

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİZİMPRO 45 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 45 mg dakomitinibe eşdeğer 46,729 mg dakomitinib monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 121 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

Bir yüzünde "Pfizer" diğer yüzünde ise "DCB45" yazan, mavi film kaplı, 9,0 mm, yuvarlak bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VİZİMPRO monoterapi olarak, 18 yaş ve üzerinde, ECOG 0 veya 1, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R alt mutasyonu bulunan, yeni tanı lokal ileri veya metastatik veya adjuvan/neoadjuvan tedavinin tamamlanmasından en az 12 ay sonra metastaz gelişen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VİZİMPRO tedavisi, anti-kanser tıbbi ürünlerinin kullanımı konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Dakomitinib tedavisi başlatılmadan önce EGFR mutasyon durumu belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Önerilen VİZİMPRO dozu, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülene kadar günde bir kez oral yoldan alınan 45 mg'dir.

Hastalardan dozu her gün yaklaşık olarak aynı saatte almaları istenmelidir. Hasta bir dozu kusarsa veya unutursa, ek doz alınmamalı ve reçete edilen bir sonraki doz ertesi gün olağan saatinde alınmalıdır.

Doz modifikasyonları

Bireysel güvenlik ve tolere edilebilirliğe dayalı olarak dozaj modifikasyonları yapılması gerekebilir. Doz azaltımı gerekiyorsa, VİZİMPRO dozu Tablo 1’de açıklandığı gibi azaltılabilir. Spesifik advers reaksiyonlara yönelik dozaj modifikasyonu ve yönetimi için bilgi Tablo 2’de verilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Tablo 1. VİZİMPRO advers reaksiyonları için önerilen doz modifikasyonları

Doz düzeyi	Doz (günde bir kez)
Önerilen başlangıç dozu	45 mg
İlk doz azaltımı	30 mg
İkinci doz azaltımı	15 mg

Tablo 2. VİZİMPRO advers reaksiyonları için doz modifikasyonu ve yönetimi

Advers reaksiyon	Doz modifikasyonu
İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH/Pnömonit)	- İAH/Pnömonit tanısı değerlendirildiği sırada dakomitinibi durdurun. - İAH/Pnömonit teyit edilirse dakomitinibi kalıcı olarak kesin.
İshal	- Derece 1 ishalde doz modifikasyonu gerekmemektedir. İshalin ilk başlangıcında anti-diyareik ilaçlarla (ör. loperamid) tedaviye başlayın. İshal sırasında oral yoldan yeterli sıvı alınmasını isteyin. - Derece 2 ishalde, anti-diyareik ilaç (ör. loperamid) kullanımına ve oral yoldan yeterli sıvı alımına rağmen durum 24 saat içerisinde Derece $\leq$ 1’e gerilemezse dakomitinibi durdurun. Derece $\leq$ 1’e gerilediğinde dakomitinibe aynı dozda devam edin veya 1 doz düzeyi düşürmeyi düşünün. - Derece $\geq$ 3 ishalde dakomitinibi durdurun. Anti-diyareik ilaçlar (ör. loperamid) ve oral yoldan yeterli sıvı alımı veya gerektiği şekilde intravenöz sıvı ya da elektrolit ile tedavi uygulayın. Derece $\leq$ 1’e gerilediğinde dakomitinibe 1 doz düzeyi düşürerek devam edin.
Deri ile ilgili advers reaksiyonlar	- Derece 1 döküntü veya eritematöz deri hastalıkları için doz modifikasyonu gerekmemektedir. Tedaviye (ör. antibiyotikler, topikal steroidler ve emolyanlar) başlayın. - Derece 1 ekfoliyatif deri hastalıkları için doz modifikasyonu gerekmemektedir. Tedaviye (ör. oral antibiyotikler ve topikal steroidler) başlayın. - Derece 2 döküntü, eritematöz veya ekfoliyatif deri hastalıkları için doz modifikasyonu gerekmemektedir. Tedaviye başlayın veya ek tedavi uygulayın (ör. oral antibiyotikler ve topikal steroidler). - Derece 2 döküntü, eritematöz veya ekfoliyatif deri hastalıkları tedaviye rağmen 72 saat içerisinde devam ederse, dakomitinibi

	durdurun. Derece ≤ 1'e gerilediğinde dakomitinibe aynı dozda devam edin veya 1 doz düzeyi düşürmeyi düşünün. Derece ≥ 3 döküntü, eritematöz veya ekfoliyatif deri hastalıklarında dakomitinibi durdurun. Tedaviye başlayın veya devam edin ve/veya ek tedavi uygulayın (ör. geniş spektrumlu oral veya intravenöz antibiyotikler ve topikal steroidler). Derece ≤ 1'e gerilediğinde dakomitinibe 1 doz düzeyi düşürerek devam edin.
Diğer	- Derece 1 veya 2 toksisite için dozaj modifikasyonu gerekmemektedir. - Derece ≥ 3 toksisite için semptomlar Derece ≤ 2'ye gerileyene kadar dakomitinibi durdurun. İyileştikten sonra dakomitinibe 1 doz düzeyi düşürerek devam edin.

Uygulama şekli:

VİZİMPRO oral yoldan kullanım içindir. Tabletler su ile yutulmalıdır, yiyeceklerle beraber veya aç karna alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer Yetmezliği:

VİZİMPRO'yu hafif (Child-Pugh sınıf A) veya orta dereceli (Child-Pugh sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalara uygularken başlangıç dozu ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli (Child-Pugh sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda VİZİMPRO başlangıç dozu günde bir kez 30 mg'a ayarlanmalıdır. En az 4 haftalık tedavinin ardından, bireysel güvenlik ve tolere edilebilirliğe dayanarak doz günde bir kez 45 mg'a arttırılabilir (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek Yetmezliği:

VİZİMPRO'yu hafif veya orta dereceli (kreatinin klirensi $[CrCl] \geq 30$ ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalara uygularken başlangıç dozu ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli ($CrCl < 30$ ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalar için sınırlı klinik veri mevcuttur. Hemodiyalize ihtiyacı olan hastalar için veri mevcut değildir. Bu nedenle, her iki hasta popülasyonu için de doz önerisinde bulunulamaz (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda (< 18 yaş) VİZİMPRO'nun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

VİZİMPRO için yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) başlangıç dozu ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Dakomitinibe veya 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

EGFR mutasyon durumunun değerlendirilmesi

Bir hastanın EGFR mutasyon durumu değerlendirilirken, yanlış negatif veya yanlış pozitif tespitlerden kaçınmak için geçerliliği iyice kabul edilmiş ve güçlü bir metodolojinin seçilmesi önemlidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)/Pnömonit

VİZİMPRO kullanan hastalarda, ölümcül olabilecek İAH/pnömonit vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). İAH geçmişi olan hastalar çalışılmamıştır.

