

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vizimpro 15 mg potahované tablety
Vizimpro 30 mg potahované tablety
Vizimpro 45 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vizimpro 15 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dacomitinibum monohydricum odpovídající dacomitinibum 15 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktózy.

Vizimpro 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dacomitinibum monohydricum odpovídající dacomitinibum 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 81 mg monohydrátu laktózy.

Vizimpro 45 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dacomitinibum monohydricum odpovídající dacomitinibum 45 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 121 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Vizimpro 15 mg potahované tablety

Modrá potahovaná kulatá bikonvexní tableta o průměru 6,35 mm s vyraženým „Pfizer“ na jedné straně a „DCB15“ na druhé straně.

Vizimpro 30 mg potahované tablety

Modrá potahovaná kulatá bikonvexní tableta o průměru 7,5 mm s vyraženým „Pfizer“ na jedné straně a „DCB30“ na druhé straně.

Vizimpro 45 mg potahované tablety

Modrá potahovaná kulatá bikonvexní tableta o průměru 9,0 mm s vyraženým „Pfizer“ na jedné straně a „DCB45“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vizimpro je v monoterapii indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným maligním karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Vizimpro má zahájit a dohlížet lékař se zkušenostmi v použití protinádorových léčivých přípravků.

Před zahájením léčby dakomitinibem je nutné určit mutační status EGFR (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Vizimpro je 45 mg užívaných perorálně jednou denně až do progresu onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Pacienty je třeba poučit, aby dávku užívali každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud pacient dávku vyzvrací nebo vynechá, neužívá se náhradní dávka a další předepsaná dávka se podá v běžnou dobu následující den.

Úprava dávkování

Na základě bezpečnosti a snášenlivosti v konkrétních případech může být vyžadována úprava dávky. Pokud je úprava dávky přípravku Vizimpro nezbytná, snižuje se způsobem popsaným v tabulce 1. Úpravy dávky a postup léčby v případě určitých nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 2 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky v případě nežádoucích účinků přípravku Vizimpro

| Úroveň dávky | Dávka (jednou denně) |
|-----------------------------|----------------------|
| Doporučená zahajovací dávka | 45 mg |
| První snížení dávky | 30 mg |
| Druhé snížení dávky | 15 mg |

Tabulka 2. Úprava dávky a způsob léčby v případě nežádoucích účinků přípravku Vizimpro

| Nežádoucí účinky | Úprava dávky |
|---|--|
| Intersticiální plicní onemocnění (ILD/pneumonitida) | <ul style="list-style-type: none">Během diagnostického vyhodnocování ILD/pneumonitidy přerušete podávání dakomitinibu.V případě potvrzení ILD/pneumonitidy trvale ukončete podávání dakomitinibu. |
| Průjem | <ul style="list-style-type: none">U průjmu stupně 1 není žádná úprava dávky potřeba. Při prvním výskytu průjmu zahajte léčbu protiprůjmovými léčivými přípravky (např. loperamidem). Podporujte u pacienta s průjmem dostatečný příjem tekutin.U průjmu stupně 2, který se nezmírní na stupeň ≤ 1 do 24 hodin, kdy pacient užívá protiprůjmové léčivé přípravky (např. loperamid) a dostatečné množství tekutin, přerušete podávání dakomitinibu. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 znovu zahajte podávání dakomitinibu ve stejné dávce nebo zvažte snížení o 1 úroveň dávky.V případě průjmu stupně ≥ 3 přerušete podávání dakomitinibu. Podávejte protiprůjmové léčivé přípravky (např. loperamid) a dostatečné množství tekutin či případně podávejte tekutiny nebo |

| Nežádoucí účinky | Úprava dávky |
|------------------------|--|
| | elektrolyty intravenózně. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 znovu zahajte podávání dakomitinibu v dávce snížené o 1 úroveň. |
| Kožní nežádoucí účinky | <ul style="list-style-type: none"> • U vyrážky nebo erytematózního postižení kůže stupně 1 není žádná úprava dávky potřeba. Zahajte léčbu (např. antibiotiky, lokálními steroidy a emoliencii). • U exfoliativního kožního postižení stupně 1 není žádná úprava dávky potřeba. Zahajte léčbu (např. perorálními antibiotiky nebo lokálními steroidy). • U vyrážky či erytematózního nebo exfoliativního postižení kůže stupně 2 není žádná úprava dávky potřeba. Zahajte léčbu nebo podejte další pomocnou léčbu (např. perorální antibiotika nebo lokální steroidy). • Pokud vyrážka či erytematózní nebo exfoliativní postižení kůže stupně 2 přetrvává navzdory léčbě 72 hodin, přerušete podávání dakomitinibu. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 znovu zahajte podávání dakomitinibu ve stejné dávce nebo zvažte snížení o jednu úroveň dávky. • U vyrážky či erytematózního nebo exfoliativního postižení kůže stupně ≥ 3 přerušete podávání dakomitinibu. Zahajte léčbu nebo pokračujte v léčbě a/nebo podejte další pomocnou léčbu (např. širokospektrální perorální nebo intravenózní antibiotika a lokální steroidy). Po zlepšení na stupeň ≤ 1 znovu zahajte podávání dakomitinibu v dávce snížené o 1 úroveň. |
| Jiné | <ul style="list-style-type: none"> • U toxicity stupně 1 nebo 2 není žádná úprava dávky potřeba. • U toxicity stupně ≥ 3 přerušete podávání dakomitinibu, dokud se příznaky nezmírní na stupeň ≤ 2. Po zlepšení znovu zahajte podávání dakomitinibu v dávce snížené o 1 úroveň. |

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída Child-Pugh A) nebo středně těžkou (třída Child-Pugh B) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava zahajovací dávky přípravku Vizimpro. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C) nebyly účinky dakomitinibu hodnoceny. Léčba se u této populace nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[\text{CrCl}] \geq 30 \text{ ml/min}$) není nutná žádná úprava zahajovací dávky přípravku Vizimpro. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) jsou k dispozici omezené údaje. Pro pacienty vyžadující hemodialýzu nejsou dostupné žádné údaje. Proto nelze pro žádnou z těchto populací pacientů učinit doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava zahajovací dávky přípravku Vizimpro (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vizimpro u pediatrické populace (< 18 let věku) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Vizimpro je určen k perorálnímu podání. Tablety se zapíjejí vodou a užívají se s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stanovení mutačního statusu EGFR

Při stanovování mutačního statusu EGFR u pacienta je důležité zvolit validovanou a robustní metodologii, aby se předešlo falešně negativním nebo falešně pozitivním výsledkům.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

U pacientů dostávajících přípravky Vizimpro byly hlášeny případy ILD/pneumonitidy, které mohou být fatální (viz bod 4.8). Pacienti s ILD v anamnéze nebyli hodnoceni.

