakomitinibilla hoidetuista potilaista. Dakomitinibihoitoa saaneilla potilailla yleisimmät (> 0,5 %) syyt hoidon pysyvään lopettamiseen haittavaikutuksen vuoksi olivat ihottuma (2,4 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (2,0 %) ja ripuli (0,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 on esitetty Vizimpro-valmisteen haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan. Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa esiintymistiheyksittäin yleisimmistä reaktioista alkaen seuraavan luokituksen mukaan: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Dakomitinibin kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset (n = 255)

Elinjärjestelmäluokka	**Hyvin yleinen**	**Yleinen**
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun väheneminen Hypokalemia[a]	Elimistön kuivuminen
Hermosto		Makuhäiriö
Silmät	Silmän sidekalvotulehdus[b]	Sarveiskalvotulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaalinen keuhkosairaus*[c]
Ruoansulatuselimistö	Ripuli* Suutulehdus[d] Oksentelu Pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma[e] Käsi-jalkaoireyhtymä Ihon halkeilu Ihon kuivuminen[f] Kutina[g] Kynsimuutokset[h] Hiustenlähtö	Ihon hilseily[i] Hypertrikoosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Voimattomuus	
Tutkimukset	Transaminaasien nousu[j] Painon lasku	

Tiedot ovat peräisin eri kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista 255 potilaasta, jotka saivat Vizimpro-valmistetta aloitusannoksella 45 mg kerran vuorokaudessa ensilinjassa NSCLC:n hoitoon. Potilaiden kasvaimissa oli aktivoivia EGFR-mutaatioita.

* Kuolemaan johtaneita tapahtumia ilmoitettiin.
[a] Hypokalemia kattaa seuraavat suositellut termit: Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen, hypokalemia.
[b] Silmän sidekalvotulehdus kattaa seuraavat suositellut termit: Luomitulehdus, silmän sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, ei-infektiivinen silmän sidekalvotulehdus.

[c] Interstitiaalinen keuhkosairaus kattaa seuraavat suositellut termit: Interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus.
[d] Suutulehdus kattaa seuraavat suositellut termit: Aftainen haavauma, huulitulehdus, suun kuivuminen, limakalvotulehdus, suun haavautuminen, suukipu, suunielun kipu, suutulehdus.
[e] Ihottuma (josta käytetään myös nimityksiä ihottuma ja erytematoottiset ihosairaudet) kattaa seuraavat suositellut termit: Akne, aknetyyppinen ihotulehdus, eryteema, erythema multiforme, ihottuma, erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma.
[f] Ihon kuivuminen kattaa seuraavat suositellut termit: Ihon kuivuminen, kseroosi.
[g] Kutina kattaa seuraavat suositellut termit: Kutina, kutiava ihottuma.
[h] Kynsihäiriö kattaa seuraavat suositellut termit: Sisäänkasvanut kynsi, kynsipedin verenvuoto, kynsipedin tulehdus, kynnen värjäytymä, kynsihäiriö, kynsi-infektio, kynteen kohdistuva toksisuus, kynsien katkeilu, kynnen irtoaminen, kaikkien kynsien irtoaminen, kynsivallitulehdus.
[i] Ihon hilseily (josta käytetään myös nimitystä hilseilevät ihotulehdukset) kattaa seuraavat suositellut termit: Hilseilevä ihottuma, ihon hilseily.
[j] Transaminaasien nousu kattaa seuraavat suositellut termit: suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentuneet transaminaasit.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto hyvin yleisistä haittavaikutuksista, joita esiintyi vähintään 10 %:lla potilaista ARCHER 1050 -tutkimuksessa USA:n kansallisen syöpäinstituutin yleisten haittavaikutusten luokituksen (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) mukaisesti.

Taulukko 4. Hyvin yleiset haittavaikutukset vaiheen 3 ARCHER 1050 -tutkimuksessa (n = 451)

	Dakomitinibi (n = 227)			**Gefitinibi (n = 224)**		
Haittavaikutukset[a]	**Kaikki vaikeus-asteet %**	**Vaikeus-aste 3 %**	**Vaikeus-aste 4 %**	**Kaikki vaikeus-asteet %**	**Vaikeus-aste 3 %**	**Vaikeus-aste 4 %**
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						
Ruokahalun heikkeneminen	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hypokalemia[b]	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
Silmät						
Silmän sidekalvotulehdus[c]	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
Ruoansulatuselimistö						
Ripuli[d]	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Suutulehdus[e]	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Pahoinvointi	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
Iho ja ihonalainen kudos						
Ihottuma[f]	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Käsi-jalkaoireyhtymä	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Ihon kuivuminen[g]	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Kutina[h]	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Kynsihäiriö[i]	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Hiustenlähtö	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						
Voimattomuus	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
Tutkimukset						
Transaminaasien nousu[j]	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Painon lasku	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

	Dakomitinibi (n = 227)			Gefitinibi (n = 224)		
Haittavaikutukset[a]	**Kaikki vaikeus -asteet %**	**Vaikeus-aste 3 %**	**Vaikeus-aste 4** %	**Kaikki vaikeus-asteet %**	**Vaikeus-aste 3 %**	**Vaikeus-aste 4** %

