

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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 kehoitettava 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 siedettävyyden 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)
Suosittelun 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)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä dakomitinibi ILD:n/keuhkotulehduksen diagnosoinnin ajaksi.• Lopeta dakomitinibi pysyvästi, jos ILD/keuhkotulehdus varmistuu.
Ripuli	<ul style="list-style-type: none">• 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 lieviy 24 tunnissa vaikeusasteelle ≤ 1 huolimatta ripulilääkevalmisteiden (esim. loperamidi) käytöstä ja riittävästä nesteytyksestä suun kautta. Kun ripuli on lievittänyt 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 lievittänyt

Haittavaikutukset	Annosmuutokset
	vaikeusasteelle ≤ 1 , aloita dakomitinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Ihoon liittyvät haittavaikutukset	<ul style="list-style-type: none"> • 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 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 lieviy 72 tunnissa hoidosta huolimatta. Kun tila on lievittänyt 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 lievittänyt vaikeusasteelle ≤ 1, aloita dakomitinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Muut	<ul style="list-style-type: none"> • 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 lievittänyt, 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 $[CrCl] \geq 30$ 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 pediatrien 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 vääriä negatiivisilta tai vääriä positiivisilta määrittystuloksilta.

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 dakomitinibihoiton 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 hyväksytyyn 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 vaateuksella 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 kehittyi 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_{0-96h} -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) (systemisesti 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 ehkäisy menetelmiä 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 %) ja 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 ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < 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)

Haittavaikutukset ^a	Dakomitinibi (n = 227)			Gefitinibi (n = 224)		
	Kaikki vaikeus- asteet %	Vaikeus- aste 3 %	Vaikeus- aste 4 %	Kaikki vaikeus- asteet %	Vaikeus- aste 3 %	Vaikeus- aste 4 %
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>						
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
<i>Silmät</i>						
Silmän sidekalvotulehdus ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Ruoansulatuselimistö</i>						
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
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>						
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

Haittavaikutukset ^a	Dakomitinibi (n = 227)			Gefitinibi (n = 224)		
	Kaikki vaikeus- asteet %	Vaikeus- aste 3 %	Vaikeus- aste 4 %	Kaikki vaikeus- asteet %	Vaikeus- aste 3 %	Vaikeus- aste 4 %
Hiustenlähtö	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>						
Voimattomuus	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Tutkimukset</i>						
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

^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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Dakomitinibille ei tunneta vastalääkettä. Dakomitinibin yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti ja yleisiä elintoimintoja tukevalla 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 vakiodulla 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. Eryteisesti PFS:n (IRC:n arvioimana) riskitehtyysien 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 analyysissä (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 hoitamattomalla NSCLC:ää sairastavista potilaista, joiden kasvaimissa oli aktivoivia EGFR-mutaatioita – hoitoaikkeen mukainen (intent-to-treat, ITT) populaatio*

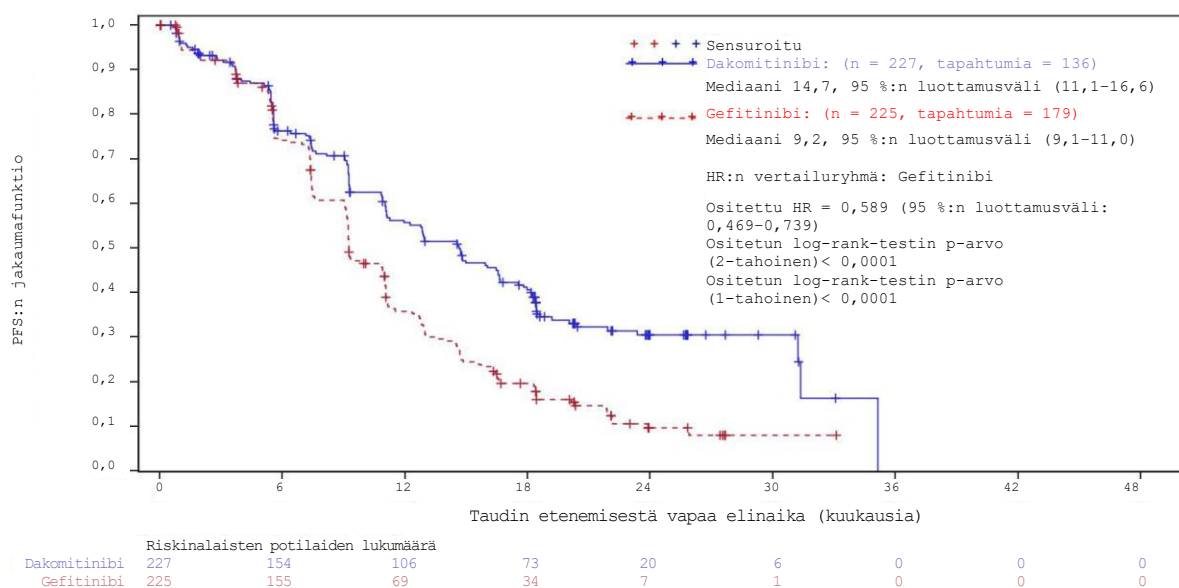
	Dakomitinibi n = 227	Gefitinibi n = 225
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (IRC:n arvioimana)		
Potilaat, joilla tapahtuma, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	14,7 (11,1–16,6)	9,2 (9,1–11,0)
HR (95 %:n luottamusväli) ^a	0,589 (0,469–0,739)	
2-tahoinen p-arvo ^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 katkaisuaikakohtaan 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) = hoitoaikkeen mukainen, IWRS (interactive web response system) = interaktiivinen internetpohjainen vastausjärjestelmä, n = lukumäärä, NSCLC (non-small cell lung cancer) = ei-pienisoluisen keuhkosyöpä, PFS (progression-free survival) = taudin etenemisestä vapaa elinaika, DoR (Duration of Response) = vasteen kesto.

- Ositetusta Coxin regressiomallista. IWRS-satunnaistamisessa käytetyt ositustekijät olivat etnisyyss (japanilaiset vs. mannerkiinalaiset vs. muut itäaasialaiset vs. muut kuin itäaasialaiset) ja EGFR-mutaatiostatus (deleetio eksonissa 19 vs. L858R-mutaatio eksonissa 21).
- Perustuu ositettuun log-rank-testiin. IWRS-satunnaistamisessa käytetyt ositustekijät olivat etnisyyss (japanilaiset vs. mannerkiinalaiset vs. muut itäaasialaiset vs. muut kuin itäaasialaiset) ja EGFR-mutaatiostatus (deleetio eksonissa 19 vs. L858R-mutaatio eksonissa 21).
- Perustuu ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin. IWRS-satunnaistamisessa käytetyt ositustekijät olivat etnisyyss (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) = riskiteheyksien 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 pediatriisissa 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 vakaa 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 kysteiniinikonjugaatti 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 (systemisesti), 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 (systemisesti 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 [¹⁴C]-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 %.

Erytisyryhmät

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

Erytisyssä maksan vajaatoimintaa koskeneessa tutkimuksessa suun kautta otetun Vizimpro-valmisteeseen 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-valmisteeseen 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 \leq normaalin vaihteluvälin yläraja [ULN] ja

aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > ULN tai bilirubiini > 1,0–1,5 × ULN ja mikä tahansa ASAT; n = 158) määriteltyinä. 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). Farmakokineettisiä 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 rähhimistä) 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 merkittävänä 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 kaniin 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)
Indigokarmiinalumiinilakka (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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.5.2021

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