Všechny pacienty s akutním nástupem nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (např. dyspnoe, kašel, horečka) je nutné důkladně vyšetřit a vyloučit ILD/pneumonitidu. Léčbu dakomitinibem je třeba pozastavit, dokud nebudou známy výsledky z vyšetření těchto příznaků. Pokud je ILD/pneumonitida potvrzená, má se podávání dakomitinibu trvale ukončit a podle potřeby zavést vhodná léčba (viz bod 4.2).

Průjem

Při léčbě přípravkem Vizimpro byl velmi často hlášen průjem, včetně závažného průjmu (viz bod 4.8). Následkem průjmu může být dehydratace s poruchou funkce ledvin, či bez ní, která může být fatální, pokud není náležitě léčena.

Proaktivní léčbu průjmu je nutné zahájit při prvním známce průjmu, a to zejména během prvních 2 týdnů od zahájení léčby dakomitinibem. Zahrnuje dostatečnou hydrataci v kombinaci s protiprůjmovými léčivými přípravky a má být podávána, dokud řidká stolice neustane na 12 hodin. Je třeba používat protiprůjmové léčivé přípravky (např. loperamid), jejichž dávka se v případě potřeby zvyšuje k nejvyšším doporučeným schváleným dávkám. U pacientů může být zapotřebí přerušit a/nebo snížit dávkování léčby dakomitinibem. Pacienti mají mít zajištěnou dostatečnou perorální hydrataci a u dehydrovaných pacientů může být vyžadováno podávání tekutin a elektrolytů intravenózně (viz bod 4.2).

Kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených přípravkem Vizimpro byla hlášena vyrážka a erytematózní nebo exfoliativní postižení kůže (viz bod 4.8).

V zájmu prevence suché kůže zahajte léčbu zvlhčujícími přípravky a v případě výskytu vyrážky zahajte léčbu lokálními antibiotiky, emoliencii a lokálními steroidy. U pacientů, u kterých se rozvine exfoliativní postižení kůže, nasad'te perorální antibiotika a lokální steroidy. Pokud se některé z těchto stavů zhorší na stupeň závažnosti 2 nebo vyšší, zvažte nasazení širokospektrálních perorálních nebo intravenózních antibiotik. Vyrážka a erytematózní nebo exfoliativní postižení kůže se může objevit nebo zhoršit po vystavení pokožky slunci. Doporučte pacientům, aby se před vystavením slunci chránili oděvem a používali opalovací krém. U pacientů může být zapotřebí přerušit a/nebo snížit dávkování léčby dakomitinibem (viz bod 4.2).

Hepatotoxicita a zvýšené transaminázy

Při léčbě přípravkem Vizimpro byly hlášeny zvýšené transaminázy (zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšené transaminázy), (viz bod 4.8). Ve skupině pacientů s NSCLC léčených dakomitinibem v dávce 45 mg denně byly u 4 pacientů (1,6 %) hlášeny izolované

případy hepatotoxicity. V programu s dakomitinibem mělo selhání jater fatální následky u 1 pacienta. Doporučuje se tedy provádět pravidelně testy funkce jater. U pacientů, u kterých při podávání dakomitinibu dojde k závažnému zvýšení transamináz, je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450 (CYP)2D6

Přípravek Vizimpro může zvyšovat expozici (nebo snižovat expozici aktivním metabolitům) jiným léčivým přípravkům metabolizovaným cytochromem CYP2D6. Pokud není považováno za nezbytné, je třeba se vyhnout souběžnému užívání léčivých přípravků převážně metabolizovaných cytochromem CYP2D6 (viz bod 4.5).

Jiné formy interakce

Je třeba vyhnout se souběžnému podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI) s dakomitinibem (viz bod 4.5).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Společné podávání dakomitinibu a látek zvyšujících žaludeční pH

Rozpustnost dakomitinibu ve vodě je závislá na pH, přičemž nízké (kyselé) pH zvyšuje rozpustnost. Údaje ze studie na 24 zdravých subjektech naznačují, že společné podávání jedné dávky 45 mg dakomitinibu s inhibitorem PPI rabeprazolem 40 mg jednou denně po dobu 7 dní snižuje u dakomitinibu C_{max} o přibližně 51 %, AUC_{0-96h} (plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase od 0 do 96 hodin) o přibližně 39 % a AUC_{inf} (AUC v čase od 0 do nekonečna) ($n=14$) o přibližně 29 % ve srovnání s jednou dávkou 45 mg dakomitinibu podávanou samostatně. Během léčby dakomitinibem je nutné vyhnout se podávání inhibitorů PPI (viz bod 4.4).

Na základě údajů z pozorování 8 pacientů ve studii A7471001 nemělo lokální podávání antacid žádný zjevný účinek na C_{max} a AUC_{inf} dakomitinibu. Na základě sdružených dat u pacientů nemělo podávání antagonistů histaminových receptorů 2 (H2) žádný zjevný účinek na ustálenou minimální koncentraci dakomitinibu (poměr geometrických průměrů 86 % (90% IS: 73; 101)). Lokální antacida a antagonisty receptorů H2 lze v případě potřeby použít. Dakomitinib se má podávat 2 hodiny před užitím antagonistů receptoru H2 nebo alespoň 10 hodin poté.