Akut pulmoner semptom (ör. dispne, öksürük, ateş) başlangıcı olan veya semptomlarında beklenmedik bir kötüleşme görülen tüm hastalar, İAH/pnömotiti hariç tutmak için dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu semptomların araştırılması devam ederken dakomitinib tedavisi durdurulmalıdır. İAH/pnömonit teyit edilirse, dakomitinib kalıcı olarak kesilmeli ve uygun tedavi gerektiği şekilde uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

İshal

Şiddetli ishal da dahil olmak üzere ishal, VİZİMPRO tedavisi ile sıklıkla bildirilen bir durumdur (bkz. bölüm 4.8). İshal, böbrek yetmezliği ile beraber veya olmaksızın dehidrasyon ile sonuçlanabilir ve yeterli şekilde tedavi edilmezse bu durum ölümcül olabilir.

İlk ishal belirtisinde, özellikle de dakomitinibe başlanan ilk 2 hafta içerisinde olmak üzere, proaktif ishal yönetimine başlanmalıdır, bu yönetime bağırsaklardaki gevşek hareketler 12 saat boyunca durana kadar devam edilen anti-diyareik ilaçlar ve yeterli hidrasyon dahildir. Anti-diyareik ilaçların (ör. loperamid) kullanılması ve gerekliyse onaylanmış en yüksek doza yükseltilmesi gerekmektedir. Hastalar için dakomitinib tedavisinde doz duraklatma ve/veya doz azaltımı gerekli olabilir. Hastalara yeterli oral hidrasyon sağlanmalıdır ve dehidrasyon görülen hastalarda intravenöz sıvı ve elektrolit uygulaması gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.2).

Deri ile ilgili advers reaksiyonlar

VİZİMPRO ile tedavi edilen hastalarda döküntü, eritematöz ve eksfoliyatif deri hastalıkları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Deri kuruluşunu önlemek için nemlendiricilerle tedaviye başlayın ve döküntü meydana gelmesi durumunda topikal antibiyotikler, emolienler ve topikal steroidler ile tedaviye başlayın. Eksfoliyatif deri hastalığı oluşan hastalarda oral antibiyotiklere ve topikal steroidlere başlayın. Bu hastalıklardan herhangi biri Derece 2 şiddetine ulaşır veya bunu aşarsa, geniş spektrumlu oral veya intravenöz antibiyotik kullanımını değerlendirin. Döküntü, eritematöz ve eksfoliyatif deri hastalıkları güneşe maruz kalan alanlarda görülebilir veya kötüleşebilir. Hastalara güneşe maruz kalmadan önce koruyucu giysiler ve güneş kremi kullanmalarını tavsiye edin. Hastalar için dakomitinib tedavisinde doz duraklatma ve/veya doz azaltımı gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer toksisitesi ve transaminazlarda artış

VİZİMPRO ile tedavi sırasında transaminazlarda artış (alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, transaminazlarda artış) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Günlük 45 mg dakomitinib ile tedavi edilen KHDAK hastaları arasında 4 hastada (%1,6) karaciğer toksisitesi için izole raporlar bildirilmiştir. Dakomitinib programı boyunca karaciğer yetmezliği 1 hastada ölümcül sonuca yol açmıştır. Bu nedenle, periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılması önerilmektedir. Dakomitinib kullanırken transaminazlarda şiddetli artışlar görülen hastalarda tedavinin durdurulması gerekmektedir (bkz. bölüm 4.2.).

Sitokrom P450 (CYP)2D6 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler

VİZİMPRO, CYP2D6 tarafından metabolize edilen diğer tıbbi ürünlere maruziyeti yükseltebilir (veya aktif metabolitlere maruziyeti düşürebilir). Söz konusu tıbbi ürünler gerekli olarak değerlendirilmedikçe, ağırlıklı olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Diğer etkileşim şekilleri

Proton pompası inhibitörlerinin (PPI) dakomitinib ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz emilim bozukluğu sorunları olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dakomitinibin gastrik pH'ı yükselten ajanlarla beraber uygulanması

Dakomitinibin suda çözünürlüğü pH'a bağlıdır, düşük (asidik) pH daha yüksek bir çözünürlüğe neden olur. 24 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler, 45 mg'lık tek bir dakomitinib dozunun 7 gün boyunca günde bir kez 40 mg PPI rabeprazol ile birlikte uygulanmasının, tek başına uygulanan 45 mg'lık tek bir dakomitinib dozuna kıyasla, dakomitinibin C_{maks} , $EAA_{0-96\text{ sa}}$ (0 ile 96 saat arasında konsantrasyon-zaman eğrisi altı alan) ve EAA_{sonsuz} (0 noktasından sonsuzluğa kadar eğri altı alan) ($n=14$) değerlerinde sırasıyla %51, %39 ve %29'luk bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Dakomitinib ile tedavi sırasında PPI'lerden kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

A7471001 çalışmasında yer alan 8 hastada yapılan gözlemlerden elde edilen verilere göre lokal antiasit uygulamasının dakomitinibin C_{maks} ve EAA_{sonsuz} değerlerinde belirgin bir etkisi olmamıştır. Hastaların karma verilerine göre histamin-2 (H2) reseptörü antagonistlerinin dakomitinibin kararlı durum konsantrasyonu üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır (geometrik ortalama oran %86 (%90 GA: 73; 101). Lokal antiasitler ve H2 reseptörü antagonistleri gerekmesi durumunda kullanılabilir. Dakomitinib, H2 reseptörü antagonistleri alınmadan 2 saat önce veya alındıktan en az 10 saat sonra uygulanmalıdır.