[a] Mukana ovat vain haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus dakomitinibiryhmässä oli ≥ 10 %.
[b] Hypokalemia kattaa seuraavat suositellut termit: Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen, hypokalemia.
[c] Silmän sidekalvotulehdus kattaa seuraavat suositellut termit: Luomitulehdus, silmän sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, ei-infektiivinen silmän sidekalvotulehdus.
[d] Dakomitinibiryhmässä ilmoitettiin 1 kuolemaan johtanut tapahtuma.
[e] Suutulehdus kattaa seuraavat suositellut termit: Aftainen haavauma, huulitulehdus, suun kuivuminen, limakalvotulehdus, suun haavautuminen, suukipu, suunielun kipu, suutulehdus.
[f] Ihottuma kattaa seuraavat suositellut termit: Akne, aknetyyppinen ihotulehdus, eryteema, ihottuma, erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma.
[g] Ihon kuivuminen kattaa seuraavat suositellut termit: Ihon kuivuminen, kseroosi.
[h] Kutina kattaa seuraavat suositellut termit: Kutina, kutiava ihottuma.
[i] Kynsihäiriö kattaa seuraavat suositellut termit: Sisäänkasvanut kynsi, kynnen värjäytymä, kynsihäiriö, kynsi-infektio, kynteen kohdistuva toksisuus, kynsien katkeilu, kynnen irtoaminen, kaikkien kynsien irtoaminen, kynsivallitulehdus.
[j] Transaminaasien nousu kattaa seuraavat suositellut termit: suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentuneet transaminaasit.

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/keuhkotulehdus
ILD:tä/keuhkotulehdusta ilmoitettiin haittavaikutuksina 2,7 %:lla Vizimpro-valmistetta saaneista potilaista ja vaikeusasteen ≥ 3 ILD:tä/keuhkotulehdusta 0,8 %:lla, mukaan lukien kuolemaan johtanut tapahtuma (0,4 %) (ks. kohta 4.4).

Dakomitinibihoitoa saaneilla potilailla mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen ILD:n/keuhkotulehduksen ensimmäiseen episodiin ja vaikeimpaan episodiin oli 16 viikkoa. Minkä tahansa vaikeusasteen ILD:n/keuhkotulehduksen mediaanikesto oli 13 viikkoa ja vaikeusasteen ≥ 3 ILD:n/keuhkotulehduksen 1,5 viikkoa (ks. kohta 4.4).

Ripuli
Ripuli oli useimmin ilmoitettu haittavaikutus (88,6 %) Vizimpro-hoitoa saaneilla potilailla. Vaikeusasteen ≥ 3 ripulia ilmoitettiin haittavaikutuksena 9,4 %:lla potilaista. Kliinisessä tutkimuksessa ilmeni yksi kuolemaan johtanut tapaus (0,4 %) (ks. kohta 4.4).

Dakomitinibihoitoa saaneilla potilailla mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen ripulin ensimmäiseen episodiin oli 1 viikko ja vaikeimpaan episodiin 2 viikkoa. Minkä tahansa vaikeusasteen ripulin mediaanikesto oli 20 viikkoa ja vaikeusasteen ≥ 3 ripulin 1 viikko (ks. kohta 4.4).

Ihoon liittyvät haittavaikutukset
Vizimpro-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin haittavaikutuksina ihottumaa (79,2 %) ja erytematoottisia ja hilseileviä ihosairauksia (5,5 %). Ihoon liittyvien haittavaikutusten vaikeusaste oli 1–3. Ihottuma ja erytematoottiset ihosairaudet olivat useimmin raportoidut vaikeusasteen 3 haittavaikutukset (25,5 %). Vaikeusasteen 3 hilseileviä ihosairauksia raportoitiin 0,8 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Dakomitinibihoitoa saaneilla potilailla mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen ihottuman ja erytematoottisen ihosairauden ensimmäiseen episodiin oli noin 2 viikkoa ja vaikeimpaan episodiin 7 viikkoa. Minkä tahansa vaikeusasteen ihottuman ja erytematoottisen ihosairauden keston mediaani oli 53 viikkoa ja vaikeusasteen ≥ 3 ihottuman ja erytematoottisen ihosairauden 2 viikkoa. Mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen hilseilevän ihosairauden sekä ensimmäiseen että vaikeimpaan episodiin oli 6 viikkoa. Minkä tahansa vaikeusasteen hilseilevän ihosairauden mediaanikesto oli 10 viikkoa ja vaikeusasteen ≥ 3 hilseilevän ihosairauden noin 2 viikkoa.

Transaminaasien nousu
Vaikeusasteen 1−3 transaminaasien nousua (suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentuneet transaminaasit) on raportoitu 22,0 %:lla Vizimpro-hoitoa saaneista potilaista. Suurimmalla osalla nämä olivat vaikeusastetta 1 (18,4 %) (ks. kohta 4.4).

Dakomitinibihoitoa saaneilla potilailla mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen transaminaasien nousun ensimmäiseen episodiin oli noin 12 viikkoa ja vaikeimpaan episodiin 12 viikkoa. Minkä tahansa vaikeusasteen transaminaasien nousun mediaanikesto oli 11 viikkoa ja vaikeusasteen ≥ 3 transaminaasien nousun 1 viikko.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Haittavaikutukset, joita havaittiin 45 mg kerran vuorokaudessa ylittävillä annoksilla, liittyivät pääasiassa maha-suolikanavaan, ihoon tai koko elimistöön (esim. väsymys, sairaudentunne ja painon lasku).

