

Vizimpro

M R F

Pfizer

Filmdragerad tablett 15 mg

(Blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett, diameter 6,35 mm, med "Pfizer"präglat på ena sidan och "DCB15" på andra sidan.)

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Dakomitinib

ATC-kod:

L01EB07

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Vizimpro filmdragerad tablett 15 mg, 30 mg och 45 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2023.

Indikationer

Vizimpro, som monoterapi, är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptoraktiverande (EGFR-aktiverande) mutationer.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling med Vizimpro ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

EGFR-mutationsstatus ska fastställas innan behandling med dakomitinib sätts in (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Rekommenderad dos Vizimpro är 45 mg peroralt en gång dagligen fram till sjukdomsprogression eller ej acceptabel toxicitet.

Patienterna ska uppmanas att ta dosen vid ungefär samma tid varje dag. Om patienten kräks eller missar en dos ska ingen extra dos tas. Nästa ordinerade dos ska tas vid vanlig tid nästa dag.

Dosjusteringar

Dosjusteringar kan behövas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Om dosminskning är nödvändig ska Vizimpro-dosen minskas enligt beskrivning i tabell 1. Riktlinjer för dosjustering och hantering av specifika biverkningar finns i tabell 2 (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar av Vizimpro

Dosnivå	Dos (en gång dagligen)
Rekommenderad startdos	45 mg
Första dosminskningen	30 mg
Andra dosminskningen	15 mg

Tabell 2. Dosjusteringar och hantering av biverkningar av Vizimpro

Biverkning	Dosjustering
Interstitiell lungsjukdom (ILD/pneumonit)	• Gör uppehåll med dakomitinib under utredning av ILD/pneumonit-diagnos. • Sätt ut dakomitinib permanent om ILD/pneumonit konstateras.
Diarré	• Vid diarré av grad 1 behövs ingen dosjustering. Sätt in behandling med läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) vid första diarrétillfället. Uppmana patienten att dricka tillräckligt med vätska under diarrén. • Vid diarré av grad 2 som inte förbättrats till grad ≤ 1 inom

Biverkning	Dosjustering
	24 timmar trots användning av läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) och ett adekvat vätskeintag, gör uppehåll med dakomitinib. Efter återhämtning till grad ≤ 1, återuppta dakomitinib med samma dos eller överväg att sänka dosen 1 steg. ● Vid diarré av grad ≥ 3, gör uppehåll med dakomitinib. Behandla med läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid), samt adekvat peroralt vätskeintag eller intravenösa vätskor eller elektrolyter efter behov. Efter återhämtning till grad ≤ 1, återuppta dakomitinib med närmast lägre dos.
Hudrelaterade biverkningar	● Vid hudutslag eller erytematösa hudförändringar av grad 1 behövs ingen dosjustering.

Biverkning	Dosjustering
	Sätt in behandling (t.ex. anti biotika, topikala steroider och mjukgörande produkter). ● Vid exfoliativa hudförändringar av grad 1 behövs ingen dosjustering. Sätt in behandling (t.ex. orala antibiotika och topikala steroider). ● Vid hudutslag, erytematösa eller exfoliativa hudförändringar av grad 2 behövs ingen dosjustering. Sätt in behandling eller ge ytterligare behandling (t.ex. orala antibiotika och topikala steroider). ● Om hudutslag, erytematösa eller exfoliativa hudförändringar av grad 2 kvarstår trots 72 timmars behandling, gör uppehåll med dakomitinib. Efter återhämtning till grad ≤ 1, återuppta dakomitinib med samma dos eller överväg att sänka dosen ett steg. ● Vid hudutslag, erytematösa eller exfoliativa hudförändringar av grad ≥ 3,

Biverkning	Dosjustering
	gör uppehåll med dakomitinib. Sätt in eller fortsätt behandling och/eller ge ytterligare behandling (t.ex. orala eller intravenösa bredspektrumantibiotika och topikala steroider). Efter återhämtning till grad ≤ 1, återuppta dakomitinib med närmast lägre dos.
Övriga	• Vid toxicitet av grad 1 eller 2 behövs ingen dosjustering. • Vid toxicitet av grad ≥ 3 görs uppehåll med dakomitinib tills symtomen gått tillbaka till grad ≤ 2. Efter återhämtning, återuppta dakomitinib med närmast lägre dos.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av startdosen behövs när Vizimpro ges till patienter med lindrig (Child-Pugh klass A) eller måttlig (Child-Pugh klass B)

leverfunktionsnedsättning. Startdosen av Vizimpro ska justeras till 30 mg en gång dagligen för patienter med grav (Child-Pugh klass C) leverfunktionsnedsättning. Dosen kan ökas till 45 mg en gång dagligen beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet efter minst 4 veckors behandling (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av startdosen behövs när Vizimpro ges till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] ≥ 30 ml/min). Data är begränsade när det gäller patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min). Data saknas för patienter som kräver hemodialys. För dessa patientpopulationer kan därför inga dosrekommendationer ges (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre population

Ingen justering av startdosen av Vizimpro krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Vizimpro för den pediatrika populationen (< 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Vizimpro är avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas med vatten och kan tas med eller utan mat.

Varningar och försiktighet

Analys av EGFR-mutationsstatus

För analys av patientens EGFR-mutationsstatus är det viktigt att välja en väl validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

ILD/pneumonit, som kan vara dödlig, har rapporterats hos patienter som fått Vizimpro (se avsnitt Biverkningar).

Patienter med ILD i anamnesen har inte studerats.

En noggrann utredning av alla patienter med akut debut av eller oförklarligt försämrade lungsymtom (t.ex. dyspné, hosta, feber) ska utföras för att utesluta ILD/pneumonit. Behandlingen med dakomitinib ska avbrytas tills symtomen har utretts. Om ILD/pneumonit fastställs ska dakomitinib sättas ut permanent och lämplig behandling inledas efter behov (se avsnitt Dosering).

Diarré

Diarré, även allvarlig diarré, har rapporterats som en mycket vanlig biverkning under behandling med Vizimpro (se avsnitt Biverkningar). Diarré kan leda till uttorkning med eller utan nedsatt njurfunktion, vilket utan adekvat behandling kan få dödlig utgång.