Dakomitinibin CYP2D6 substratları ile birlikte uygulanması

Bir prob CYP2D6 substratı olan dekstrometorfanın 45 mg'lık tek doz oral dakomitinib ile birlikte uygulanması, tek başına uygulanan dekstrometorfana kıyasla, dekstrometorfanın ortalama maruziyetini (EAA_{son} ve C_{maks}) sırasıyla %855 ve %874 yükseltmiştir. Bu sonuçlar, dakomitinibin birincil olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilen diğer tıbbi ürünlere maruziyeti arttırabileceğini (veya aktif metabolitlere maruziyeti azaltabileceğini) göstermektedir. Ağırlıklı olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin dakomitinib ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Bu türdeki tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı gerekli olarak değerlendiriliyorsa, bu ürünler güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte uygulama bakımından kendi ürün bilgilerindeki doz önerilerine uygun olarak kullanılmalıdır.

Dakomitinibin ilaç taşıyıcılar üzerindeki etkisi

In vitro verilere göre, dakomitinibin klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda P-glikoprotein (P-gp) (gastrointestinal [GI] sistemde), Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) (sistemik ve GI sisteminde) ve organik katyon taşıyıcı (OCT)1 aktivitesini inhibe etme potansiyeli mevcuttur (bkz. bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, VİZİMPRO kullanırken gebe kalmamaya dikkat etmeleri tavsiye edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olup bu tıbbi ürünü kullanan kadınlar, tedavi süresince ve tedavinin tamamlanmasından sonra en az 17 gün (5 yarılanma ömrü) boyunca yeterli doğum kontrolü yöntemlerini kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda dakomitinib kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesi üzerinde kısıtlı etkiler (sıçanlarda ve tavşanlarda maternal vücut ağırlığı kazanımında ve yiyecek tüketiminde düşüş ve yalnızca sıçanlarda olmak üzere daha düşük fetal vücut ağırlığı ve daha yüksek osifiye olmamış metatarsal insidansı) olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Etki mekanizması baz alındığında, dakomitinibin gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Dakomitinib gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında dakomitinib kullanan veya dakomitinib kullanırken gebe kalan kadınlara fetüste oluşabilecek potansiyel zararlar hakkında bilgi verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Dakomitinibin ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Pek çok tıbbi ürün insan sütüne geçtiğinden ve emzirilen bebeklerde dakomitinibe maruz kalmaktan ötürü

ciddi advers reaksiyon olasılığı ortaya çıkabileceğinden, annelere bu tıbbi ürünü kullanırken emzirmemeleri tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dakomitinib ile fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir. Klinik olmayan güvenlik çalışmalarında, sıçanlarda serviks ve vajinada geri dönüşümlü epitel atrofi görülmüştür (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VİZİMPRO'nun araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi hafif düzeydedir. Dakomitinib kullanırken yorgunluk veya oküler advers reaksiyonlar yaşayan hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Birleştirilen veri kümesinde VİZİMPRO ile tedavinin medyan süresi 66,7 hafta olmuştur.

Dakomitinib kullanan hastalardaki en yaygın (> %20) advers reaksiyonlar şu şekilde olmuştur: ishal (%88,6), döküntü (%79,2), stomatit (%71,8), tırnak bozukluğu (%65,5), deri kuruluğu (%33,3), iştahta azalma (%31,8), konjunktivit (%24,7), kilo azalması (%24,3), saç dökülmesi (%23,1), prurit (%22,4), transaminazlarda artış (%22,0) ve mide bulantısı (%20,4).

Dakomitinib ile tedavi edilen hastaların %6,7'sinde ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Dakomitinib kullanan hastalarda en sık bildirilen ($\geq$ %1) ciddi advers reaksiyonlar şu şekilde olmuştur: ishal (%2,0), interstisyel akciğer hastalığı (%1,2), döküntü (%1,2) ve iştahta azalma (%1,2).

Dakomitinib ile tedavi edilen hastaların %52,2'sinde doz düşürmeye neden olan advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Dakomitinib kullanan hastalarda advers reaksiyonlara bağlı doz azaltımı için en sık bildirilen (> %5) nedenler şu şekilde olmuştur: döküntü (%32,2), tırnak bozukluğu (%16,5) ve ishal (%7,5).

Dakomitinib ile tedavi edilen hastaların %6,7'sinde ilacın kalıcı olarak kesilmesine neden olan advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Dakomitinib kullanan hastalarda advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiş kalıcı ilaç kesintilerinin en yaygın (> %0,5) nedenleri şu şekilde olmuştur: döküntü (%2,4), interstisyel akciğer hastalığı (%2,0) ve ishal (%0,8).

Advers reaksiyonların listesi

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına uygun olarak listelenmiştir. Advers reaksiyonlar her sistem organ sınıfı altında aşağıdaki düzen kullanılarak, en sık görülen reaksiyonlar en başta olmak üzere görülme sıklığına göre sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1000 ila <1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre yer almaktadır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması, hipokalemi^a

Yaygın: Dehidrasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Disguzi

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Konjonktivit^b

Yaygın: Keratit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: İnterstisyel akciğer hastalığı^{*c}

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal^{*}, stomatit^d, kusma, mide bulantısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü^e, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, deride fisürler, deri kuruluğu^f, prurit^g, tırnak bozukluğu^h, saç dökülmesi

Yaygın: Deride ekfoliyasyonⁱ, hipertrikoz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, asteni

Tetkikler

Çok yaygın: Transaminazlarda artış^j, kilo azalması

Klinik çalışmalarda EGFR'yi aktive eden mutasyonlarının bulunduğu KHDAK için birinci basamak tedavisinde başlangıç dozu olarak günlük 45 mg VİZİMPRO alan toplam 255 hastayı baz alan veriler.

* Ölümcül olaylar bildirilmiştir.

^a Hipokalemi, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Kan potasyumunda azalma, Hipokalemi.

^b Konjonktivit, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Blefarit, Konjonktivit, Göz kuruluğu, Enfekte olmayan konjonktivit.

^c İnterstisyel akciğer hastalığı, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: İnterstisyel akciğer hastalığı, Pnömonit.

^d Stomatit, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Aftöz ülser, Şilit, Ağız kuruluğu, Mukozal enflamasyon, Ağız ülserasyonu, Oral ağrı, Orofarenjiyal ağrı ve Stomatit.

^e Döküntü (Döküntü ve eritematöz deri hastalıkları olarak da bahsedilir), aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Akne, Dermatit akneiform, Eritema, Eritema multiforme, Döküntü, Eritematöz döküntü, Genel döküntü, Maküler döküntü, Makülopapüler döküntü, Papüler döküntü.