Dakomitinibille ei tunneta vastalääkettä. Dakomitinibin yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti ja yleisiä elintoimintoja tukevilla toimenpiteillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EB07

Vaikutusmekanismi

Dakomitinibi estää useita ihmisen epidermaalisia kasvutekijäreseptoreita (HER) (EGFR/HER1, HER2 ja HER4), ja sen vaikutus kohdistuu mutatoituneeseen EGFR:ään, jossa on deleetioita eksonissa 19 tai L858R-substituutio eksonissa 21. Dakomitinibi sitoutuu selektiivisesti ja pysyvästi HER-reseptoriperheen kohteisiin ja tuottaa näin pitkäkestoisen estovaikutuksen.

Kliininen teho

Vizimpro ensilinjan hoitona NSCLC-potilailla, joilla on aktivoivia EGFR-mutaatioita (ARCHER 1050 -tutkimus)
Vizimpro-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin vaiheen 3 tutkimuksessa (ARCHER 1050) potilailla, joilla oli parantavaan leikkaukseen tai sädehoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut NSCLC, johon liittyi aktivoivia EGFR-mutaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa dakomitinibin paremmuus gefitinibiin verrattuna. Yhteensä 452 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko dakomitinibia tai gefitinibiä monikansallisessa, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa.

Hoitoa annettiin suun kautta keskeytyksettä päivittäin, kunnes jokin seuraavista ilmeni ensimmäisen kerran: sairaus eteni, potilaalle aloitettiin uusi syöpähoito, potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut siedettävissä, potilas perui suostumuksensa, potilas kuoli tai tutkija lopetti hoidon tutkimussuunnitelman vaatimusten perusteella. Satunnaistamisessa käytetyt ositustekijät olivat etnisyys (japanilaiset vs. mannerkiinalaiset vs. muut itäaasialaiset vs. muut kuin itäaasialaiset potilaan

ilmoituksen mukaan) ja EGFR-mutaatiostatus (deleetio eksonissa 19 vs. L858R-mutaatio eksonissa 21). EGFR-mutaatiostatus määritettiin vakioidulla ja kaupallisesti saatavilla olevalla testillä.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS), jonka määritti keskitetysti sokkoutettu riippumaton radiologiryhmä (Independent Radiology Central, IRC). Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat objektiivisen vasteen saaneiden osuus (objective response rate, ORR), vasteen kesto (duration of response, DoR) ja kokonaiselinaika (overall survival, OS).

Koko potilasjoukon demografisten tietojen mukaan naisten osuus oli 60 %, tutkimukseen ottohetkellä iän mediaani oli 62 vuotta ja 10,8 % potilaista oli ≥ 75-vuotiaita. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokka (performance status, PS) oli lähtötilanteessa 30 %:lla 0 ja 70 %:lla 1; 59 %:lla oli deleetio eksonissa 19 ja 41 %:lla oli L858R-mutaatio eksonissa 21. Etniseltä taustaltaan potilaista 23 % oli valkoihoisia, 77 % aasialaisia ja < 1 % mustaihoisia. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli etäpesäkkeitä aivoissa tai leptomeningeaalinen sairaus tai ECOG PS ≥ 2.

IRC:n arvion mukaan PFS piteni tilastollisesti merkitsevästi dakomitinibihoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna gefitinibihoitoon satunnaistettuihin potilaisiin; ks. taulukko 5 ja kuva 1. Lähtötilanteen ominaisuuksiin perustuvat PFS:n (IRC:n arvioimana) alaryhmäanalyysit olivat yhdenmukaisia PFS:n primaarisen analyysin kanssa. Erityisesti PFS:n (IRC:n arvioimana) riskitiheyksien suhde (HR) oli aasialaisilla potilailla 0,509 (95 %:n luottamusväli: 0,391−0,662) ja muilla kuin aasialaisilla potilailla 0,889 (95 %:n luottamusväli: 0,568−1,391). Aasialaisilla potilailla PFS:n mediaani oli 16,5 kuukautta dakomitinibiryhmässä ja 9,3 kuukautta gefitinibiryhmässä. Muilla kuin aasialaisilla potilailla PFS:n mediaani oli 9,3 kuukautta dakomitinibiryhmässä ja 9,2 kuukautta gefitinibiryhmässä.

Lopullisessa analyysissa (tiedonkeruu katkaistiin 17.2.2017; tapahtumia 48,7 %) OS-tulosten HR oli 0,760 (95 %:n luottamusväli: 0,582−0,993) ja OS:n mediaani pidentyi 7,3 kuukaudella (dakomitinibiryhmässä OS:n mediaani oli 34,1 kuukautta [95 % luottamusväli: 29,5−37,7] ja gefitinibiryhmässä 26,8 kuukautta [95 % luottamusväli: 23,7−32,1]). Kuitenkin testauksen hierarkisen lähestymistavan mukaisesti analyysi päätettiin ORR:n testaamiseen, koska tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu. Tämän vuoksi OS:n pitenemisen tilastollista merkitsevyyttä ei voitu muodollisesti arvioida.