Společné podávání dakomitinibu a substrátů cytochromu CYP2D6

Společné podávání jedné 45mg perorální dávky dakomitinibu zvýšilo průměrnou expozici (AUC_{posl} a C_{max}) dextrometofanu, zkušebního substrátu cytochromu CYP2D6, o 855 %, resp. 874 % ve srovnání s podáváním samotného dextrometofanu. Tyto výsledky naznačují, že dakomitinib může zvyšovat expozici jiným léčivým přípravkům (nebo snižovat expozici aktivním metabolitům) primárně metabolizovaným cytochromem CYP2D6. Je třeba se vyhnout souběžnému užívání léčivých přípravků primárně metabolizovaným cytochromem CYP2D6 (viz bod 4.4). Pokud je souběžné užívání těchto přípravků považováno za nezbytné, mají se dodržovat doporučení k dávkování těchto přípravků týkající se společného podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP2D6.

Účinek dakomitinibu na lékové transportéry

Na základě údajů *in vitro* může dakomitinib potenciálně inhibovat aktivitu P-glykoproteinu (P-gp) (v gastrointestinálním [GI] traktu), proteinu BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) (systémově a v GI traktu) a transportéru organických kationtů (OCT)1 při klinicky relevantních koncentracích (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku je nutné upozornit, že se v průběhu léčby přípravkem Vizimpro mají vyvarovat otěhotnění. Ženy ve fertilním věku léčené tímto léčivým přípravkem musí používat vhodnou metodu antikoncepce po celou dobu léčby a minimálně 17 dní (5 poločasů) od jejího skončení.

Těhotenství

Údaje o podávání dakomitinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (pomalejší přibývání matky na váze a snížený příjem potravy u samic potkanů a králíků a nižší hmotnost plodu a vyšší výskyt neosifikovaných metatarzů pouze u potkanů), (viz bod 5.3). Vzhledem ke svému mechanismu účinku může dakomitinib podávaný těhotným ženám způsobovat fetální poškození. Dakomitinib se v těhotenství nemá podávat. Pacientky užívající dakomitinib během těhotenství nebo pacientky, které otěhotní během užívání dakomitinibu, je nutné upozornit na potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se dakomitinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se mnoho léčivých přípravků vylučuje do lidského mateřského mléka, a vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům u kojenců plynoucích z expozice dakomitinibu je třeba matky upozornit, aby během užívání tohoto léčivého přípravku nekojily.

Fertilita

Studie fertility nebyly u dakomitinibu provedeny. Neklinické studie bezpečnosti ukázaly reverzibilní epiteliální atrofii děložního hrdla a vaginy u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vizimpro má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient cítí únavu nebo oční nežádoucí účinky během užívání dakomitinibu, má být během řízení nebo obsluhování strojů opatrný.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Medián doby trvání léčby přípravkem Vizimpro v celé sadě sdružených dat byl 66,7 týdne.

Nejčastějšími (> 20 %) nežádoucími účinky u pacientů dostávajících dakomitinib byly průjem (88,6 %), vyrážka (79,2 %), stomatitida (71,8 %), porucha nehtu (65,5 %), suchá kůže (33,3 %), snížená chuť k jídlu (31,8 %), konjunktivitida (24,7 %), snížení hmotnosti (24,3 %), alopecie (23,1 %), pruritus (22,4 %), zvýšené transaminázy (22,0 %) a nauzea (20,4 %).

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 6,7 % pacientů léčených dakomitinibem. Nejčastěji hlášenými (≥ 1 %) závažnými nežádoucími účinky u pacientů dostávajících dakomitinib byly průjem (2,0 %), intersticiální plicní onemocnění (1,2 %), vyrážka (1,2 %) a snížená chuť k jídlu (1,2 %).

Nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky byly hlášeny u 52,2 % pacientů léčených dakomitinibem. Nejčastěji hlášeným (> 5 %) důvodem pro snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u pacientů dostávajících dakomitinib byla vyrážka (32,2 %), porucha nehtu (16,5 %) a průjem (7,5 %).

Nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby byly hlášeny u 6,7 % pacientů léčených dakomitinibem. Nejčastějším (> 0,5 %) důvodem pro trvalé ukončení kvůli nežádoucím účinkům u pacientů dostávajících dakomitinib byla vyrážka (2,4 %), intersticiální plicní onemocnění (2,0 %) a průjem (0,8 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 shrnuje nežádoucí účinky pro přípravek Vizimpro. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů (SOC). V rámci každé SOC jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence a nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první. Používá se při tom tato klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s dakomitinibem (n = 255)

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté | Časté |
|--|--|--|
| Poruchy metabolismu a výživy | Snížená chuť k jídlu Hypokalemie ^a | Dehydratace |
| Poruchy nervového systému | | Dysgeuzie |
| Poruchy oka | Konjunktivitida ^b | Keratitida |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | Intersticiální plicní onemocnění ^{*c} |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem* Stomatitida ^d Zvracení Nauzea | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Vyrážka ^e Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Kožní trhliny Suchá kůže ^f Pruritus ^g Porucha nehtu ^h Alopecie | Exfoliace kůže ⁱ Hypertrichóza |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Únava Astenie | |
| Vyšetření | Zvýšené transaminázy ^j Snížení tělesné hmotnosti | |

Údaje založené na sdružených údajích od 255 pacientů, kteří dostávali přípravek Vizimpro 45 mg jednou denně jako zahajovací dávku v rámci první linie léčby NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR napříč klinickými studiemi.