Proaktiva åtgärder mot diarré ska inledas vid första tecknet på diarré, särskilt under de två första veckorna med dakomitinib, bestående av adekvat vätskeintag och läkemedel mot diarré tills patienten varit fri från diarré i 12 timmar. Läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) ska användas och vid behov ökas till högsta rekommenderade godkända dos. Det kan bli nödvändigt att avbryta behandlingen med dakomitinib och/eller minska dosen.

Patienterna ska dricka ordentligt och patienter som blir uttorkade kan behöva intravenös tillförsel av vätska och elektrolyter (se avsnitt Dosering).

Hudrelaterade biverkningar

Hudutslag, erytem och exfoliativa hudförändringar har rapporterats hos patienter som behandlas med Vizimpro (se avsnitt Biverkningar).

För att förhindra torr hud, sätt in behandling med återfuktande produkter. Vid hudutslag ska behandling med topikala antibiotika, mjukgörande produkter och topikala steroider sättas in. Inled behandling med orala antibiotika och topikala steroider till patienter som får exfoliativa hudförändringar. Överväg att lägga till orala eller intravenösa bredspektrumantibiotika om något av dessa tillstånd förvärras till grad 2 eller allvarligare. Hudutslag, erytematösa och exfoliativa hudförändringar kan uppträda eller förvärras på områden som exponeras för sol. Rekommendera patienterna att använda skyddande klädsel och solskyddspreparat före solexponering. Det kan bli nödvändigt att avbryta behandlingen med dakomitinib och/eller minska dosen (se avsnitt Dosering).

Hepatotoxicitet och förhöjda transaminaser

Förhöjda transaminaser (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda transaminaser) har rapporterats under behandling med Vizimpro (se avsnitt Biverkningar). Bland NSCLC-patienter som behandlats med dakomitinib 45 mg dagligen har det kommit enstaka rapporter om hepatotoxicitet hos 4 (1,6 %)

patienter. Under hela dakomitinibprogrammet avled en patient av leversvikt. Därför rekommenderas regelbundna kontroller av levervärdena. För patienter som får kraftigt förhöjda transaminaser medan de tar dakomitinib ska behandlingen avbrytas (se avsnitt Dosering).

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 (CYP)2D6

Vizimpro kan öka plasmanivåer (eller minska plasmanivåer av aktiva metaboliter) av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2D6. Samtidig användning av läkemedel som främst metaboliseras av CYP2D6 ska undvikas om inte användningen anses nödvändig (se avsnitt Interaktioner).

Andra former av interaktioner

Samtidig användning av protonpumpshämmare (PPI) och dakomitinib ska undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Samtidig administrering av dakomitinib och medel som höjer gastriskt pH

Dakomitinibs löslighet i vatten är pH-beroende. Lågt (surt) pH leder till högre löslighet. Data från en studie på 24 friska försökspersoner visade att samtidig administrering av en engångsdos om 45 mg dakomitinib och protonpumpshämmaren rabeprazol 40 mg en gång dagligen i 7 dagar, minskade $C_{\max}$, AUC_{0-96h} (area under kurvan koncentration-tid från 0 till 96 timmar) och AUC_{inf} (AUC från 0 till oändlighet) (n=14) för dakomitinib med cirka 51 %, 39 % och 29 %, jämfört med vid administrering av enbart en engångsdos om 45 mg dakomitinib. PPI ska undvikas medan patienten behandlas med dakomitinib (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Baserat på data från observationer av 8 patienter från studie A7471001 hade administrering av lokala antacida ingen uppenbar effekt på $C_{\max}$ och AUC_{inf} för dakomitinib. Baserat på sammanslagna patientdata hade histamin-2 (H₂)-receptorantagonister ingen uppenbar effekt på dalkoncentrationen av dakomitinib vid steady state (geometrisk medelkvot 86 % (90 % KI: 73; 101). Lokala antacida och H₂-receptorantagonister kan användas vid behov. Dakomitinib ska administreras 2 timmar före eller minst 10 timmar efter intag av H₂-receptorantagonister.

Samtidig administrering av dakomitinib och CYP2D6-substrat

Samtidig administrering av en peroral engångsdos om 45 mg dakomitinib ökade den genomsnittliga exponeringen (AUC_{last} och $C_{\max}$) för dextrometorfan, ett CYP2D6-probsubstrat, med 855 %

respektive 874 % jämfört med vid administrering av enbart dextrometorfan. Dessa resultat tyder på att dakomitinib kan öka exponeringen för andra läkemedel (eller minska exponeringen för aktiva metaboliter) som främst metaboliseras av CYP2D6. Samtidig användning av läkemedel som främst metaboliseras av CYP2D6 ska undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om samtidig användning av sådana läkemedel anses nödvändiga ska anvisningar för dosrekommendationer för respektive läkemedel vad gäller administrering samtidigt med starka CYP2D6-hämmare följas.

Effekt av dakomitinib på läkemedelstransportörer

Baserat på *in vitro* data kan dakomitinib eventuellt hämma aktiviteten hos P-glykoprotein (P-gp) (i magtarmkanalen), bröstcancerresistensprotein (BCRP) (systemiskt och i magtarmkanalen) och organisk katjontransportör (OCT)¹ vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt Farmakokinetik).

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska informeras om att graviditet ska undvikas under tiden de behandlas med Vizimpro. Fertila kvinnor som får detta läkemedel ska använda adekvata preventivmetoder under behandlingen och i minst 17 dagar (fem halveringstider) efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av dakomitinib till gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat begränsade reproduktionstoxikologiska effekter (lägre viktökning och födointag hos moderdjuret hos råtta och kanin, och lägre fostervikt och högre incidens av bristande benbildning i metatarsaler hos råtta enbart) (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på läkemedlets verkningsmekanism kan dakomitinib orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Dakomitinib ska inte användas under graviditet. Kvinnliga patienter som tar dakomitinib under graviditeten eller blir gravida medan de tar dakomitinib ska informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om dakomitinib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och eftersom exponering för dakomitinib medför en potentiell risk för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas, ska mödrar rekommenderas att inte amma medan de tar detta läkemedel.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier av dakomitinib har utförts. Icke-kliniska säkerhetsstudier visade reversibel epitelatrofi i cervix och vagina hos råtta (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Vizimpro har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som drabbas av trötthet eller får synbiverkningar medan de tar dakomitinib ska iaktta försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I det sammanslagna datasetet fastställdes mediandurationen för Vizimpro-behandling till 66,7 veckor.