^f Deri kuruluğu, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Deri kuruluğu, Kseroz.

^g Prurit, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Prurit, Pruritik döküntü.

^h Tırnak bozukluğu, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Ete doğru büyüyen tırnak, Tırnak yatağı kanaması, Tırnak yatağı enflamasyonu, Tırnakta renk değişikliği, Tırnak bozukluğu, Tırnak enfeksiyonu, Tırnak toksisitesi, Onikoklasiz, Onikoliz, Onikomadez, Paroniki.

- ⁱ Deride eksfoliyasyon (Eksfoliyatif deri hastalıkları olarak da bahsedilir), aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Eksfoliyatif döküntü, Deride eksfoliyasyon.
- ^j Transaminazlarda artış, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Alanin aminotransferazda artış, Aspartat aminotransferazda artış, Transaminazlarda artış.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

ARCHER 1050 Çalışmasında yer alan hastaların en az %10'unda görülen çok yaygın advers reaksiyonlar Tablo 3'te National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri- NCI-CTC) Derecesine göre özetlenmiştir.

Tablo 3. ARCHER 1050 Faz 3 Çalışmasındaki çok yaygın advers etkiler (N=451)						
	Dakomitinib (N=227)			Gefitinib (N=224)		
Advers Reaksiyonlar^a	Tüm Dereceler %	Derece 3 %	Derece 4 %	Tüm Dereceler %	Derece 3 %	Derece 4 %
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						
İştah azalması	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipokalemi ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
Göz hastalıkları						
Konjonktivit ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
Gastrointestinal hastalıklar						
İshal ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatit ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Mide bulantısı	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
Deri ve deri altı doku hastalıkları						
Döküntü ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Deri kuruluğu ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prürit ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Tırnak bozukluğu ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Saç dökülmesi	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						
Asteni	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
Tetkikler						
Transaminazlarda artış ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Kilo azalması	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Dakomitinib kolunda yalnızca $\geq$ %10 sıklığındaki advers reaksiyonlar dahil edilmiştir.

^b Hipokalemi, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Kan potasyumunda azalma, Hipokalemi.

^c Konjonktivit, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Blefarit, Konjonktivit, Göz kuruluğu, Enfekte olmayan konjonktivit.

^d Dakomitinib kolunda 1 ölümcül olay bildirilmiştir.

- ^e Stomatit, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Aftöz ülser, Şilit, Ağız kuruluğu, Mukozal enflamasyon, Ağız ülserasyonu, Oral ağrı, Orofarenjiyal ağrı, Stomatit.
- ^f Döküntü, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Akne, Dermatit akneiform, Eritema, Döküntü, Eritematöz döküntü, Genel döküntü, Maküler döküntü, Makülopapüler döküntü, Papüler döküntü.
- ^g Deri kuruluğu, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Deri kuruluğu, Kseroz.
- ^h Prürit, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Prürit, Prüritik döküntü.
- ⁱ Tırnak bozukluğu, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Ete doğru büyüyen tırnak, Tırnaktaki renk değişikliği, Tırnak bozukluğu, Tırnak enfeksiyonu, Tırnak toksisitesi, Onikoklasiz, Onikoliz, Onikomadez, Paroniki.
- ^j Transaminazlarda artış, aşağıdaki tercih edilen terimleri içermektedir: Alanin aminotransferazda artış, Aspartat aminotransferazda artış, Transaminazlarda artış.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)/Pnömonit

VİZİMPRO kullanan hastaların %2,7'sinde İAH/pnömonit advers reaksiyonları ve ölümcül bir olay (%0,4) da dahil olmak üzere %0,8'inde Derece ≥ 3 İAH/pnömonit advers reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Dakomitinib kullanan hastalarda herhangi bir derecedeki ilk İAH/pnömonit epizoduna kadar geçen medyan süre 16 hafta ve en kötü İAH/pnömonit epizoduna kadar geçen medyan süre 16 hafta olmuştur. Herhangi bir derecedeki ve Derece ≥ 3 İAH/pnömonitin medyan süresi sırasıyla 13 hafta ve 1,5 hafta olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

İshal

İshal, VİZİMPRO kullanan hastalarda en sık bildirilen (%88,6) advers reaksiyon olup Derece ≥ 3 ishal advers reaksiyonları hastaların %9,4'ünde bildirilmiştir. Klinik bir çalışmada, bir hastada (%0,4) ölümcül sonuçlar ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Dakomitinib kullanan hastalarda herhangi bir derecedeki ilk ishal epizoduna kadar geçen medyan süre 1 hafta ve en kötü ishal epizoduna kadar geçen medyan süre 2 hafta olmuştur. Herhangi bir derecedeki ve Derece ≥ 3 ishalin medyan süresi sırasıyla 20 hafta ve 1 hafta olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Deri ile ilgili advers reaksiyonlar

VİZİMPRO kullanan hastalarda döküntü, eritematöz ve ekfoliyatif deri hastalığı advers reaksiyonları sırasıyla %79,2 ve %5,5 oranında bildirilmiştir. Deri ile ilgili advers reaksiyonların şiddeti Derece 1 ile 3 arasında olmuştur. En sık (%25,5) bildirilen Derece 3 advers reaksiyonlar, Derece 3 döküntü ve eritematöz deri hastalığı advers reaksiyonları olmuştur. Hastaların %0,8'inde Derece 3 ekfoliyatif deri hastalıkları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Dakomitinib kullanan hastalarda herhangi bir derecedeki ilk döküntü ve eritematöz deri hastalıkları epizoduna kadar geçen medyan süre 2 hafta ve en kötü döküntü ve eritematöz deri hastalıkları epizoduna kadar geçen medyan süre 7 hafta olmuştur. Herhangi bir derecedeki ve Derece ≥ 3 döküntü ve eritematöz deri hastalıklarının medyan süresi sırasıyla 53 hafta ve 2 hafta olmuştur. Herhangi bir derecedeki ilk ekfoliyatif deri hastalıkları epizoduna kadar geçen medyan süre 6 hafta ve en kötü ekfoliyatif deri hastalıkları epizoduna kadar geçen medyan süre 6 hafta olmuştur. Herhangi bir derecedeki ve Derece ≥ 3 ekfoliyatif deri hastalıklarının medyan süresi sırasıyla 10 hafta ve 2 hafta olmuştur.