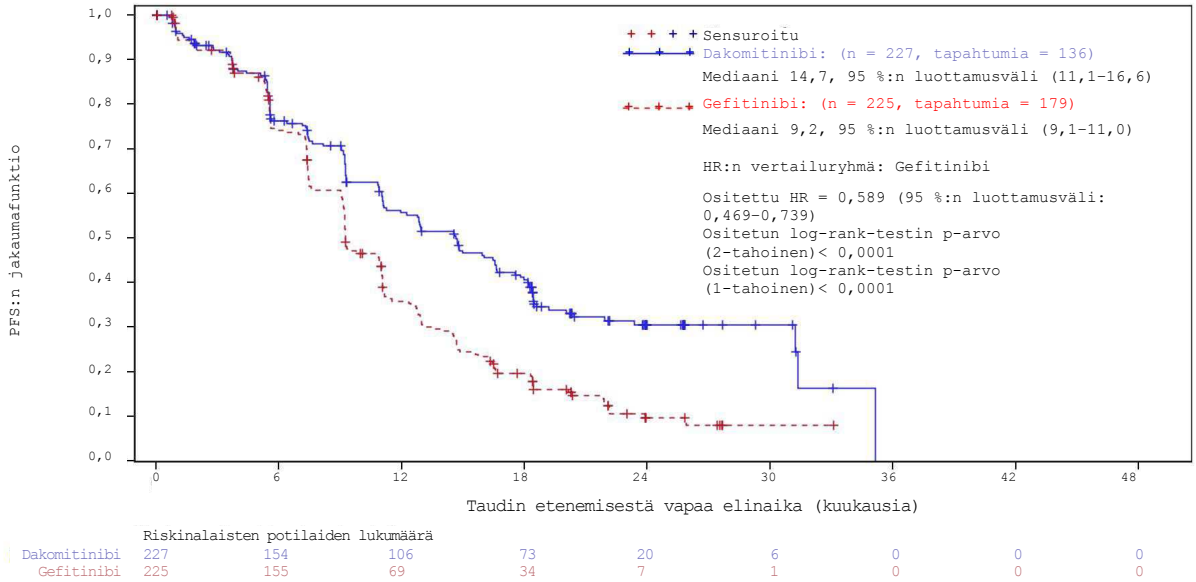
Taulukko 5. ARCHER 1050 -tutkimuksen tehoa koskevat tulokset aiemmin hoitamatonta NSCLC:ää sairastavista potilaista, joiden kasvaimissa oli aktivoivia EGFR-mutaatioita – hoitoaikeen mukainen (intent-to-treat, ITT) populaatio*

	Dakomitinibi n = 227	**Gefitinibi n = 225**
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (IRC:n arvioimana)		
Potilaat, joilla tapahtuma, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	14,7 (11,1–16,6)	9,2 (9,1–11,0)
HR (95 %:n luottamusväli)[a]	0,589 (0,469–0,739)	
2-tahoinen p-arvo[b]	< 0,0001	
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus (IRC:n arvioimana)		
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, % (95 %:n luottamusväli)	74,9 % (68,7–80,4)	71,6 % (65,2–77,4)
2-tahoinen p-arvo[c]	0,3883	
Vasteen kesto hoitoon vastanneilla (IRC:n arvioimana)		
Hoitoon vastanneiden lukumäärä IRC:n arvioimana, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Vasteen keston (DoR:n) mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	14,8 (12,0–17,4)	8,3 (7,4–9,2)
HR (95 %:n luottamusväli)[a]	0,403 (0,307–0,529)	
2-tahoinen p-arvo[b]	< 0,0001	

* Tiedot perustuvat tiedonkeruun katkaisuajankohtaan 29. heinäkuuta 2016.
Lyhenteet: EGFR (epidermal growth factor receptor) = epidermaalinen kasvutekijäreseptori, HR (hazard ratio) = riskitiheyksien suhde, IRC (independent radiologic central) = riippumaton keskitetty radiologinen arviointi, ITT (Intent-to-treat) = hoitoaikeen mukainen, IWRS (interactive web response system) = interaktiivinen internetpohjainen vastausjärjestelmä, n = lukumäärä, NSCLC (non-small cell lung cancer) = ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, PFS (progression-free survival) = taudin etenemisestä vapaa elinaika, DoR (Duration of Response) = vasteen kesto.

a. Ositetusta Coxin regressiomallista. IWRS-satunnaistamisessa käytetyt ositustekijät olivat etnisyys (japanilaiset vs. mannerkiinalaiset vs. muut itäaasialaiset vs. muut kuin itäaasialaiset) ja EGFR-mutaatiostatus (deleetio eksonissa 19 vs. L858R-mutaatio eksonissa 21).
b. Perustuu ositettuun log-rank-testiin. IWRS-satunnaistamisessa käytetyt ositustekijät olivat etnisyys (japanilaiset vs. mannerkiinalaiset vs. muut itäaasialaiset vs. muut kuin itäaasialaiset) ja EGFR-mutaatiostatus (deleetio eksonissa 19 vs. L858R-mutaatio eksonissa 21).
c. Perustuu ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin. IWRS-satunnaistamisessa käytetyt ositustekijät olivat etnisyys (japanilaiset vs. mannerkiinalaiset vs. muut itäaasialaiset vs. muut kuin itäaasialaiset) ja EGFR-mutaatiostatus (deleetio eksonissa 19 vs. L858R-mutaatio eksonissa 21).

Kuva 1. ARCHER 1050: Kaplan-Meierin PFS-kuvaaja IRC:n arviointiin perustuen – hoitoaikeen mukainen (intent-to-treat, ITT) populaatio



Lyhenteet: HR (hazard ratio) = riskitiheyksien suhde, IRC (independent radiologic central) = riippumaton keskitetty radiologinen arviointi, ITT (Intent-To-Treat) = hoitoaikeen mukainen, n = lukumäärä, PFS (progression-free survival) = taudin etenemisestä vapaa elinaika.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dakomitinibin käytöstä NSCLC:n hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dakomitinibitabletin 45 mg:n kerta-annoksen ottamisen jälkeen suun kautta otetun dakomitinibin biologinen hyötyosuus on keskimäärin 80 % (vaihteluväli: 65–100 %) laskimonsisäiseen antoon verrattuna. C_{max} saavutetaan 5–6 tunnin kuluttua suun kautta annostelusta. Kun dakomitinibia annettiin 45 mg päivittäin, vakaa tila saavutettiin 14 päivässä. Ruoka ei muuta biologista hyötyosuutta kliinisesti merkittävässä määrin. Dakomitinibi on solukalvon kuljettajaproteiinien P-gp:n ja BCRP:n substraatti. Koska biologinen hyötyosuus suun kautta annostelussa on 80 %, näillä solukalvon kuljettajaproteiineilla ei todennäköisesti ole vaikutusta dakomitinibin imeytymiseen.