De vanligaste (> 20 %) biverkningarna hos patienter som fick dakomitinib var diarré (88,6 %), hudutslag (79,2 %), stomatit (71,8 %), nagelförändringar (65,5 %), torr hud (33,3 %), minskad aptit (31,8 %), konjunktivit (24,7 %), viktnedgång (24,3 %), håravfall (23,1 %), klåda (22,4 %), förhöjda transaminaser (22,0 %) och illamående (20,4 %).

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 6,7 % av patienterna som behandlades med dakomitinib. De allvarliga biverkningar som oftast rapporterades (≥ 1 %) hos patienter som fick dakomitinib var diarré (2,0 %), interstitiell lungsjukdom (1,2 %), hudutslag (1,2 %) och minskad aptit (1,2 %).

Allvarliga biverkningar som ledde till dosminskning rapporterades hos 52,2 % av patienterna som behandlades med dakomitinib. De oftast rapporterade (> 5 %) skälen till dosminskning på grund av biverkningar hos patienter som fick dakomitinib var hudutslag (32,2 %), nagelförändringar (16,5 %) och diarré (7,5 %).

Allvarliga biverkningar som ledde till permanent behandlingsavbrott rapporterades hos 6,7 % av patienterna som behandlades med dakomitinib. De oftast rapporterade (> 0,5 %) skälen till permanent behandlingsavbrott i samband med biverkningar hos patienter som fick dakomitinib var hudutslag (2,4 %), interstitiell lungsjukdom (2,0 %) och diarré (0,8 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar av Vizimpro redovisas i tabell 3. Biverkningarna redovisas per organsystem. Inom varje organsystem redovisas biverkningarna efter frekvens med de vanligaste först, enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar rapporterade i kliniska studier av dakomitinib (N=255)		
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit Hypokalemi ^a	Dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi
Ögon	Konjunktivit ^b	Keratit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Interstitiell lungsjukdom ^{*c}
Magtarmkanalen	Diarré [*] Stomatit ^d Kräkningar Illamående	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ^e Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom Hudfissurer	Hudfjällning ⁱ Hypertrikos

Tabell 3. Biverkningar rapporterade i kliniska studier av dakomitinib (N=255)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
	Torr hud ^f Pruritus ^g Nagelförändringar ^h Alopeci	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Asteni	
Undersökningar och provtagningar	Förhöjda transaminas er ^j Viktnedgång	

Sammanslagna data för 255 patienter som fick Vizimpro 45 mg en gång dagligen som första linjens behandling av NSCLC med EGFR-aktiverande mutationer i kliniska studier.

*Fall med dödlig utgång rapporterades.

^a Hypokalemi innefattar följande rekommenderade termer: sänkt blodkalium, hypokalemi.

^b Konjunktivit omfattar följande rekommenderade termer: blefarit, konjunktivit, torra ögon, ej infektiös konjunktivit.

^c Interstitiell lungsjukdom omfattar följande rekommenderade termer: interstitiell lungsjukdom, pneumonit.

^d Stomatit omfattar följande rekommenderade termer: aftöst sår, keilit, muntorrhet, slemhinneinflammation, munsår, oral smärta, orofaryngeal smärta, stomatit.

^e Hudutslag (även kallat Hudutslag och erytematösa hudförändringar) omfattar följande rekommenderade termer: akne, akneiform dermatit, erytem, erythema multiforme, hudutslag,

Tabell 3. Biverkningar rapporterade i kliniska studier av dakomitinib (N=255)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
erytematöst hudutslag, generaliserat hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag.		
f. Torr hud omfattar följande rekommenderade termer: torr hud, xerosis cutis.		
g. Pruritus omfattar följande rekommenderade termer: pruritus, pruritiskt hudutslag.		
h. Nagelförändringar omfattar följande rekommenderade termer: nageltrång, blödning i nagelbädden, inflammation i nagelbädden, missfärgning av nageln, nagelförändring, nagelinfektion, nageltoxicitet, onychoclasia, onykolys, onykoma, paronychia.		
i. Hudfjällning (även kallat Exfoliativa hudförändringar) omfattar följande rekommenderade termer: exfoliativt hudutslag, hudfjällning.		
j. Förhöjda transaminaser omfattar följande rekommenderade termer: förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda transaminaser.		

Beskrivning av valda biverkningar

Mycket vanliga biverkningar som inträffade hos minst 10 % av patienterna i studien ARCHER 1050 sammanfattas i tabell 4 indelade efter svårighetsgrad enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC-kriterier).

Tabell 4. Mycket vanliga biverkningar i fas 3-studien ARCHER 1050 (N=451)

	Dakomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
Biverkningar^a	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Nedsatt aptit	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hypokalemi ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Ögon</i>						
Konjunktivit ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré ^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
Illamående	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Palmar-pantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0

Tabell 4. Mycket vanliga biverkningar i fas 3-studien ARCHER 1050 (N=451)

	Dakomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
Biverkning^a	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
erytrodysestesisyndrom						
Torr hudg	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
Nagelförändringar ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopeci	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Asteni	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Undersökningar och provtagningar</i>						
Förhöjda transaminaser ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Viktnedgång	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0
^a Endast biverkningar som förekom med ≥ 10 % incidens i dakomitinibarmen är inkluderade.						

Tabell 4. Mycket vanliga biverkningar i fas 3-studien ARCHER 1050 (N=451)

	Dakomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
Biverkning^a	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %

^b Hypokalemi omfattar följande rekommenderade termer: sänkt blodkalium, hypokalemi.

^c Konjunktivit omfattar följande rekommenderade termer: blefarit, konjunktivit, torra ögon, ej infektiös konjunktivit.

^d En fatal händelse rapporterades i dakomitinibarmen.

^e Stomatit omfattar följande rekommenderade termer: aftöst sår, keilit, muntorrhet, slemhinneinflammation, munsår, oral smärta, orofaryngeal smärta, stomatit.

^f Hudutslag omfattar följande rekommenderade termer: akne, akneiform dermatit, erytem, hudutslag, erytematöst hudutslag, generaliserat hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag.

^g Torr hud omfattar följande rekommenderade termer: torr hud, xerosis cutis.

^h Pruritus omfattar följande föredragna termer: pruritus, pruritiskt hudutslag.

ⁱ Nagelförändringar omfattar följande rekommenderade termer: nageltrång, missfärgning av nageln, nagelförändring, nagelinfektion, nageltoxicitet, onychoclasia, onykolys, onychomades, paronyki.