* Byly hlášeny fatální případy.

a Hypokalemie zahrnuje následující preferované termíny (PT): snížený draslík v krvi, hypokalemie.

b Konjunktivitida zahrnuje následující PT: blefaritida, konjunktivitida, suché oko, neinfekční konjunktivitida.

c Intersticiální plicní onemocnění zahrnuje následující PT: intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida.

d Stomatitida zahrnuje následující PT: aftózní vřed, cheilitida, sucho v ústech, zánět sliznice, vřed v ústech, bolest úst, orofaryngeální bolest, stomatitida.

e Vyrážka (také označovaná jako Vyrážka a erytematózní postižení kůže) zahrnuje následující PT: akné, akneformní dermatitida, erytém, erythema multiforme, vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka.

f Suchá kůže zahrnuje následující PT: suchá kůže, xeróza.

g Pruritus zahrnuje následující PT: pruritus, svědící vyrážka.

h Porucha nehtu zahrnuje následující PT: zarůstající nehet, krvácení nehtového lůžka, zánět nehtového lůžka, diskolorace nehtu, porucha nehtu, infekce nehtu, toxické poškození nehtu, zlomení nehtu, onycholýza, onychomadéza, paronychium.

i Exfoliace kůže (také označovaná jako Exfoliativní postižení kůže) zahrnuje následující PT: exfoliativní vyrážka, exfoliace kůže.

j Zvýšené transaminázy zahrnují následující PT: alaninaminotransferáza zvýšená, aspartátaminotransferáza zvýšená, transaminázy zvýšené.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Velmi časté nežádoucí účinky u pacientů, které se objevily nejméně u 10 % pacientů ve studii ARCHER 1050, jsou shrnuty v tabulce 4 podle stupňů obecných kritérií toxicity Národního institutu pro nádorová onemocnění (NCI-CTC).

Tabulka 4. Velmi časté nežádoucí účinky ve studii fáze 3 ARCHER 1050 (n = 451)

| Nežádoucí účinky ^a | Dakomitinib (n = 227) | | | Gefitinib (n = 224) | | |
|--|--------------------------|---------------|---------------|------------------------|---------------|---------------|
| | Všechny stupně % | Stupeň 3 % | Stupeň 4 % | Všechny stupně % | Stupeň 3 % | Stupeň 4 % |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i> | | | | | | |
| Snížená chuť k jídlu | 30,8 | 3,1 | 0,0 | 25,0 | 0,4 | 0,0 |
| Hypokalemie ^b | 10,1 | 4,0 | 0,9 | 5,8 | 1,8 | 0,0 |
| <i>Poruchy oka</i> | | | | | | |
| Konjunktivitida ^c | 23,3 | 0,0 | 0,0 | 8,9 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | | | | | | |
| Průjem ^d | 87,2 | 8,4 | 0,0 | 55,8 | 0,9 | 0,0 |
| Stomatitida ^e | 69,6 | 4,4 | 0,4 | 33,5 | 0,4 | 0,0 |
| Nauzea | 18,9 | 1,3 | 0,0 | 21,9 | 0,4 | 0,0 |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i> | | | | | | |
| Vyrážka ^f | 77,1 | 24,2 | 0,0 | 57,6 | 0,9 | 0,0 |
| Syndrom palmoplantární erytrodysestezie | 14,5 | 0,9 | 0,0 | 3,1 | 0,0 | 0,0 |
| Suchá kůže ^g | 29,5 | 1,8 | 0,0 | 18,8 | 0,4 | 0,0 |
| Pruritus ^h | 20,3 | 0,9 | 0,0 | 14,3 | 1,3 | 0,0 |
| Porucha nehtu ⁱ | 65,6 | 7,9 | 0,0 | 21,4 | 1,3 | 0,0 |
| Alopecie | 23,3 | 0,4 | 0,0 | 12,5 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | | | | | | |
| Astenie | 12,8 | 2,2 | 0,0 | 12,5 | 1,3 | 0,0 |
| <i>Vyšetření</i> | | | | | | |
| Zvýšené transaminázy ^j | 23,8 | 0,9 | 0,0 | 40,2 | 9,8 | 0,0 |
| Snížení tělesné hmotnosti | 25,6 | 2,2 | 0,0 | 16,5 | 0,4 | 0,0 |

Zahrnuty jsou pouze nežádoucí účinky s výskytem $\geq 10\%$ ve skupině s dakomitinibem.

^b Hypokalemie zahrnuje následující preferované termíny (PT): snížený draslík v krvi, hypokalemie.

^c Konjunktivitida zahrnuje následující PT: blefaritida, konjunktivitida, suché oko, neinfekční konjunktivitida.

^d 1 fatální příhoda byla hlášena ve skupině s dakomitinibem.

^e Stomatitida zahrnuje následující PT: aftózní vřed, cheilitida, sucho v ústech, zánět sliznice, vřed v ústech, bolest úst, orofaryngeální bolest, stomatitida.

^f Vyrážka zahrnuje následující PT: akné, akneformní dermatitida, erytém, vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka.

^g Suchá kůže zahrnuje následující PT: suchá kůže, xeróza.

^h Pruritus zahrnuje následující PT: pruritus, svědící vyrážka.

ⁱ Porucha nehtu zahrnuje následující PT: zarůstající nehet, diskolorace nehtu, porucha nehtu, infekce nehtu, toxické poškození nehtu, zlomení nehtu, onycholýza, onychomadéza, paronychium.

^j Zvýšené transaminázy zahrnují následující PT: alaninaminotransferáza zvýšená, aspartátaminotransferáza zvýšená, transaminázy zvýšené.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

ILD/pneumonitida byly hlášeny u 2,7 % pacientů dostávajících přípravek Vizimpro a ILD/pneumonitida stupně ≥ 3 byly hlášeny u 0,8 %, včetně jedné fatální příhody (0,4 %), (viz bod 4.4).

U pacientů dostávajících dakomitinib byl medián doby do první epizody ILD/pneumonitidy kteréhokoli stupně 16 týdnů a medián doby do nejtěžší epizody ILD/pneumonitidy 16 týdnů u pacientů dostávajících dakomitinib. Medián doby trvání ILD/pneumonitidy kteréhokoli stupně byl 13 týdnů a medián doby trvání stupně ≥ 3 byl 1,5 týdne (viz bod 4.4).