Jakautuminen

Dakomitinibi jakautuu laajasti koko elimistöön ja sen keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus on 27 l/kg (70 kg painavalla potilaalla) [variaatiokerroin (CV %) 18 %] laskimoon annon jälkeen. Dakomitinibi sitoutuu plasmassa albumiiniin ja hapan alfa-1-glykoproteiiniin, ja sitoutumaton fraktio on noin 2 % terveillä vapaaehtoisilla tutkittavilla *in vitro* ja *ex vivo*.

Biotransformaatio

Dakomitinibin pääasialliset metaboliareitit ihmisessä ovat oksidaatio ja glutationikonjugaatio. Suun kautta annetun [^{14}C]-dakomitinibin 45 mg:n kerta-annoksen jälkeen yleisin metaboliitti verenkierrossa oli O-desmetyylidakomitinibi. Tämä metaboliitti osoitti *in vitro* farmakologista aktiivisuutta, joka vastasi dakomitinibin biokemiallisissa *in vitro* -määrityksissä osoittamaa aktiivisuutta. Ulosteissa pääasialliset lääkeaineeseen liittyvät komponentit olivat dakomitinibi, O-desmetyylidakomitinibi,

dakomitinibin kysteiinikonjugaatti ja dakomitinibin mono-oksygenoitu metaboliitti. *In vitro* -tutkimusten mukaan CYP2D6 oli pääasiallinen O-desmetyylidakomitinibin muodostamiseen osallistuvista CYP-isotsyymeistä, kun taas CYP3A4 osallistui muiden vähäisempien hapettuneiden metaboliittien muodostamiseen. O-desmetyylidakomitinibi vastasi 16 % ihmisen plasman radioaktiivisuudesta ja se muodostui pääasiassa CYP2D6:n ja vähäisemmässä määrin CYP2C9:n välityksellä. CYP2D6:n esto vähensi altistusta metaboliiteille noin 90 % ja suurensi altistusta dakomitinibille noin 37 %.

Muut tiedot lääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista

Dakomitinibin ja O-desmetyylidakomitinibin vaikutus CYP-entsyymeihin
Dakomitinibi ja sen metaboliitti O-desmetyylidakomitinibi eivät kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina juurikaan estä *in vitro* seuraavien CYP-entsyymien aktiivisuutta: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4/5. Dakomitinibi ei kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina juurikaan indusoi *in vitro* seuraavia CYP-entsyymejä: CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4.

Dakomitinibin vaikutus lääkeaineiden kuljettajaproteiineihin
Dakomitinibi ei kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina juurikaan estä *in vitro* seuraavien lääkeaineiden kuljettajaproteiinien aktiivisuutta: P-gp (systeemisesti), orgaanisten anionien kuljettajaproteiinit OAT1 ja OAT3, OCT2, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidit OATP1B1 ja OATP1B3. Dakomitinibi saattaa kuitenkin kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina estää seuraavien aktiivisuutta: P-gp (maha-suolikanavassa), BCRP (systeemisesti ja maha-suolikanavassa) ja OCT1.

Dakomitinibin vaikutus UGT-entsyymeihin
Dakomitinibi ei juurikaan estä *in vitro* seuraavia uridiini-difosfaattiglukuronosyylitransferaaseja (UGT): UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ja UGT2B15.

Eliminaatio

Dakomitinibin puoliintumisaika plasmassa on 54–80 tuntia. Dakomitinibin puhdistumaksi osoitettiin 20,0 l/h; yksilöidenvälinen vaihtelu (CV %) oli 32 %. Kun 6 terveelle miespuoliselle tutkittavalle annettiin suun kautta kerta-annos radioaktiivisesti [^{14}C]-leimattua dakomitinibia, 82 % (mediaani) annetusta kokonaisradioaktiivisuudesta voitiin mitata 552 tunnissa. Pääasiallinen erittymisreitti oli ulosteisiin (79 % annoksesta). Virtsasta mitattiin 3 % annoksesta, josta muuttumatonta dakomitinibia oli < 1 %.

Erityisryhmät

Ikä, etnisyys, sukupuoli, paino
Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella potilaan ikä, etnisyys (aasialaiset ja muut kuin aasialaiset), sukupuoli ja paino eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi ennustettuun dakomitinibialtistukseen vakaassa tilassa. Tähän analyysiin sisällytetyistä potilaista noin 90 % oli aasialaisia tai valkoihoisia.