Tabell 4. Mycket vanliga biverkningar i fas 3-studien ARCHER 1050 (N=451)

	Dakomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
Biverkning^a	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
^j Förhöjda transaminaser omfattar följande rekommenderade termer: Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda transaminaser.						

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Biverkningar i form av ILD/pneumonit rapporterades hos 2,7 % av patienterna som fick Vizimpro. ILD/pneumonit av grad ≥ 3 rapporterades hos 0,8 % varav en händelse fick dödlig utgång (0,4 %) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mediantiden till den första episoden av ILD/pneumonit, oavsett grad, var 16 veckor och mediantiden till den svåraste episoden av ILD/pneumonit var 16 veckor hos patienter som fick dakomitinib. Mediandurationen för ILD/pneumonit oavsett grad var 13 veckor och för grad ≥ 3 var den 1,5 veckor (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Diarré

Diarré var den oftast rapporterade biverkningen hos patienter som fick Vizimpro (88,6 %) och diarré av grad ≥ 3 rapporterades hos 9,4 % av patienterna. I en klinisk studie inträffade ett fall (0,4 %) med dödlig utgång (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mediantiden till den första episoden av diarré, oavsett grad, var 1 vecka och mediantiden till den svåraste episoden av diarré var 2 veckor hos patienter som fick dakomitinib. Mediandurationen för diarré oavsett grad var 20 veckor och för grad ≥ 3 var den 1 vecka (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hudrelaterade biverkningar

Hudutslag, erytematösa och exfoliativa hudförändringar rapporterades hos 79,2 % respektive 5,5 % av patienterna som fick Vizimpro. Hudrelaterade biverkningar var av grad 1–3. Hudutslag och erytematösa hudbiverkningar var de vanligaste grad 3-biverkningarna (25,5 %). Exfoliativa hudförändringar av grad 3 rapporterades hos 0,8 % av patienterna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mediantiden till den första episoden av hudutslag och erytematösa hudförändringar, oavsett grad, var 2 veckor och mediantiden till den svåraste episoden av hudutslag och erytematösa hudförändringar var 7 veckor hos patienter som fick dakomitinib. Mediandurationen för hudutslag och erytematösa hudförändringar oavsett grad var 53 veckor och för grad ≥ 3 var den 2 veckor. Mediantiden till den första episoden av exfoliativa hudförändringar, oavsett grad, var 6 veckor och mediantiden till den svåraste episoden av exfoliativa hudförändringar var 6 veckor. Mediandurationen för exfoliativa hudförändringar oavsett grad var 10 veckor och för grad ≥ 3 var den 2 veckor.

Förhöjda transaminaser

Förhöjda transaminaser (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda transaminaser) rapporterades hos 22,0 % av patienterna som fick Vizimpro och var av grad 1–3, de flesta av grad 1 (18,4 %) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mediantiden till den första episoden av förhöjda transaminaser, oavsett grad, var cirka 12 veckor och mediantiden till den svåraste episoden av förhöjda transaminaser var 12 veckor hos patienter som fick dakomitinib. Mediandurationen för förhöjda transaminaser oavsett grad var 11 veckor och för grad ≥ 3 var den 1 vecka.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

De biverkningar som observerades vid doser överstigande 45 mg en gång dagligen var främst gastrointestinala, dermatologiska och konstitutionella (t.ex. trötthet, sjukdomskänsla och viktnedgång).

Det finns ingen känd antidot mot dakomitinib. Behandling av överdosering av dakomitinib ska bestå av symtomatisk behandling och allmänna understödjande insatser.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Dakomitinib är en pan-human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER) (EGFR/HER1, HER2 och HER4) - hämmare, med aktivitet mot muterat EGFR med deletioner i exon 19 eller L858R-substitution i exon 21. Dakomitinib binder selektivt och irreversibelt till målen inom HER-familjen och ger därmed en förlängd hämningseffekt.

Klinisk effekt

Vizimpro som första linjens behandling av NSCLC-patienter med EGFR-aktiverande mutationer (ARCHER 1050)

Effekten och säkerheten för Vizimpro studerades i en fas 3-studie (ARCHER 1050) på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med aktiverande EGFR-mutationer, som inte var lämplig för kurativ kirurgi eller strålbehandling, för att demonstrera att dakomitinib var överlägset gefitinib. Totalt randomiserades 452 patienter i förhållandet 1:1 till dakomitinib eller gefitinib i en multinationell, randomiserad öppen fas 3-studie på flera studiecentra.

Behandlingen gavs peroralt dagligen fram till sjukdomsprogression, insättning av ny cancerbehandling, intolerabel toxicitet, patienten tog tillbaka sitt samtycke, dödsfall, eller enligt prövarens beslut med syftet att följa studieprotokollet, beroende på vilket som inträffade först. Stratifieringsfaktorer vid randomiseringen var etniskt ursprung (japansk resp. från kinesiska fastlandet resp. östasiatisk resp. icke-östasiatisk, enligt uppgift från patienterna)

och EGFR-mutationsstatus (exon 19-deletion resp. L858R-mutation i exon 21). EGFR-mutationsstatus fastställdes med ett standardiserat och kommersiellt tillgängligt test.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS) fastställd vid en blindad granskning av oberoende strålningscentrum (IRC). Sekundära huvudeffektmått var objektiv tumörrespons (ORR), responsens varaktighet (DoR) och totalöverlevnad (OS).

Demografiska karaktäristika för hela studiepopulationen var 60 % kvinnor, medianålder vid rekrytering var 62 år varav 10,8 % var $\geq$ 75 år. Vid baslinjen hade 30 % av patienterna ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funktionsstatus (PS) 0 och 70 % hade ett ECOG-PS på 1. Exon 19-deletion förekom hos 59 % och L858R-mutation i exon 21 hos 41 %. Etniskt ursprung var 23 % kaukasier, 77 % asiater och 1 % svarta. Patienter med hjärnmetastaser eller leptomeningeal sjukdom eller ECOG-PS på $\geq$ 2 exkluderades från studien.