Průjem

Průjem byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů dostávajících přípravek Vizimpro (88,6 %) a průjem stupně ≥ 3 byl hlášen u 9,4 % pacientů. V klinické studii byly následky u jednoho pacienta (0,4 %) fatální (viz bod 4.4).

U pacientů dostávajících dakomitinib byl medián doby do první epizody průjmu kteréhokoli stupně 1 týden a medián doby do nejtěžší epizody průjmu 2 týdny. Medián doby trvání průjmu kteréhokoli stupně byl 20 týdnů a medián doby trvání stupně ≥ 3 byl 1 týden (viz bod 4.4).

Kožní nežádoucí účinky

Vyrážka byla hlášena u 79,2 % pacientů dostávajících přípravek Vizimpro a erytematózní nebo exfoliativní postižení kůže byly hlášeny u 5,5 % pacientů dostávajících přípravek Vizimpro. Kožní nežádoucí účinky byly stupně 1 až 3. Vyrážka a erytematózní postižení kůže stupně 3 byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky stupně 3 (25,5 %). Exfoliativní postižení kůže stupně 3 bylo hlášeno u 0,8 % pacientů (viz bod 4.4).

U pacientů dostávajících dakomitinib byl medián doby do první epizody vyrážky a erytematózního postižení kůže kteréhokoli stupně přibližně 2 týdny a medián doby do nejtěžší epizody vyrážky a erytematózního postižení kůže 7 týdnů. Medián doby trvání vyrážky a erytematózního postižení kůže kteréhokoli stupně byl 53 týdnů a medián doby trvání vyrážky a erytematózního postižení kůže stupně ≥ 3 byl 2 týdny. Medián doby do první epizody exfoliativního postižení kůže kteréhokoli stupně byl 6 týdnů a medián doby do nejtěžší epizody exfoliativního postižení kůže byl 6 týdnů. Medián doby trvání exfoliativního postižení kůže kteréhokoli stupně byl 10 týdnů a medián doby trvání exfoliativního postižení kůže stupně ≥ 3 byl 2 týdny.

Zvýšené transaminázy

Zvýšené transaminázy (alaninaminotransferáza zvýšená, aspartátaminotransferáza zvýšená, transaminázy zvýšené) byly hlášeny u 22,0 % pacientů dostávajících přípravek Vizimpro a byly stupně 1 až 3, přičemž většina byla stupně 1 (18,4 %), (viz bod 4.4).

U pacientů dostávajících dakomitinib byl medián doby do první epizody zvýšených transamináz kteréhokoli stupně přibližně 12 týdnů a medián doby do nejtěžší epizody zvýšených transamináz 12 týdnů. Medián doby trvání zvýšených transamináz kteréhokoli stupně byl 11 týdnů a medián doby trvání zvýšených transamináz stupně ≥ 3 byl 1 týden.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nežádoucí účinky pozorované při dávkách vyšších než 45 mg jednou denně byly primárně gastrointestinální, dermatologické a konstituční (např. únava, malátnost a úbytek tělesné hmotnosti).

Není známo žádné antidotum pro dakomitinib. Léčba předávkování dakomitinibem se řeší symptomatickou léčbou a obecnými podpůrnými opatřeními.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE47

Mechanismus účinku

Dakomitinib je inhibitor všech lidských receptorů epidermálního růstového faktoru (HER), (EGFR/HER1, HER2 a HER4) a vykazuje aktivitu vůči mutovaným EGFR s delecemi v exonu 19 nebo substitucí L858R v exonu 21. Dakomitinib se váže selektivně a ireverzibilně na cílové členy rodiny HER, a tím dosahuje dlouhodobé inhibice.

Klinická účinnost

Přípravek Vizimpro v léčbě první linie u pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR (ARCHER 1050)

Účinnost a bezpečnost přípravku Vizimpro byla hodnocena v klinickém hodnocení fáze 3 (ARCHER 1050) prováděném u pacientů s NSCLC, který je lokálně pokročilý, nevhodný ke kurativnímu chirurgickému zákroku či radioterapii nebo metastazuje a nese aktivační mutace EGFR, jehož cílem bylo prokázat superioritu dakomitinibu ve srovnání s gefitinibem. V multicentrické mezinárodní randomizované otevřené studii fáze 3 bylo celkem 452 pacientů randomizováno do skupiny s dakomitinibem nebo gefitinibem v poměru 1 : 1.

Léčba byla podávána perorálně na pravidelné denní bázi až do progresu onemocnění, zavedení nové protinádorové léčby, nepřijatelné toxicity, stažení souhlasu, úmrtí nebo rozhodnutí zkoušejícího vedeného v souladu s protokolem podle toho, co nastalo dříve. Při randomizaci byly stratifikačními faktory rasa (japonská vs. kontinentální čínská vs. jiná východoasijská vs. jiná než východoasijská, podle tvrzení pacienta) a mutační status EGFR (delece v exonu 19 vs. mutace L858R v exonu 21). Mutační status EGFR byl stanoven pomocí standardizované a komerčně dostupné testovací sady.

Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití bez progresu (PFS) stanovená zaslepeným nezávislým centrálním radiologickým zhodnocením (IRC). Mezi klíčové sekundární cílové parametry patřil výskyt objektivní odpovědi (ORR), doba trvání odpovědi (DoR) a celkové přežití (OS).

Co se týče demografických charakteristik celkové hodnocené populace, 60 % tvořily ženy; medián věku v době zařazení byl 62 let a 10,8 % bylo ve věku ≥ 75 let. Třicet procent mělo skóre ECOG ve výchozím stavu 0 a 70 % mělo skóre ECOG 1; 59 % mělo delecii v exonu 19 a 41 % mělo mutaci L858R v exonu 21. Co se týče rasy, 23 % byli běloši, 77 % Asiati a < 1 % černoši. Z hodnocení byli vyřazeni pacienti s metastázami na mozku nebo s leptomeningeálním onemocněním nebo se skóre ECOG ≥ 2 .