Maksan vajaatoiminta
Erityisessä maksan vajaatoimintaa koskeneessa tutkimuksessa suun kautta otetun Vizimpro-valmisteen 30 mg:n kerta-annoksen jälkeen dakomitinibialtistus (AUC_{inf} ja C_{max}) oli muuttumaton potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka A; n = 8). AUC_{inf} pieneni 15 % ja C_{max} 20 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokka B; n = 9) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimi normaalisti (n = 8). Toisessa maksan vajaatoimintaa koskeneessa tutkimuksessa suun kautta otetun Vizimpro-valmisteen 30 mg:n kerta-annoksen jälkeen dakomitinibialtistus oli AUC_{inf}-arvon osalta muuttumaton, mutta C_{max} suureni 31 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokka C; n = 8) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimi normaalisti (n = 8). Lisäksi populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievällä maksan vajaatoiminnalla ei ollut vaikutusta dakomitinibin farmakokinetiikkaan; analyysi perustui tietoihin 1 381 potilaasta, joista 158:lla oli lievä maksan vajaatoiminta National Cancer Institute (NCI) -kriteereillä (kokonaisbilirubiini ≤ normaalin vaihteluvälin yläraja [ULN] ja

aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > ULN tai bilirubiini > 1,0–1,5 × ULN ja mikä tahansa ASAT; n = 158) määriteltynä. Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini > 1,5–3 × ULN ja mikä tahansa ASAT) ryhmän pienen potilasmäärän (n = 5) perusteella näyttöä dakomitinibin farmakokinetiikan muutoksesta ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta
Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 90 ml/min, mutta ≥ 60 ml/min; n = 590) ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 60 ml/min, mutta ≥ 30 ml/min; n = 218) eivät muuttaneet dakomitinibin farmakokinetiikkaa verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (CrCl ≥ 90 ml/min; n = 567). Farmakokineettisia tietoja on saatavilla rajallisesti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 30 ml/min) sairastavista potilaista (n = 4). Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysia tarvitsevilla potilailla.

Altistuksen ja vasteen väliset yhteydet
Dakomitinibin altistuksen ja tehon välillä ei voitu havaita selvää yhteyttä tutkitulla altistusvälillä. Merkitsevä yhteys altistuksen ja turvallisuuden välillä todettiin asteen ≥ 3 ihottuman/aknetyyppisen ihottuman, muiden ihoon kohdistuvien toksisuuksien, ripulin ja asteen ≥1 suutulehduksen osalta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annon toksisuus

Suun kautta tapahtuvan toistuvan annon toksisuustutkimukset kestivät pisimmillään 6 kuukautta rotilla ja 9 kuukautta koirilla. Ensisijaisia toksisuuksia tunnistettiin nahassa/turkissa (rotilla ja koirilla ihomuutoksia, rotilla karvatuppien surkastumista/dysplasiaa), munuaisessa (rotilla munuaisnystykuoliota, johon liittyi usein tiehyiden rappeutumista, uudiskasvua, laajenemista ja/tai surkastumista sekä munuaisvaurioon viittaavia virtsan merkkiaineiden muutoksia; koirilla munuaisaltaan epiteelin eroosiota tai haavautumista ja tähän liittyvää tulehdusta ilman munuaisten toimintahäiriöön viittaavia muutoksia), silmässä (rotilla ja koirilla sarveiskalvon epiteelin surkastumista; koirilla sarveiskalvon haavaumia/eroosioita, joihin liittyi sidekalvon/-kalvojen punoitusta/turvotusta, silmän sidekalvotulehdusta, vilkkuluomen esiintyöntymistä, karsastuksen lisääntymistä, silmien pysymistä osittain kiinni, kyyneleritystä ja/tai silmän rähmimistä) ja ruoansulatusjärjestelmässä (rotilla ja koirilla suolisairaus, koirilla suun eroosioita/haavaumia ja niihin liittyvää limakalvojen punoitusta). Rotilla tunnistettiin myös muiden elinten epiteelisolujen surkastumista. Lisäksi vain rotilla havaittiin maksasolujen kuoliota, johon liittyi transaminaasiarvojen nousua ja maksasolujen vakuolisaatiota. Nämä muutokset olivat korjaantuvia, lukuun ottamatta karvatuppien ja munuaisten muutoksia. Kaikki muutokset ilmenivät systeemisellä altistuksella, joka oli pienempi kuin suositusannoksella 45 mg kerran vuorokaudessa ihmisellä saavutettava altistus.

Genotoksisuus

Dakomitinibia on testattu genotoksisuuskokeiden sarjassa. Dakomitinibi ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä takaisinmutaatiotestissä (Amesin testissä). Se ei ollut myöskään uros- ja naarasrotilla klastogeeninen eikä aneugeeninen luuytimellä *in vivo* tehdyssä mikrotumatestissä. Dakomitinibi oli sytotoksisina pitoisuuksina klastogeeninen *in vitro* ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä kromosomivauriotestissä. Dakomitinibi ei ole suoraan reaktiivinen DNA:ta kohtaan, mikä näkyy negatiivisena vasteena bakteereilla tehdyssä takaisinmutaatiotestissä. Se ei aiheuttanut kromosomivaurioita luuytimellä tehdyssä mikrotumatestissä pitoisuuksina, jotka olivat enimmillään noin 60–70 kertaa suurempia kuin ihmiselle suositusannoksella saavutettava sitoutumattoman lääkeaineen AUC- tai C_{max}-arvo. Dakomitinibin ei siis odoteta olevan genotoksinen kliinisesti merkittävinä altistuspitoisuuksina.