En statistiskt signifikant förbättring av PFS enligt IRC:s bedömning sågs hos patienter som randomiserats till dakomitinib vid jämförelse med hos patienterna som randomiserats till gefitinib, se tabell 5 och figur 1. Subgruppsanalyser av PFS enligt IRC-granskning baserat på baslinjekaraktäristika överensstämde med resultaten från den primära analysen av PFS. Riskkvot (HR) för PFS enligt IRC-granskning för asiatiska och icke-asiatiska patienter var 0,509 (95 % KI: 0,391; 0,662) och 0,889 (95 % KI: 0,568; 1,391). Hos asiatiska patienter var median PFS 16,5 månader för

dakomitinibarmen och 9,3 månader för gefitinibarmen. Hos icke-asiatiska patienter var median PFS 9,3 månader för dakomitinibarmen och 9,2 månader för gefitinibarmen.

Resultat avseende OS i den slutliga analysen (brytdatum för datainsamling 17 februari 2017) när 48,7 % av dödsfall hade inträffat visade en riskkvot HR på 0,760 (95 % KI: 0,582; 0,993) och en median OS förlängd med 7,3 månader (median OS: 34,1 månader [95 % KI: 29,5; 37,7] respektive 26,8 månader [95 % KI: 23,7; 32,1] i dakomitinib- respektive gefitinibarmen). Dock avbröts analysen vid testning av ORR i enlighet med den hierarkiska testningsmetod som användes eftersom den statistiska signifikansen för totalöverlevnad inte uppnåddes. Därför kunde den statistiska signifikansen för förbättring av OS inte bedömas formellt.

Tabell 5. Effektnresultat i ARCHER 1050 för patienter med tidigare obehandlad NSCLC med EGFR-aktiverande mutationer – ITT-population*		
	Dakomitinib N=227	Gefitinib N=225
Progressionsfri överlevnad (enl. IRC)		
Antal patienter med dödsfall, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
Median PFS i månader (95 % KI)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (95 % KI) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
2-sidigt p-värde ^b	< 0,0001	

Tabell 5. Effektsresultat i ARCHER 1050 för patienter med tidigare obehandlad NSCLC med EGFR-aktiverande mutationer – ITT-population*

	Dakomitinib N=227	Gefitinib N=225
Objektiv tumörrespons (enl. IRC)		
Objektiv tumörrespons % (95 % KI)	74,9 % (68,7; 80,4)	71,6 % (65,2; 77,4)
2-sidigt p-värde ^c	0,3883	
Responsvaraktighet hos responders (enl. IRC)		
Antal responders enl. IRC-granskning, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Median DoR i månader (95 % KI)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (95 % KI) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
2-sidigt p-värde ^b	< 0,0001	

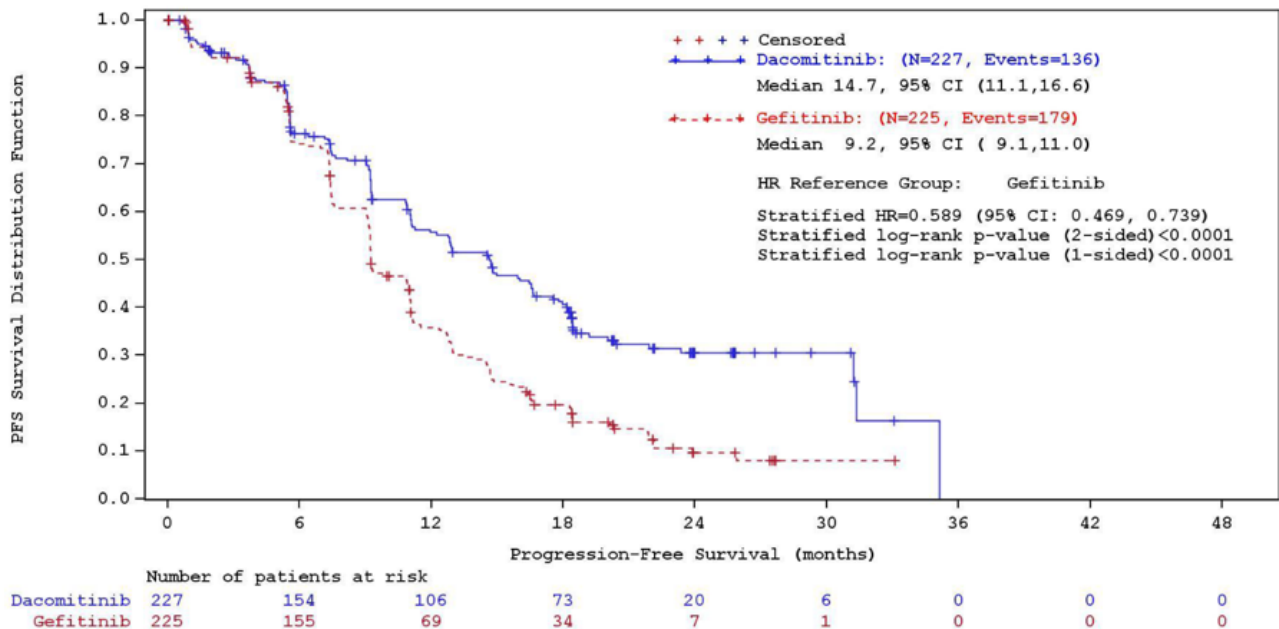
*Data baseras på brytdatum för datainsamling 29 juli 2016.
Förkortningar: KI=konfidensintervall, EGFR=epidermal tillväxtfaktorreceptor, HR=riskkvot, IRC=oberoende strålningscentrum, ITT=intent-to-treat, IWRS=interaktivt webbresponssystem, N/n=totalt antal, NSCLC=icke-småcellig lungcancer, PFS=progressionsfri överlevnad, DoR=responsens varaktighet.

a. Enligt stratifierad Cox-regression. Stratifieringsfaktorer var etniskt ursprung (japansk resp. från kinesiska fastlandet resp.

Tabell 5. Effektsresultat i ARCHER 1050 för patienter med tidigare obehandlad NSCLC med EGFR-aktiverande mutationer – ITT-population*

	Dakomitinib N=227	Gefitinib N=225
östasiatisk resp. icke-östasiatisk) och EGFR-mutationsstatus (exon 19-deletion resp. L858R-mutation i exon 21) vid randomiseringen enligt IWRS. b. Baserat på stratifierat log-rank-test. Stratifieringsfaktorer var etniskt ursprung (japansk resp. från kinesiska fastlandet resp. östasiatisk resp. icke-östasiatisk) och EGFR-mutationsstatus (exon 19-deletion resp. L858R-mutation i exon 21) vid randomiseringen enligt IWRS. c. Baserat på stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test. Stratifieringsfaktorer var etniskt ursprung (japansk resp. från kinesiska fastlandet resp. östasiatisk resp. icke-östasiatisk) och EGFR-mutationsstatus (exon19-deletion resp. L858R-mutation i exon 21) vid randomiseringen enligt IWRS.		