Statisticky významné zlepšení v PFS stanovené zhodnocením IRC bylo prokázáno u pacientů randomizovaných do skupiny s dakomitinibem ve srovnání s pacienty randomizovanými do skupiny

s gefitinibem, viz tabulka 5 a obrázek 1. Analýzy podskupin z hlediska PFS podle zhodnocení IRC na základě vstupních charakteristik měly výsledky konzistentní s primární analýzou PFS. Konkrétně poměry rizik (HR) pro PFS podle zhodnocení IRC u asijských a neasijských pacientů byly 0,509 (95% IS: 0,391; 0, 662), resp. 0,889 (95% IS: 0,568; 1,391). U asijských pacientů byl medián PFS pro skupinu s dakomitinibem 16,5 měsíce a 9,3 měsíce pro skupinu s gefitinibem. U neasijských pacientů byl medián PFS pro skupinu s dakomitinibem 9,3 měsíce a 9,2 měsíce pro skupinu s gefitinibem.

Výsledky OS ze závěrečné analýzy (uzávěrka sběru dat 17. února 2017), kdy nastalo 48,7 % příhod, ukázaly HR 0,760 (95% IS: 0,582, 0,993) a narůst mediánu OS o 7,3 měsíce (medián OS: 34,1 měsíce [95% IS: 29,5; 37,7] a 26,8 měsíce [95% IS: 23,7; 32,1] ve skupině s dakomitinibem (první hodnota) a gefitinibem (druhá hodnota). V souladu s metodou hierarchického testování však byla analýza ukončena testováním ORR, jelikož nebylo dosaženo statistické významnosti. Statistickou významnost zlepšení v OS proto nebylo možné formálně vyhodnotit.

Tabulka 5. Výsledky účinnosti ze studie ARCHER 1050 u pacientů s dříve neléčeným NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR – populace ITT*

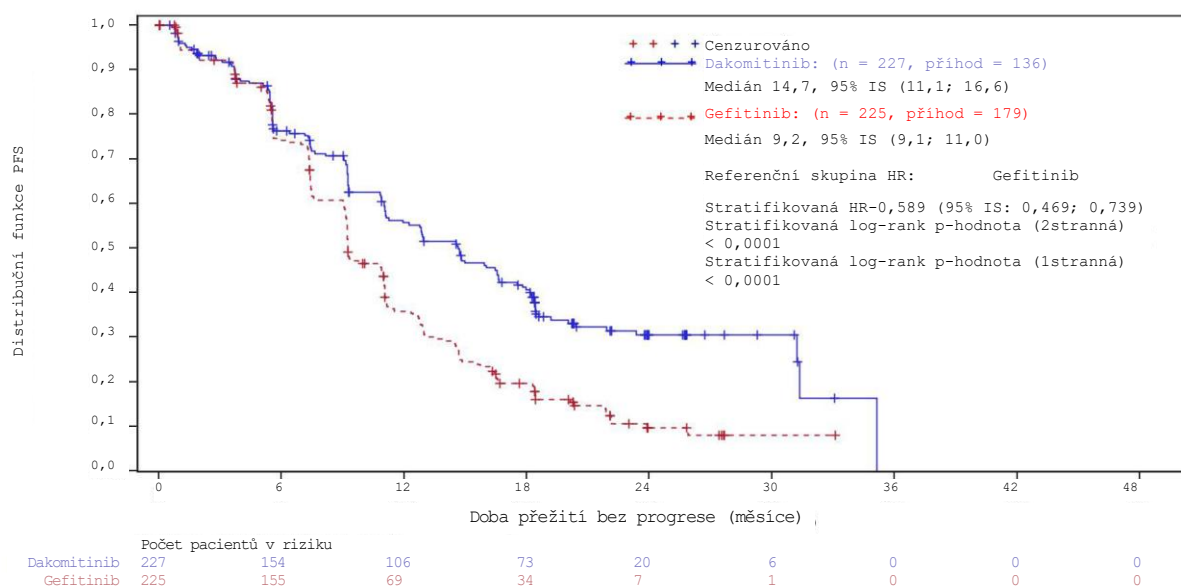
| | Dakomitinib n = 227 | Gefitinib n = 225 |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| Doba přežití bez progresu (podle zhodnocení IRC) | | |
| Počet pacientů s příhodou, n (%) | 136 (59,9 %) | 179 (79,6 %) |
| Medián PFS v měsících (95% IS) | 14,7 (11,1; 16,6) | 9,2 (9,1; 11,0) |
| HR (95% IS) ^a | 0,589 (0,469; 0,739) | |
| 2stranná p-hodnota ^b | < 0,0001 | |
| Výskyt objektivní odpovědi (podle zhodnocení IRC) | | |
| Výskyt objektivní odpovědi v % (95% IS) | 74,9 % (68,7; 80,4) | 71,6 % (65,2; 77,4) |
| 2stranná p-hodnota ^c | 0,3883 | |
| Doba trvání odpovědi u respondérů (podle zhodnocení IRC) | | |
| Počet respondérů podle zhodnocení IRC, n (%) | 170 (74,9) | 161 (71,6) |
| Medián DoR v měsících (95% IS) | 14,8 (12,0; 17,4) | 8,3 (7,4; 9,2) |
| HR (95% IS) ^a | 0,403 (0,307; 0,529) | |
| 2stranná p-hodnota ^b | < 0,0001 | |

*Údaje měly uzávěrku sběru dat 29. července 2016.

Zkratky: IS = interval spolehlivosti; EGFR = receptor epidermálního růstového faktoru; HR = poměr rizik; IRC = nezávislé radiologické centrální; ITT = „Intent-to-Treat“; IWRS = interaktivní webový systém pro odpovědi; n = celkový počet; NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic; PFS = doba přežití bez progresu; DoR = doba trvání odpovědi.