Transaminazlarda artış

VİZİMPRO kullanan hastaların %22,0'ında transaminazlarda artış (alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, transaminazlarda artış) bildirilmiştir ve bu olayların şiddeti çoğunlukla Derece 1 (%18,4) olmak üzere Derece 1 ile 3 arasında değişmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Dakomitinib kullanan hastalarda herhangi bir derecedeki ilk transaminaz artışı epizoduna kadar geçen medyan süre yaklaşık 12 hafta ve en kötü transaminaz artışı epizoduna kadar geçen medyan süre 12 hafta olmuştur. Herhangi bir derecedeki ve Derece ≥ 3 transaminaz artışının medyan süresi sırasıyla 11 hafta ve 1 hafta olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Günde bir kez 45 mg'den yüksek dozlarda gözlemlenen advers reaksiyonlar çoğunlukla gastrointestinal, dermatolojik ve konstitüsyonel (ör. yorgunluk, kırıklık ve kilo kaybı) reaksiyonlar olmuştur.

Dakomitinib için bilinen antidot yoktur. Dakomitinib doz aşımı tedavisi, semptomatik tedaviden ve genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-neoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01EB07

Etki mekanizması:

Dakomitinib bir “pan-human” epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER) (EGFR/HER1, HER2 ve HER4) inhibitörüdür ve ekson 19'daki delesyonlar veya ekson 21'deki L858R substitüsyonu ile mutasyona uğramış EGFR'ye karşı etki gösterir. Dakomitinib selektif ve geri dönüşümsüz olarak kendi HER familyası hedeflerine bağlanır ve bu sayede uzun süreli inhibisyon sağlar.

Klinik etkililik

EGFR'yi aktive eden mutasyonlarının bulunduğu KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde VİZİMPRO (ARCHER 1050)

VİZİMPRO'nun etkililiği ve güvenliliği, dakomitinibin gefitinibe üstünlüğünü göstermeyi amaçlayan ve lokal olarak ilerlemiş, tedavi edici cerrahi veya radyoterapi için müsait olmayan veya metastatik EGFR'yi aktive eden mutasyonları barındıran KHDAK hastaları ile gerçekleştirilen bir Faz 3 çalışmasında (ARCHER 1050) değerlendirilmiştir. Çok merkezli, çok

uluslu, randomize, açık etiketli Faz 3 çalışmasında toplam 452 hasta 1:1 oranında dakomitinib veya gefitinib kollarına randomize edilmiştir.

Tedavi oral yoldan ve sürekli günlük olarak (hangisi önce gerçekleşiyse) hastalık progresyonu, yeni anti-kanser tedavisinin uygulanması tolere edilemeyen ilaç toksisitesi, rızanın geri çekilmesi, ölüm veya protokol uyumluluğuna bağlı olarak araştırmacı kararına göre sonlandırma gerçekleşene kadar devam etmiştir. Randomizasyondaki tabakalandırma faktörleri ırk (hasta tarafından belirtildiği gibi Japon vs. Çinli ve diğer Doğu Asyalı vs. Doğu Asyalı Olmayan) ve EGFR mutasyon durumu (ekson 19 delesyonu vs. ekson 21'de L858R mutasyonu) olmuştur. EGFR mutasyon durumu, standardize edilmiş ve ticari olarak piyasada mevcut olan bir test kiti ile belirlenmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, körlenmiş Independent Radiology Central (Bağımsız Radyoloji Merkezi- IRC) incelemesi ile belirlenen progresyonsuz sağkalım (PS) olmuştur. Temel ikincil sonlanım noktaları arasında objektif yanıt oranı (OYO), yanıt süresi (YS) ve genel sağkalım (GS) yer almıştır.

Genel çalışma popülasyonunun demografik karakteristikleri şu şekilde olmuştur: %60 kadın, kayıt sırasındaki medyan yaş 62, %10,8'i 75 yaş üzeri. Yüzde otuzluk bölümün başlangıçtaki Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu- ECOG) performans durumu (PD) 0 iken %70'lik bölümün ise 1 olmuştur; %59'luk bölümün ekson 19 delesyonu mevcut iken %41'lik bölümün ekson 21'de L858R mutasyonu mevcuttur. Irk dağılımı %23 Beyaz, %77 Asyalı ve <%1 Siyah şeklinde olmuştur. Beyin metastazı veya leptomeningeal hastalığı ya da ECOG PD'si ≥ 2 olan hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur.

Dakomitinib koluna randomize edilen hastalarda, gefitinib koluna randomize edilen hastalara kıyasla, IRC ile belirlenen PS durumunda istatistiksel olarak önemli bir gelişme olduğu gösterilmiştir (bkz. Tablo 4 ve Şekil 1). Temel karakteristikleri baz alan IRC incelemesine göre PS alt grup analizleri, PS'nin birinci analizinden elde edilenler ile tutarlı olmuştur. Özellikle, Asyalı ve Asyalı olmayan hastalarda IRC incelemesine göre PS durumu için risk oranı (RO) sırasıyla 0,509 (%95 GA: 0,391; 0, 662) ve 0,889 (%95 GA: 0,568; 1,391) olmuştur. Asyalı hastalarda medyan PS durumu dakomitinib kolu için 16,5 ay ve gefitinib kolu için 9,3 ay olmuştur. Asyalı olmayan hastalarda medyan PS durumu dakomitinib kolu için 9,3 ay ve gefitinib kolu için 9,2 ay olmuştur.

Olayların %48,7'sinin meydana geldiği nihai analizden (veri kapanış tarihi 17 Şubat 2017) elde edilen GS sonuçları 0,760'lık bir RO (%95 GA: 0,582; 0,993) ve medyan GS'de 7,3 aylık bir kazanım göstermiştir (sırasıyla dakomitinib ve gefitinib kollarında medyan GS: 34,1 ay [%95 GA: 29,5; 37,7] ve 26,8 ay [%95 GA: 23,7; 32,1]). Bununla beraber, istatistiksel anlamlılığa ulaşılmadığı için analiz OYO testi ile beraber hiyerarşik test yaklaşımına uygun olarak durdurulmuştur. Bu nedenle, GS gelişiminin istatistiksel anlamlılığı usulen değerlendirilemez.