Karsinogeenisuus

Dakomitinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Dakomitinibilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia. Dakomitinibilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa havaittiin vaikutuksia naarasrottien lisääntymiselimiin, kun altistus (6 kk:n ajan) oli noin 0,3-kertainen verrattuna ihmisen suositusannoksella saavutettavaan sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvoon; nämä vaikutukset rajoittuivat kohdunkaulan ja emättimen epiteelin korjaantuvaan surkastumaan. Vaikutusta urosrottien lisääntymiselimiin ei ilmennyt annettaessa dakomitinibia ≤ 2 mg/kg/vrk 6 kuukauden ajan (altistus noin 1,1-kertainen verrattuna ihmisen suositusannoksella saavutettavaan sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvoon) eikä myöskään koirien lisääntymiselimiin annettaessa dakomitinibia ≤ 1 mg/kg/vrk 9 kuukauden ajan (altistus noin 0,3-kertainen verrattuna ihmisen suositusannoksella saavutettavaan sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvoon).

Kehitystoksisuus

Alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa tiineiden eläinten organogeneesin aikana saama altistus suun kautta oli rotilla noin 2,4-kertainen ja kaneilla noin 0,3-kertainen verrattuna ihmisen suositusannoksella saavutettavaan sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvoon. Tiineiden rottien ja kanien painonnousu ja syöminen oli vähäisempää tavanomaiseen verrattuna. Rottaemolle toksiset annokset olivat toksisia sikiölle, mikä johti sikiöpainon pienenemiseen ja luutumattomien jalkapöytäluiden suurempaan esiintyvyyteen.

Fototoksisuus

Dakomitinibilla tehdyssä fototoksisuustutkimuksessa pigmenttiä omaavilla rotilla ei osoitettu fototoksisuuden vaaraa.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointitutkimukset ovat osoittaneet, että dakomitinibi saattaa olla hyvin hitaasti hajoava, biokertyvä ja myrkyllinen ympäristölle (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Opadry II Blue 85F30716, joka sisältää:
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Indigokarmiinialumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini-/alumiiniläpipainopakkaus, jossa on 10 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Dakomitinibi on potentiaalisesti hyvin hitaasti hajoava, biokertyvä ja myrkyllinen aine (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. huhtikuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizimpro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
dakomitinibi (dacomitinib.)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dakomitinibimonohydraattia määrän, joka vastaa 15 mg dakomitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1354/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vizimpro 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN LIUSKAT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizimpro 15 mg tabletit
dakomitinibi (dacomitinib.)

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizimpro 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
dakomitinibi (dacomitinib.)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dakomitinibimonohydraattia määrän, joka vastaa 30 mg dakomitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1354/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vizimpro 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN LIUSKAT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizimpro 30 mg tabletit
dakomitinibi (dacomitinib.)

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizimpro 45 mg kalvopäällysteiset tabletit
dakomitinibi (dacomitinib.)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dakomitinibimonohydraattia määrän, joka vastaa 45 mg dakomitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1354/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vizimpro 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN LIUSKAT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizimpro 45 mg tabletit
dakomitinibi (dacomitinib.)

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vizimpro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vizimpro 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vizimpro 45 mg kalvopäällysteiset tabletit
dakomitinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vizimpro on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vizimpro-valmistetta
3. Miten Vizimpro-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vizimpro-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vizimpro on ja mihin sitä käytetään

Vizimpro sisältää vaikuttavana aineena dakomitinibia ja se kuuluu lääkevalmisteryhmään nimeltään proteiinityrosiinikinaasin estäjät, joita käytetään syövän hoitoon.

Vizimpro-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on tietyntyyppinen keuhkosyöpä nimeltään ”ei-pienisoluinen keuhkosyöpä”. Jos testaus on osoittanut syövässäsi olevan tiettyjä muutoksia (mutaatioita) geenissä nimeltään EGFR (ihmisen epidermaalinen kasvutekijäreseptori) ja syöpä on levinnyt myös toiseen keuhkoon tai muihin elimiin, syöpäsi vastaa todennäköisesti Vizimpro-hoitoon.

Vizimpro-valmistetta voidaan käyttää ensimmäisenä hoitona, kun syöpä on levinnyt myös toiseen keuhkoon tai muihin elimiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vizimpro-valmistetta

Älä ota Vizimpro-valmistetta
- jos olet allerginen dakomitinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Vizimpro-valmistetta,
- jos sinulla on ollut muita keuhkovaivoja. Jotkut keuhkovaivat voivat pahentua Vizimpro-hoidon aikana, koska Vizimpro voi aiheuttaa keuhkotulehduksen hoidon aikana. Oireet voivat olla samankaltaisia kuin keuhkosyövässä. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia oireita tai oireet pahenevat. Tällaisia oireita ovat muun muassa hengitysvaikeus, hengenahdistus, limainen tai kuiva yskä ja kuume.
- jos sinua hoidetaan jollakin muulla lääkkeellä, joka on mainittu kohdassa *Muut lääkevalmisteet ja Vizimpro*.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu tämän lääkkeen käytön aikana

- ripulia. Ripuli on tärkeää hoitaa heti.
- ihottumaa. Ihottuman varhainen hoito on tärkeää.
- mitä tahansa merkkejä maksaan liittyvistä ongelmista, joihin voivat kuulua mm. ihon ja silmänvalkuaisten muuttuminen keltaisiksi (keltatauti), virtsan muuttuminen tummaksi tai ruskeaksi (teen väriseksi) ja vaaleat ulosteet.

Lapset ja nuoret
Vizimpro-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla eikä sitä tule antaa alle 18-vuotiaille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Vizimpro
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Huomioi erityisesti, että joidenkin lääkkeiden vaikutukset saattavat voimistua, jos niitä annetaan samanaikaisesti Vizimpro-valmisteen kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa

- prokainamidi, jolla hoidetaan sydämen rytmihäiriöitä
- pimotsidi ja tioridatsiini, joilla hoidetaan skitsofreniaa ja psykoosia.