Figur 1. ARCHER 1050 - Kaplan-Meier-kurva över PFS enligt IRC-granskning – ITT-population



Förkortningar: KI=konfidensintervall, HR=riskkvot, IRC=oberoende strålningscentrum, ITT=intent-to-treat, N=totalt antal, PFS=progressionsfri överlevnad.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för dakomitinib för alla grupper av den pediatrika populationen för NSCLC (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter administrering av en engångsdos om 45 mg dakomitinibtabletter är den genomsnittliga orala biotillgängligheten för dakomitinib 80 % (räckvidd: 65 % till 100 %) jämfört med intravenös administrering, med uppnådd C_{max} 5 till 6 timmar efter den perorala dosen. Efter daglig administrering av 45 mg dakomitinib uppnåddes steady state inom 14 dagar. Föda förändrar

inte biotillgängligheten i någon kliniskt betydelsefull omfattning. Dakomitinib är substrat till membrantransportproteinerna P-gp och BCRP. Baserat på den orala biotillgängligheten på 80 % har dessa membrantransportproteiner sannolikt inte någon inverkan på absorptionen av dakomitinib.

Distribution

Dakomitinib distribueras i stor utsträckning i kroppen och har en genomsnittlig distributionsvolym vid steady state på 27 l/kg (hos en patient på 70 kg) [variationskoefficient (CV): 18 %] efter intravenös administrering. I plasma binder dakomitinib till albumin och surt α_1 -glykoprotein. Den obundna fraktionen utgör cirka 2 % *in vitro* och *ex vivo* hos friska försökspersoner.

Metabolism

Hos människa är de viktigaste metabola nedbrytningsvägarna för dakomitinib oxidering och glutationkonjugering. Efter peroral administrering av en engångsdos om 45 mg [^{14}C]-dakomitinib, var den främsta metaboliten O-desmetyldakomitinib. Denna metabolit uppvisade farmakologisk aktivitet *in vitro* som var jämförbar med dakomitinibs aktivitet *in vitro* i biokemiska analyser. I faeces var de viktigaste läkemedelsrelaterade komponenterna dakomitinib, O-desmetyldakomitinib, ett cysteinkonjugat av dakomitinib och en mono-oxygenerad metabolit av dakomitinib. *In vitro*-studier visade att CYP2D6 var den viktigaste CYP-isozymer som medverkade i bildandet av O-desmetyldakomitinib, medan CYP3A4 bidrog till bildandet av andra mindre oxidativa metaboliter.

O-desmetyldakomitinib stod för 16 % av radioaktiviteten i human plasma och bildas främst av CYP2D6 och i mindre utsträckning av

CYP2C9. Hämning av CYP2D6 medförde omkring 90 % lägre exponering för metaboliter och omkring 37 % högre exponering för dakomitinib.

Övrig information om läkemedelsinteraktioner

Effekt av dakomitinib och O-desmetyldakomitinib på CYP-enzym

In vitro har dakomitinib och dess metabolit O-desmetyldakomitinib låg potential att hämma aktiviteten hos CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4/5 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* har dakomitinib låg potential att inducera CYP1A2, CYP2B6 och CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekt av dakomitinib på läkemedelstransportörer

In vitro har dakomitinib låg potential att hämma aktiviteten hos P-gp-transportproteiner (systemiskt), organiska anjontransportörer (OAT)1 och OAT3, OCT2, organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1, samt OATP1B3, men kan hämma aktiviteten hos P-gp (i magtarmkanalen), BCRP (systemiskt och i magtarmkanalen) och OCT1 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekt av dakomitinib på UGT-enzym

In vitro har dakomitinib låg potential att hämma uridin-difosfatglukuronosyltransferas (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 och UGT2B15.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för dakomitinib varierar mellan 54 och 80 timmar. Clearance av dakomitinib var 20,0 l/h med en variabilitet mellan individer på 32 % (CV %). Hos 6 friska manliga

försökspersoner som fick en peroral engångsdos av radiomärkt [¹⁴C]-dakomitinib återfanns i median 82 % av den totala administrerade radioaktiva dosen inom 552 timmar. Den främsta utsöndringsvägen var via faeces (79 % av dosen), medan 3 % av dosen återfanns i urinen varav < 1 % av den administrerade dosen var oförändrat dakomitinib.

Särskilda patientgrupper

Ålder, etniskt ursprung, kön och kroppsvikt

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser har inte patientens ålder, etniska ursprung (asiatiskt eller icke-asiatiskt), kön eller kroppsvikt någon kliniskt relevant effekt på förutsedd exponering för dakomitinib vid steady state.

Cirka 90 % av patienterna som ingår i denna analys var asiatiska eller kaukasier.

Nedsatt leverfunktion

I en studie särskilt inriktad på nedsatt leverfunktion var exponeringen för dakomitinib (AUC_{inf} och C_{max}) efter en peroral engångsdos om 30 mg Vizimpro oförändrad hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A; N=8) och reducerad med 15 % respektive 20 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B; N=9) vid jämförelse med försökspersoner med normal leverfunktion (N=8). I en andra studie särskilt inriktad på nedsatt leverfunktion var exponeringen för dakomitinib efter en peroral engångsdos om 30 mg Vizimpro oförändrad för AUC_{inf} och ökad med 31 % för C_{max} hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C; N=8) vid jämförelse med försökspersoner med normal leverfunktion (N=8).

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys med data från 1 381 patienter, varav 158 patienter hade lätt nedsatt leverfunktion enligt kriterier från National Cancer Institute (NCI) [totalt bilirubin $\leq$ övre normalgränsen (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN, eller totalt bilirubin $> 1,0$ till $1,5 \times$ ULN oavsett ASAT; N=158], hade lätt nedsatt leverfunktion ingen effekt på dakomitinibs farmakokinetik. Antalet patienter i gruppen med måttlig nedsättning [totalt bilirubin $> 1,5$ till $3 \times$ ULN oavsett ASAT; N=5] var litet och det finns därför inga belägg för en förändring av dakomitinibs farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser förändrade inte en lätt ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$; N=590) eller måttligt ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$; N=218) nedsatt njurfunktion dakomitinibs farmakokinetik jämfört med hos försökspersoner med normal njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$; N=567). Begränsad farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) (N = 4).