Tablo 4. EGFR'yi aktive eden mutasyonları olan önceden tedavi edilmemiş KHDAK hastalarında ARCHER 1050 etkililik sonuçları – TA popülasyonu*

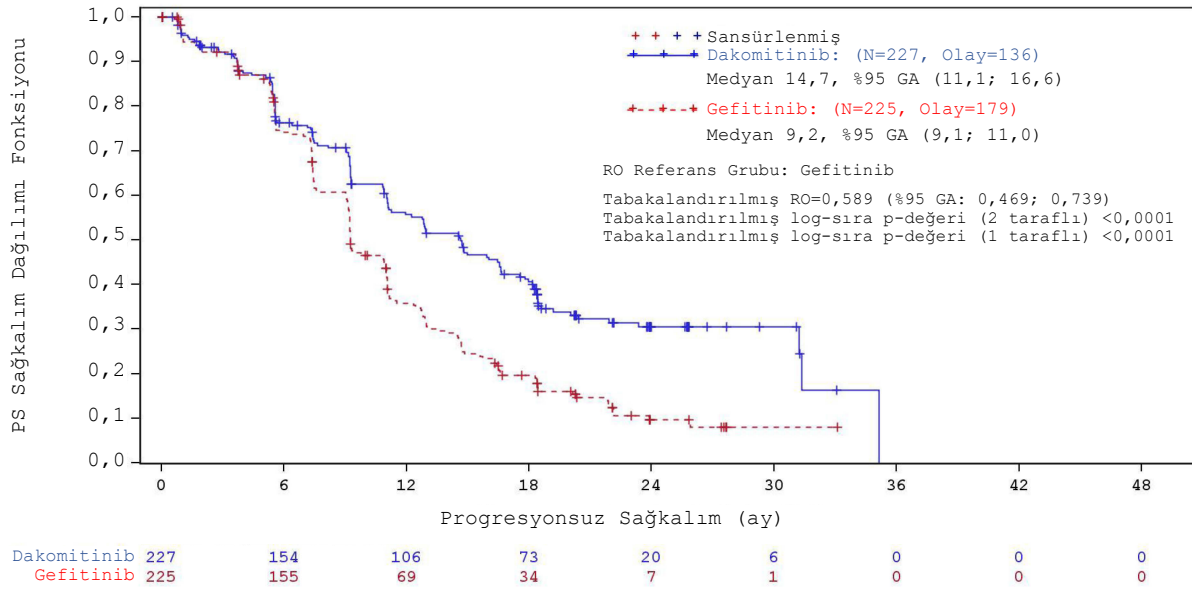
	Dakomitinib N=227	Gefitinib N=225
Progresyonsuz Sağkalım (IRC'ye göre)		
Olay yaşayan hasta sayısı, n (%)	136 (%59,9)	179 (%79,6)
Ay cinsinden medyan PS (%95 GA)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
RO (%95 GA) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
2 taraflı p değeri ^b	<0,0001	
Objektif Yanıt Oranı (IRC'ye göre)		
Objektif Yanıt Oranı % (%95 GA)	%74,9 (68,7; 80,4)	%71,6 (65,2; 77,4)
2 taraflı p değeri ^c	0,3883	
Yanıt Verenler arasında Yanıt Süresi (IRC'ye göre)		
IRC incelemesine göre yanıt verenlerin sayısı, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Ay cinsinden medyan YS (%95 GA)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
RO (%95 GA) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
2 taraflı p değeri ^b	<0,0001	

*29 Temmuz 2016 veri kapanış tarihini baz alan veriler.

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; EGFR=epidermal büyüme faktörü reseptörü; RO=risk oranı; IRC=independent radiologic central (bağımsız radyoloji merkezi); TA=Tedavi amaçlı; İWYS=interaktif web yanıt sistemi; N/n=toplam sayı; KHDAK=küçük hücreli dışı akciğer kanseri; PS=progresyonsuz sağkalım; YS=Yanıt Süresi.

- Tabakalandırılmış Cox Regresyonu kullanılarak. Randomizasyonda İWYS uyarınca tabakalandırma faktörleri: Irk (Japon vs. Çinli ve diğer Doğu Asyalı vs. Doğu Asyalı olmayan) ve EGFR mutasyon durumu (ekson 19 delesyonu vs. ekson 21'de L858R mutasyonu).
- Tabakalandırılmış log-sıra testine göre. Randomizasyonda İWYS uyarınca tabakalandırma faktörleri: Irk (Japon vs. Çinli ve diğer Doğu Asyalı vs. Doğu Asyalı olmayan) ve EGFR mutasyon durumu (ekson 19 delesyonu vs. ekson 21'de L858R mutasyonu).
- Tabakalandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testine göre. Randomizasyonda İWYS uyarınca tabakalandırma faktörleri: Irk (Japon vs. Çinli ve diğer Doğu Asyalı vs. Doğu Asyalı olmayan) ve EGFR mutasyon durumu (ekson 19 delesyonu vs. ekson 21'de L858R mutasyonu).

Şekil 1. ARCHER 1050- IRC incelemesine göre PS için Kaplan-Meier eğrisi- TA popülasyonu



Kısaltmalar: GA=güven aralığı; RO=risk oranı; IRC=independent radiologic central (bağımsız radyoloji merkezi); TA=Tedavi-Amaçlı-; N=toplam sayı; PS=progresyonsuz sağkalım.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Dairesi, KHDAK endikasyonu için dakomitinib ile yapılan çalışmaların pediyatrik popülasyondaki tüm alt küme sonuçlarını ibraz etme yükümlülüğünü geri çekmiştir (pediyatrik kullanım bilgileri için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

45 mg'lık tek doz dakomitinib tabletlerinin uygulanmasını takiben dakomitinibin ortalama oral biyoyararlanımı intravenöz uygulamaya kıyasla %80'dir (aralık: %65 ila %100), C_{maks} değerine oral dozdan 5 ila 6 saat sonra ulaşılır. Günlük 45 mg'lık dozu takiben kararlı duruma 14 gün içinde ulaşılmıştır. Yiyecekler, biyoyararlanımı klinik açıdan anlamlı kapsamda değiştirmemektedir. Dakomitinib, P-gp ve BCRP membran taşıyıcı proteinlerinin bir substratıdır. Bununla beraber, %80'lik biyoyararlanım göz önünde bulundurulduğunda bu membran taşıyıcı proteinlerin dakomitinib emilimi üzerinde bir etkide bulunması muhtemel görünmemektedir.