Sinun ei pidä käyttää näitä lääkkeitä Vizimpro-hoidon aikana.

Seuraavat lääkkeet saattavat vähentää Vizimpro-hoidon tehoa:

- Pitkävaikutteiset mahahapon muodostumista vähentävät lääkkeet, kuten protonipumpun estäjät (mahahaavoihin, ruoansulatusvaivoihin ja närästykseen).

Sinun ei pidä käyttää näitä lääkkeitä Vizimpro-hoidon aikana. Voit käyttää vaihtoehtoisesti lyhytvaikutteista lääkettä, kuten antasidia tai H2-salpaajaa. Jos käytät H2-salpaajaa, ota Vizimpro-annos vähintään 2 tuntia ennen H2-salpaajaa tai 10 tuntia jälkeen.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus
Sinun ei pidä tulla raskaaksi Vizimpro-hoidon aikana, koska tämä lääke voi vahingoittaa lasta. Jos on pienikin mahdollisuus, että voit tulla raskaaksi, käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 17 päivän ajan sen jälkeen. Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille.

Imetys
Älä imetä tämän lääkehoidon aikana, koska ei ole tiedossa, voiko se olla haitallista lapsellesi.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Vizimpro-valmistetta ottavilla potilailla voi ilmetä väsymystä ja silmien ärsytystä. Jos olet väsynyt tai silmäsi ovat ärtyneet, sinun on oltava varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

Vizimpro sisältää laktoosia ja natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (jota on maidossa ja maitotuotteissa). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Vizimpro-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos on 45 mg joka päivä suun kautta.
- Ota tabletti suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.
- Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Lääkäri saattaa pienentää annostasi sen mukaan, miten hyvin siedät lääkettä.

Jos otat enemmän Vizimpro-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut liikaa Vizimpro-tabletteja, mene heti lääkäriin tai sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Vizimpro-valmistetta
Jos unohdat annoksen tai oksennat, ota seuraava annos tavanomaisen aikataulun mukaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Vizimpro-valmisteen oton
Älä lopeta Vizimpro-valmisteen ottamista ilman lääkärin määräystä. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- Keuhkotulehdus (yleinen, saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
  Hengitysvaikeus, hengenahdistus, johon voi liittyä yskää tai kuumetta. Oireet voivat viitata keuhkotulehdukseen nimeltä interstitiaalinen keuhkosairaus, joka voi johtaa kuolemaan.
- Ripuli (hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)
  Ripuli saattaa johtaa nestehukkaan (yleinen), veren kaliumpitoisuuden pienenemiseen (hyvin yleinen) ja munuaistoiminnan heikkenemiseen, ja se voi olla kuolemaan johtava. Lisääntyneen ulostamistiheyden ensimmäisten merkkien ilmetessä ota heti yhteyttä lääkäriin, juo runsaasti nestettä ja aloita ripulihoito mahdollisimman pian. Sinulla on oltava ripulilääkettä saatavilla ennen kuin aloitat Vizimpro-tablettien ottamisen.
- Ihottuma (hyvin yleinen)
  Ihottuma on tärkeää hoitaa varhain. Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu ihottuma. Jos hoito ei tehoa ihottumaan tai jos ihottuma pahenee (esimerkiksi iho alkaa kuoriutua tai halkeilla), kerro tästä heti lääkärille, koska lääkäri saattaa päättää lopettaa Vizimpro-hoitosi. Auringolle altistuvilla ihoalueilla voi ilmetä ihottumaa tai ihottuma voi pahentua. Auringolta suojautumista vaatetuksella ja aurinkosuojavoiteella suositellaan.

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- Suu- ja huulitulehdus
- Kynsiongelmat
- Ihon kuivuminen
- Ruokahalun menetys
- Silmien kuivuminen, punoitus tai kutina
- Painonmenetys
- Hiustenlähtö

- Kutina
- Poikkeamat maksan entsyymiarvoissa (tutkitaan verikokeilla).
- Pahoinvointi tai oksentelu
- Punoittavat tai kipeät kämmenet tai jalkapohjat
- Väsymys
- Heikkous
- Ihon halkeilu.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):
- Makuaistin muutos
- Ihon kuoriutuminen
- Silmätulehdus
- Epänormaalin runsas kehon karvoitus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vizimpro-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa riskin ympäristölle. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vizimpro sisältää
- Vaikuttava aine on dakomitinibi (dakomitinibimonohydraattina). Vizimpro kalvopäällysteisistä tableteista on olemassa useita vahvuuksia.
  Vizimpro 15 mg tabletti: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg dakomitinibia
  Vizimpro 30 mg tabletti: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg dakomitinibia
  Vizimpro 45 mg tabletti: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg dakomitinibia
- Muut aineet ovat:
  Tablettiydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 *Vizimpro sisältää laktoosia ja natriumia*)
  Kalvopäällyste: Opadry II Blue 85F30716, joka sisältää osittain hydrolysoitua polyvinyylialkoholia (E1203), talkkia (E553b), titaanidioksidia (E171), makrogolia (E1521), indigokarmiinialumiinilakkaa (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
- Vizimpro 15 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”DCB15”.

- Vizimpro 30 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”DCB30”.

- Vizimpro 45 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”DCB45”.

Valmistetta on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia (tabletit).

Myyntiluvan haltija
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Valmistaja
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

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

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
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.