- Ze stratifikovaného Coxova regresního modelu. Při randomizaci byly stratifikačními faktory rasa (japonská vs. kontinentální čínská a jiná východoasijská vs. jiná než východoasijská) a mutační status EGFR (delece v exonu 19 vs. mutace L858R v exonu 21) podle IWRS.
- Na základě stratifikovaného log-rank testu. Při randomizaci byly stratifikačními faktory rasa (japonská vs. kontinentální čínská a jiná východoasijská vs. jiná než východoasijská) a mutační status EGFR (delece v exonu 19 vs. mutace L858R v exonu 21) podle IWRS.
- Na základě stratifikovaného testu Cochran-Mantel-Haenszel. Při randomizaci byly stratifikačními faktory rasa (japonská vs. kontinentální čínská a jiná východoasijská vs. jiná než východoasijská) a mutační status EGFR (delece v exonu 19 vs. mutace L858R v exonu 21) podle IWRS.

Obrázek 1. ARCHER 1050 – Kaplan-Meierova křivka pro PFS podle zhodnocení IRC – populace ITT



Zkratky: IS = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; IRC = nezávislé radiologické centrální; ITT = „Intent-to-Treat“ n = celkový počet; PFS = doba přežití bez progresce.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s dakomitinibem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci NSCLC (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jedné dávky 45 mg dakomitinibu v tabletách je průměrná perorální biologická dostupnost dakomitinibu 80 % (rozmezí: 65 % až 100 %) ve srovnání s intravenózním podáním a C_{max} je dosaženo během 5 až 6 hodin od perorálního podání. Při každodenním podávání 45 mg dakomitinibu bylo ustáleného stavu dosaženo do 14 dní. Jídlo nemá žádný klinicky významný vliv na biologickou dostupnost. Dakomitinib je substrátem membránových transportních proteinů P-gp a proteinu BCRP. Avšak vzhledem k 80% biologické dostupnosti při perorálním podání není pravděpodobné, že by tyto membránové transportní proteiny měly nějaký vliv na absorpci dakomitinibu.

Distribuce

Dakomitinib je rozsáhle distribuován po celém těle, přičemž průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je 27 l/kg (tělesná hmotnost pacienta 70 kg) [koeficient změny (CV%): 18%] po intravenózním podání. V plazmě se dakomitinib váže na albumin a α_1 -kyselý glykoprotein a nenavázaná frakce tvořila přibližně 2 % *in vitro* a *ex vivo* u zdravých dobrovolníků.

Biotransformace

U člověka jsou hlavními metabolickými drahami dakomitinibu oxidace a konjugace s glutathionem. Po perorálním podání jedné dávky 45 mg [^{14}C] dakomitinibu byl nejhojněji se vyskytujícím cirkulujícím metabolitem O-desmethyl dakomitinib. Tento metabolit vykazoval farmakologickou aktivitu *in vitro* podobnou aktivitě dakomitinibu v biochemických analýzách *in vitro*. Ve stolici byly

hlavními nalezenými složkami souvisejícími s lékem dakomitinib, O-desmethyl dakomitinib, konjugát dakomitinibu a cysteinu a monooxygenovaný metabolit dakomitinibu. Studie *in vitro* ukazují, že na tvorbě O-desmethyl dakomitinibu se jako hlavní CYP izozym podílel cytochrom CYP2D6 a že cytochrom CYP3A4 se zapojoval do tvorby ostatních vedlejších oxidativních metabolitů. O-desmethyl dakomitinib zodpovídal za 16 % radioaktivity v lidské plazmě a je vytvářen zejména cytochromem CYP2D6 a v menší míře také cytochromem CYP2C9. Inhibice cytochromu CYP2D6 vedla přibližně k 90% poklesu v expozici metabolitům a přibližně k 37% nárůstu v expozici dakomitinibu.

Další informace o vzájemných lékových interakcích

Účinek dakomitinibu a O-desmethyl dakomitinibu na enzymy CYP

In vitro má dakomitinib a jeho metabolit O-desmethyl dakomitinib jen slabý potenciál inhibovat aktivitu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP3A4/5 při klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* má dakomitinib jen slabý potenciál indukovat CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4 při klinicky relevantních koncentracích.

Účinek dakomitinibu na lékové transportéry

In vitro má dakomitinib jen slabý potenciál inhibovat aktivitu lékových transportérů P-gp (systémově), transportérů organických aniontů (OAT)1 a OAT3, OCT2 a transportních polypeptidů organických aniontů (OATP)1B1 a OATP1B3, ale může inhibovat aktivitu P-gp (v GI traktu), BCRP (systémově a v GI traktu) a OCT1 při klinicky relevantních koncentracích.

Účinek dakomitinibu na UGT enzymy

In vitro má dakomitinib jen slabý potenciál inhibovat uridin-difosfát glukuronosyltransferázu (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 a UGT2B15.

Eliminace

Poločas eliminace dakomitinibu z plazmy se pohybuje mezi 54 a 80 hodinami. Dakomitinib vykazoval clearance 20,0 l/h s 32% variabilitou mezi jedinci (CV%). U 6 zdravých subjektů mužského pohlaví, jimž byla podána jedna perorální dávka dakomitinibu radiologicky značeného [¹⁴C], byl medián 82 % celkově podané radioaktivity odbourán za 552 hodin; stolice (79 % dávky) představovala hlavní cestu exkrece a 3 % dávky se vyloučily v moči, přičemž < 1 % celkově podané dávky bylo vyloučeno jako dakomitinib v nezměněné formě.

Zvláštní populace

Věk, rasa, pohlaví a tělesná hmotnost

Na základě populačních farmakokinetických analýz nemají věk, rasa (asijská a neasijská), pohlaví ani tělesná hmotnost pacienta klinicky relevantní dopad na předpokládanou expozici dakomitinibu v ustáleném stavu. Přibližně 90 % pacientů zahrnutých v této anlyze bylo asijské nebo bílé rasy.