Dağılım

İntravenöz uygulamayı takiben dakomitinib, 27 l/kg'lık bir ortalama kararlı durum hacmi ile (70 kg'lık hasta) [değişim katsayısı (%DK): %18] vücut boyunca geniş ölçüde dağılır. Plazmada, dakomitinib albümine ve α_1 -asit glikoproteine bağlanır ve sağlıklı gönüllülerde bağlanmayan kısım *in vitro* ve *ex vivo* olarak yaklaşık %2'dir.

Biyotransformasyon

İnsanlarda, dakomitinib majör metabolik yolak olarak oksidasyon ve glutatyon konjugasyon geçirir. 45-mg'lık tek bir [¹⁴C] dakomitinib dozunun oral yoldan uygulanmasını takiben, dolaşımdaki en yoğun metabolit O-desmetil dakomitinib olmuştur. Bu metabolit, *in vitro* biyokimyasal testlerdeki dakomitinib aktivitesine benzer bir *in vitro* farmakolojik aktivite sergilemiştir. Dakomitinib, O-desmetil dakomitinib, dakomitinibin bir sistein konjugatı ve dakomitinibin bir mono-oksiyene metaboliti ilaçla ilişkili olarak gaitadaki majör bileşenler olmuştur. *İn vitro* çalışmalar, O-desmetil dakomitinib oluşumunda rol oynayan ana CYP izoenziminin CYP2D6 olduğunu ve CYP3A4'ün diğer minör oksitadif metabolitlerin oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir. O-desmetil dakomitinib büyük oranda CYP2D6 ve daha küçük bir oranda CYP2C9 tarafından oluşturulur ve insan plazmasındaki radyoaktivitenin %16'sından sorumludur. CYP2D6'nın inhibisyonu metabolit maruziyetinde yaklaşık %90'lık bir düşüşe ve dakomitinib maruziyetinde yaklaşık %37'lik bir artışa karşılık gelmiştir.

İlaçlar arası etkileşim hakkında diğer bilgiler

Dakomitinibin ve O-desmetil dakomitinibin CYP enzimleri üzerindeki etkisi

İn vitro olarak, dakomitinibin ve metaboliti olan O-desmetil dakomitinibin klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP3A4/5 aktivitelerini inhibe etme potansiyeli düşüktür. *İn vitro* olarak, dakomitinibin klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indükleme potansiyeli düşüktür.

Dakomitinibin ilaç taşıyıcılar üzerindeki etkisi

İn vitro olarak, dakomitinibin P-gp ilaç taşıyıcılarının (sistemik), (OAT)1 ve OAT3 organik anyon taşıyıcılarının, OCT2'nin, (OATP)1B1 ve OATP1B3 organik anyon taşıyıcı polipeptidlerin aktivitesini inhibe etme potansiyeli düşüktür ancak klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda P-gp'nin (GI sistemindeki), BCRP'nin (sistemik ve GI sistemindeki) ve OCT1'in aktivitesini inhibe edebilir.

Dakomitinibin UGT Enzimleri üzerindeki etkisi

İn vitro olarak, dakomitinibin üridin-difosfat glukronosilat transferaz (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ve UGT2B15'i inhibe etme potansiyeli düşüktür.

Eliminasyon

Dakomitinibin plazma yarı ömrü 54 ile 80 saat arasındadır. Dakomitinib, bireyler arası %32'lik (%DK) değişkenlikle 20 l/saatlik bir klirens sergilemiştir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş tek bir oral [¹⁴C] dakomitinib dozunun verildiği 6 sağlıklı erkek gönüllüde, uygulanan toplam radyoaktivitenin %82'lik bir medyanı 552 saat içerisinde geri alınmıştır; ana atılım yolu gaita (dozun %79'u) olurken dozun %3'ü idrar ile geri alınmış ve uygulanan dozun %1'i değişmemiş dakomitinib olarak alınmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Kanser hastalarında gerçekleştirilen dakomitinib çalışmalarında günde tek doz oral olarak verilen 2 mg ila 60 mg'lık VİZİMPRO doz aralığı boyunca (önerilen dozun 0.04 ila 1.3 katı), kararlı durumda maksimum dakomitinib plazma konsantrasyonu (Cmaks) ve EAA orantısal olarak artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaş, ırk, cinsiyet, vücut ağırlığı

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre hasta yaşı, ırkı (Asyalı ve Asyalı olmayan), cinsiyeti ve vücut ağırlığı, dakomitinin öngörülen kararlı durum maruziyeti üzerinde klinik açıdan ilgili bir etkiye bulunmamaktadır. Bu analize dahil olan hastaların yaklaşık %90'ı Asyalı veya Beyazdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğine özel olarak yapılan bir çalışmada, dakomitinin maruziyeti (EAA_{sonsuz} ve C_{maks}) oral yoldan uygulanan 30 mg'lık tek bir VİZİMPRO dozunu takiben normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülere (N=8) kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh sınıf A; N=8) değişmemiş ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh sınıf B; N=9) sırasıyla %15 ve %20 düşüş göstermiştir. İkinci bir dedike karaciğer yetmezliği çalışmasında; tek oral 30 mg VİZİMPRO dozunu takiben normal karaciğer fonksiyonu olanlarla (N=8) karşılaştırıldığında şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C; N=8) olanlarda dakomitinin maruziyeti EAA_{inf} için değişmemiş ve C_{maks} için %31 artmıştır. Buna ek olarak, National Cancer Institute (Ulusal Kanser Enstitüsü - NCI) kriterleri ile tanımlandığı şekliyle [total bilirubin $\leq$ Üst Normal Sınır (ÜNS) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) $>$ ÜNS veya total bilirubin $>$ 1,0 ila $1,5 \times$ ÜNS ve her türlü AST; N=158] hafif karaciğer yetmezliği olan 158 hastayı da içeren toplam 1381 hastadan alınan veriler ile gerçekleştirilen bir popülasyon farmakokinetik analizine göre hafif karaciğer yetmezliğinin dakomitinin farmakokinetikleri üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır. Orta dereceli yetmezlik grubundaki [total bilirubin $>$ 1,5 ila $3 \times$ ÜNS ve her türlü AST; N=5] az sayıdaki hastaya dayanarak, dakomitinin farmakokinetiklerinde değişikliğe yönelik bir kanıt mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, hafif ($60 \text{ ml/dk.} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/dk.}$; N=590) ve orta ($30 \text{ ml/dk.} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/dk.}$; N=218) böbrek yetmezliği, normal böbrek fonksiyonu ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/dk.}$; N=567) olan hastalara kıyasla dakomitinin farmakokinetiklerini değiştirmemiştir. Şiddetli ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/dk.}$) (N=4) böbrek yetmezliği olan hastalar için sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. Hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalardaki farmakokinetikler çalışılmamıştır.