Farmakokinetiken hos patienter som behöver hemodialys har inte studerats.

Samband mellan exponering och respons

Inget tydligt samband mellan exponering för och effekt av dakomitinib kunde beskrivas över det exponeringsintervall som studerats. Signifikanta samband mellan exponering och säkerhet har fastställts för hudutslag/akneiform dermatit, övriga hudtoxiciteter och diarré av grad ≥ 3 , samt för stomatit av grad ≥ 1 .

Prekliniska uppgifter

Allmäntoxicitet

I studier av allmäntoxicitet vid peroral administrering i upp till 6 månader till råtta och 9 månader till hund, sågs de primära toxiciteterna i hud/hår (hudförändringar hos råtta och hund, atrofi/dysplasi av hårfolliklar hos råtta), njurar (papillär nekros ofta åtföljd av degeneration av tubuli, regeneration, dilatation och/eller atrofi och förändringar av urinmarkörer som tyder på njurskada hos råtta, erosion eller ulceration av njurbäckenepitel med associerad inflammation utan förändringar som tyder på nedsatt njurfunktion hos hund), ögon (atrofi av hornhinneepitel hos råtta och hund, hornhinnesår/-erosioner med röd/svullen bindhinna, synligt tredje ögonlock, ökad skelning, delvis slutna ögon, tårproduktion och/eller rinnande ögon hos hund), matsmältningssystemet (enteropati hos råtta och hund, erosioner/sår i munnen med rodnade slemhinnor hos hund), samt atrofi av epitelceller i andra organ hos råtta. Dessutom sågs hepatocellulär nekros med förhöjda transaminaser och hepatocellulär vakuolisering hos råtta enbart. Dessa effekter var reversibla, med undantag av förändringar av hårfolliklar och njurar. Alla effekter inträffade vid en systemisk exponering som understeg exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 45 mg en gång dagligen.

Gentoxicitet

Dakomitinib har testats med en serie av genetiska toxikologianalyser. Dakomitinib var inte mutagent i en bakterieanalys av omvänd mutation (Ames test) och inte klastogent eller aneugent i en *in vivo*-analys av mikronuklei i benmärg hos han- och honråttor. Dakomitinib var klastogent i en *in*

vitro-analys av kromosomavvikelser i humana lymfocyter vid cytotoxiska koncentrationer. Dakomitinib är inte direkt reaktivt gentemot DNA vilket visas genom den negativa responsen i bakterieanalysen av omvänd mutation. Det inducerar inte heller kromosomskador i analyser av mikronuklei i benmärgen vid koncentrationer på upp till 60–70 gånger obundet AUC eller $C_{\max}$ vid den rekommenderade dosen till människa. Dakomitinib förväntas därför inte vara gentoxiskt vid kliniskt relevant exponering.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier av dakomitinib har utförts.

Nedsatt fertilitet

Inga fertilitetsstudier av dakomitinib har utförts. I studier av allmäntoxicitet av dakomitinib observerades effekter på fortplantningsorganen hos honråttor som fick doser ungefär motsvarande 0,3 gånger obundet AUC vid den rekommenderade dosen till människa (i 6 månader). Effekterna var begränsade till reversibel epitelatrofi i cervix och vagina. Man såg inga effekter på fortplantningsorganen hos hanråttor som fick ≤ 2 mg/kg/dag i 6 månader (cirka 1,1 gång obundet AUC vid den rekommenderade dosen till människa), eller hos hundar som fick ≤ 1 mg/kg/dag i 9 månader (cirka 0,3 gånger obundet AUC vid den rekommenderade dosen till människa).

Utvecklingstoxiska effekter

I studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin fick dräktiga djur under organogenesen perorala doser på upp till cirka 2,4 respektive 0,3 gånger obundet AUC vid den rekommenderade dosen till människa. Viktökning och foderintag hos moderdjuren var lägre hos dräktiga råttor och kaniner. Den för moderdjuret toxiska dosen var även fetotoxisk hos råtta och resulterade i lägre fostervikt och högre incidens av ofullständig metatarsal benbildning.

Fototoxicitet

En fototoxicitetsstudie med dakomitinib utförd på pigmenterade råttor visade inte på någon fototoxisk potential.

Miljöriskbedömning

Studier för miljöriskbedömning har visat att dakomitinib har potential att vara mycket långlivat, bioackumulerande och toxiskt för miljön (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Vizimpro 15 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller dakomitinibmonohydrat motsvarande 15 mg dakomitinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg laktosmonohydrat.

Vizimpro 30 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller dakomitinibmonohydrat motsvarande 30 mg dakomitinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 81 mg laktosmonohydrat.

Vizimpro 45 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller dakomitinibmonohydrat motsvarande 45 mg dakomitinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 121 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Filmdragering

Opadry II blå 85F30716 innehållande:

Polyvinylalkohol – partiellt hydrolyserad (E1203)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Dakomitinib

Miljörisk: Särskilt miljöfarliga egenskaper

PBT/vPvB-klass: I enlighet med EU:s fastställda kriterier ska substansen betraktas som en PBT/vPvB-substans

Detaljerad miljöinformation

Physical properties (Reference 4)

Solubility at pH 5 at 25 °C: 250 000 µg/L

Solubility at pH 6-10 at 25 °C: <50 000 µg/L

pKa for the functional group 4-anilinoquinazoline: 5.0

pKa for the functional group piperidine: 8.5

Vapor pressure: $<1 \cdot 10^{-7}$ mmHg at 25 °C

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.000000388 \mu\text{g/L}$$

Where:

A =	0.00945 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, internal data)
R =	70 % removal rate as calculated with SimpleTreat 4.0 using an elimination rate constant (k biodeg) of 0.0017 per hour (Reference 10 & 11)
P =	number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$
V (L/day) =	wastewater volume per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)
D =	factor for waste water dilution by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Activated sludge microorganisms (guideline OECD 209) (Reference 5)

EC₁₅ (respiration inhibition) = 1 000 000 µg/L

EC₅₀ (respiration inhibition) = >1 000 000 µg/L

Green alga (Pseudokirchneriella subcapitata) (guideline OECD 201)
(Reference 6):

EC₅₀ 72 h (biomass, chronic toxicity) = 79 µg/L

NOEC 72 h (biomass, chronic toxicity) = 22 µg/L

EC₅₀ 72 h (growth rate, chronic toxicity) = 219 µg/L

NOEC 72 h (growth rate, chronic toxicity) = 54 µg/L

Daphnids (Daphnia magna) (guideline OECD 211) (Reference 7):