Porucha funkce jater

V klinickém hodnocení zaměřeném na poruchu funkce jater byla po jedné perorální dávce 30 mg přípravku Vizimpro expozice dakomitinibu (AUC_{inf} a C_{max}) u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A; n = 8) nezměněna a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B; n = 9) byla snížena o 15 %, resp. o 20 %, oproti subjektům s normální funkcí jater (n = 8). U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C) nebyla farmakokinetika dakomitinibu hodnocena. Dále na základě populační farmakokinetické analýzy zpracovávající data od 1381 pacientů, mezi něž patřilo 158 pacientů s lehkou poruchou funkce jater, jak ji definují kritéria Národního institutu pro nádorová onemocnění (NCI) [celkový bilirubin \leq horní limit normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN, nebo celkový bilirubin $>$ 1,0 až 1,5 \times ULN a jakákoli AST; N = 158], neměla přítomnost lehké poruchy funkce jater žádný účinek na farmakokinetiku dakomitinibu. Z malého počtu pacientů ve skupině se středně těžkou poruchou funkce jater [celkový bilirubin $>$ 1,5 až 3 \times ULN a jakákoli AST; n = 5] nebyly získány žádné důkazy o změně ve farmakokinetice dakomitinibu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné klinické studie. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměla lehká ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$; $n = 590$) ani středně těžká ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$; $n = 218$) porucha funkce ledvin vliv na farmakokinetiku dakomitinibu v porovnání se subjekty s normální ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$; $n = 567$) funkcí ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), ($n = 4$) jsou dostupná omezená farmakokinetická data. Farmakokinetika u pacientů vyžadujících hemodialýzu nebyla hodnocena.

Vztah mezi expozicí a odpovědí

V rámci hodnoceného rozsahu expozic nebylo možné stanovit žádný zřejmý vztah mezi expozicí dakomitinibu a účinností. Významný vztah expozice-bezpečnost byl stanoven pro vyrážku / akneformní dermatitidu stupně ≥ 3 , jiné kožní toxicity, průjem a stomatitidu stupně ≥ 1 .

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích toxicity po opakovaném perorálním podávání po dobu až 6 měsíců u potkanů a 9 měsíců u psů byla hlavní toxicita zjištěna v kůži/chlupech (kožní změny u potkanů a psů, atrofie/dysplazie chlupových folikulů u potkanů), ledvinách (papilární nekróza často doprovázená tubulární degenerací, regenerací, dilatací a/nebo atrofií a změnami v markerech v moči indikujícími poškození ledvin u potkanů, erozí nebo ulcerací pánevního epitelu s přidruženým zánětem beze změn indikujících dysfunkci ledvin u psů), oku (epiteliální atrofie rohovky u potkanů a psů, vředy/eroze rohovky se zarudlými/oteklými spojivkami, konjunktivitida, protruze třetího víčka, častější šilhání, přivřeně oči, slzení a/nebo výtok z očí u psů) a trávicím systémem (enteropatie u potkanů a psů, eroze/vředy v ústní dutině se zarudlými sliznicemi u psů) a atrofie epiteliálních buněk v jiných orgánech u potkanů. Pouze u potkanů byla také pozorována hepatocelulární nekróza se zvýšenými transaminázami a hepatocelulární vakuolizace. Tyto účinky byly reverzibilní s výjimkou změn v chlupových folikulech a ledvinách. Všechny účinky se objevily při systémové expozici nižší než u člověka po doporučené dávce 45 mg jednou denně.

Genotoxicita

Dakomitinib byl testován za pomoci řady genetických toxikologických testů. Dakomitinib nebyl mutagenní v Amesově testu (bakteriálním testu reverzních mutací) ani neměl klastogenní či aneugenní účinky při mikronukleus testu *in vivo* v kostní dřeni u samců a samic potkanů. Dakomitinib měl klastogenní účinky v testu *in vitro* chromozomových aberací lidských lymfocytů při cytotoxických koncentracích. Dakomitinib nemá přímou reaktivitu vůči DNA, jak prokázal negativní výsledek bakteriálního testu reverzních mutací, ani neindukoval poškození chromozomů v mikronukleus testu v kostní dřeni při koncentracích odpovídajících přibližně až 60–70násobku AUC nebo C_{max} nenavázaného dakomitinibu při doporučené dávce u člověka. Proto se neočekává, že by dakomitinib měl genotoxické účinky při expozici v klinicky relevantních koncentracích.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly u dakomitinibu provedeny.

Snížení fertility

Studie fertility nebyly u dakomitinibu provedeny. Ve studiích toxicity dakomitinibu po opakovaném podávání byly u samic potkanů pozorovány účinky na reprodukční orgány po podání přibližně 0,3násobku AUC nenavázaného dakomitinibu při doporučené dávce pro člověka (po dobu 6 měsíců) a projevovaly se reverzibilní epiteliální atrofií děložního hrdla a vaginy. U samců potkanů, kteří dostávali $\leq 2 \text{ mg/kg/den}$ po dobu 6 měsíců (přibližně 1,1násobek AUC nenavázaného dakomitinibu při doporučené dávce pro člověka), ani u psů dostávajících $\leq 1 \text{ mg/kg/den}$ po dobu 9 měsíců (přibližně 0,3násobek AUC nenavázaného dakomitinibu při doporučené dávce pro člověka) nebyl pozorován žádný účinek na reprodukční orgány.

Vývojová toxicita

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků dostávaly březí samice perorální dávky až do přibližně 2,4násobku (potkani) a 0,3násobku (králíci) AUC nenávaného dakomitinibu při doporučené dávce pro člověka po celou dobu organogeneze. Přibývání na váze a příjem potravy byly u březích samic potkanů a králíků sniženy. Maternální toxická dávka byla u potkanů fetotoxická a vedla ke snížené tělesné hmotnosti plodu a vyššímu výskytu neosifikovaných metatarzů.

Fototoxicita

Studie fototoxicity dakomitinibu u pigmentovaných potkanů neprokázala žádný fototoxický potenciál.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posuzující rizika pro životní prostředí prokázaly, že dakomitinib má potenciál vysoké persistence, bioakumulace a toxicity pro životní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry II 85F30716 modrá obsahující:
–Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr obsahující 10 potahovaných tablet. Balení obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Dakomitinib má potenciál být substancí s velmi vysokou perzistencí, bioakumulací a toxicitou (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. dubna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. dubna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.