Maruziyet yanıt ilişkileri

Çalışılan maruziyet aralığında dakomitinin maruziyeti ile etkililik arasında açık bir ilişki karakterize edilememiştir. Derece ≥ 3 döküntü/dermatit akneiform, diğer deri toksisiteleri, ishal ve Derece ≥ 1 stomatit için anlamlı maruziyet-güvenlilik ilişkisi tanımlanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi

Sıçanlarda 6 aya ve köpeklerde 9 aya kadar yapılan oral tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, birincil toksisiteler deride/saçta (sıçanlarda ve köpeklerde dermal değişiklikler, sıçanlarda kıl foliküllerinde atrofi/displazi), böbrekte (sıçanlarda sıklıkla tübüler dejenerasyonun, rejenerasyonun, dilatasyonun ve/veya atrofının eşlik ettiği papiller nekroz ve üriner markörlerde böbrek hasarını ifade eden değişiklikler; köpeklerde böbrek disfonksiyonuna işaret eden değişiklikler olmaksızın pelvik epitelium erozyonu veya

ülserasyonu ve ilişkili enflamasyon), gözde (sıçanlarda ve köpeklerde kornea epitel atrofisi; köpeklerde kızarmış/şişmiş konjonktiva ile beraber kornea ülserleri/erozyonları, göz kısmada artış, kısmen kapanan gözler, lakrimasyon ve/veya oküler akıntı) ve sindirim sisteminde (sıçanlarda ve köpeklerde enteropati; köpeklerde kızarıklık mukoz membranla beraber ağızda erozyon/ülser) saptanmış ve sıçanlarda diğer organların epitel hücre atrofisi saptanmıştır. Buna ek olarak, yalnızca sıçanlarda olmak üzere transaminaz artışı ile beraber hepatoselüler nekroz ve hepatoselüler boşluk oluşumu gözlemlenmiştir. Kıl folikülleri ve böbrekteki değişiklikler haricinde bu etkiler geri dönüşlüdür. Tüm etkiler, insanlarda önerilen günlük 45 mg'lik tek dozun altındaki sistemik maruziyet düzeyinde gerçekleşmiştir.

Genotoksisite

Dakomitinib bir dizi genetik toksikoloji tahlili kullanılarak test edilmiştir. Dakomitinib erkek ve dişi sıçanlarda, bakteriyel ters mutasyon (Ames) tahlilinde mutajenik etki ve *in vivo* kemik iliği mikro çekirdek tahlilinde klastojenik veya anöjenik etki sergilememiştir. Dakomitinib, sitotoksik konsantrasyonlarda, *in vitro* insan lenfosit kromozom sapmaları tahlilinde klastojenik etki sergilemiştir. Dakomitinib, bakteriyel ters mutasyon tahlilindeki negatif yanıt ile kanıtlandığı gibi DNA'ya karşı doğrudan reaktif değildir ve önerilen insan dozundaki bağlanmamış EAA veya C_{maks} düzeyinin yaklaşık 60-70 katına kadar olan konsantrasyonlarda yapılan bir kemik iliği mikro çekirdek tahlilinde kromozom hasarını indüklememiştir. Sonuç olarak, dakomitinibin klinik açıdan ilgili maruziyet konsantrasyonlarında genotoksik olması beklenmemektedir.

Karsinojenisite

Dakomitinib ile karsinojenisite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Fertilitede azalma

Dakomitinib ile fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir. Dakomitinib ile yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, önerilen insan dozundaki bağlanmamış EAA düzeyinin yaklaşık 0,3 katı verilen dişi sıçanlarda (6 ay boyunca) üreme organları üzerinde etkiler gözlemlenmiş ve bu etkiler serviks ve vajinada geri dönüşlü epitel atrofi ile sınırlı kalmıştır. 6 ay boyunca ≤ 2 mg/kg/gün (önerilen insan dozundaki bağlanmamış EAA düzeyinin yaklaşık 1,1 katı) verilen erkek sıçanlarda veya 9 ay boyunca ≤ 1 mg/kg/gün (önerilen insan dozundaki bağlanmamış EAA düzeyinin yaklaşık 0,3 katı) verilen köpeklerde üreme organlarında bir etki gözlemlenmemiştir.

Gelişimsel toksisite

Sıçanlar ve tavşanlarla yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, organojenez dönemi sırasında gebe hayvanlara önerilen insan dozundaki bağlanmamış EAA düzeyinin sırasıyla 2,4 katına ve 0,3 katına kadar olan oral dozlar verilmiştir. Maternal kilo alımı ve besin alımı gebe sıçanlarda ve tavşanlarda daha düşük olmuştur. Sıçanlarda maternal toksik doz fetal toksik olmuş ve fetal vücut ağırlığında düşüşe ve daha yüksek oranda osifiye olmamış metatarsal vakasına neden olmuştur.

Fototoksosite

Pigmentlenmiş sıçanlarla yapılan bir fototoksosite çalışması herhangi bir fototoksosite potansiyeli göstermemiştir.

Çevresel risk değerlendirmesi

Çevresel risk değerlendirmesi çalışmaları, dakomitinin çevre açısından oldukça kalıcı, biyoakümülatif ve toksik olma potansiyeli olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Film kaplama

Opadry II Mavi 85F30716 içeriği olarak:

Polivinil alkol – kısmen hidrolizlenmiş (E1203)

Talk (E553b)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol (E1521)

İndigo Karmin Alüminyum Lake (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 film kaplı tablet içeren alüminyum/alüminyum blister. Her paket 30 film kaplı tablet içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Dakomitinin oldukça kalıcı, biyoakümülatif ve toksik bir madde olma potansiyeli vardır (bkz. bölüm 5.3).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy/İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Faks.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2021/377

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ün YENİLENME TARİHİ