LOEC 21 days (growth, chronic toxicity) = 565 µg/L

NOEC 21 days (growth, chronic toxicity) = 275 µg/L

Fathead Minnow (Pimephales promelas) (guideline OECD 210)

(Reference 8):

LOEC 32 days (growth, chronic toxicity) = 3 µg/L

NOEC 32 days (growth, chronic toxicity) = 1.2 µg/L

Midge (Chironomus riparius) (guideline OECD 218) (Reference 9):

LOEC 28 days (emergence, chronic toxicity) = 211 000 µg/kg

NOEC 28 days (emergence, chronic toxicity) = 110 000 µg/kg

Based on the lowest NOEC for the species *Pimephales promelas* and using the assessment factor (Reference 2) of 10, the PNEC is calculated to $1.2/10 = 0.12$ µg/L.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.000000388 / 0.12 = 0.00000324$. The calculated PEC/PNEC ratio is ≤ 1 . Hence, risk assessment procedures would indicate that dacomitinib would have insignificant long-term risk to the environment, however, dacomitinib is potentially persistent in aquatic sediments, the BCF is > 2000 and the chronic toxicity is < 10 µg/L (NOEC). Dacomitinib should therefore be regarded as a PBT

substance, according to the ECHA Guidance criteria, and as such the current PEC/PNEC ratio may underestimate the potential for long-term risks to aquatic organisms. Therefore the summary phrase “Hazardous environmental properties” is chosen, according to the established EU criteria for PBT/vPvB substances.

Adsorption (guideline OECD 106) (Reference 10)

Solid	K_d (L/Kg)	Log K_{oc} (L/Kg)
Activated sludge (Denton WWTP)	4861	4.11
Activated sludge (Cambridge WWTP)	5229	4.22
HOM soil (TB-PF)	9142	5.34
LOM soil (Speyer #2.1)	1556	5.31
HOM sediment (Brandywine creek)	11471	5.51
LOM sediment (Choptank river direct measurement)	3082	6.19
LOM sediment (Choptank river indirect measurement)	5014	6.40

HOM = high organic matter, LOM = low organic matter

Degradation

Biotic degradation

Water-sediment transformation simulation (guideline OECD 308)
(Reference 3)

Length of Study: 105 days

High organic sediment system: Brandywine Creek

Low organic sediment system: Choptank River

Sediment extraction solvent: THF + 1% NH₄OH,

Supplemental extraction solvents: Water, methanol, and hexane

Data on day 105 at 20 °C	Brandywine Creek	Choptank River
<i>Total system</i>		
Half-life (days)	22.2	102
Total ¹⁴ CO ₂ (% of AR)	0.25	0.23
% Parent (% of AR)	51.9	57.1
<i>Aerobic Water Layer</i>		
Half-life (days)	1.6	1.5
Parent (% of AR)	ND	ND
<i>Sediment Layer</i>		
Half-life (days)	*	*
Bound/NER (% of AR)#	32.8	8.5
Parent (% of AR)	51.9	57.1

ND = not detected, NER = non-extractable residues, AR = applied radioactivity

** A reliable DT50 for dacomitinib in sediment could not be modeled*
Bound residue (NER) was determined using challenge extraction conditions in accordance with OECD 308, Annex 2. Therefore, the

reported % bound in this regulatory accepted GLP study may be considered not bioavailable.

WWTP degradation (guideline OECD 314B) (Reference 11)

Length of study: 28 days

Parent compound remaining at the end of the study: 37.2%

Total mineralisation: 0.49%

Non-extractable residue: 52.5%

Elimination rate constant (k biodeg): 0.0017 per hour

Loss of parent DT₅₀: 407.7 h

Justification of chosen degradation phrase

Using SimpleTreat 4.0 with a geometric mean sludge sorption coefficient (K_d) of 5042 and elimination rate constant of 0.0017 hr⁻¹, 70% removal during the wastewater treatment process may be expected. Upon release of wastewater effluents into the aquatic environment, based on aqueous dissipation rate (DT₅₀) of 1.5 to 1.6 days, dacomitinib is expected to rapidly dissipate from the water to the sediment, with approximately 8.5% to 32.8% becoming irreversibly bound. Degradation products observed in all sediment extracts, present at <10% of the dose, indicate that dacomitinib is expected to undergo primary degradation in the water-sediment compartment. DT₅₀ values determined for dacomitinib in the total water-sediment systems evaluated were <120 days. However, a reliable DT₅₀ for dacomitinib in sediment could not be modeled. Based on the concentration of dacomitinib observed from day 7 through day 105 in the sediment systems evaluated (OECD 308), there may be a potential for dacomitinib to persist in sediment.

When reviewing the data on persistence, bioaccumulation and toxicity, the standard phrase "According to the established EU criteria, dacomitinib should be regarded as a PBT/vPvB substance" has been chosen.

Bioaccumulation

*Bioconcentration factor (BCF) in fish (guideline OECD 305)
(Reference 12)*

Species: Bluegill (*Lepomis macrochirus*)

Length of exposure: 86 days (26 days uptake/60 days depuration)

Whole fish kinetic BCF: 2051

Partitioning coefficient (guideline OECD 123) (Reference 13)

pH	Log D_{ow}
4	0.52
7	3.92
9	5.04

Justification of chosen bioaccumulation phrase

The BCF > 2000 and log D_{ow} is close to 4 at pH 7 and above 4 at pH 9. When reviewing the data on persistence, bioaccumulation and toxicity, the standard phrase " According to the established EU criteria, dacomitinib should be regarded as a PBT/vPvB substance" has been chosen.

PBT/vPvB assessment

According to the established EU criteria, dacomitinib should be regarded as a PBT substance.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R16.
2. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R10.
3. Study report 260E-246. Dacomitinib: Aerobic transformation in aquatic sediment systems. February 2017.
4. Dacomitinib Environmental risk assessment. December 2018.
5. Study report 260E-250. Dacomitinib: An activated sludge, respiration inhibition test. November 2013.
6. Study report 260P-103. Dacomitinib: A 72-hour toxicity test with the freshwater alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*). June 2013.
7. Study report 260A-221. Dacomitinib: A flow-through life-cycle toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). July 2013.
8. Study report 260A-220A. Dacomitinib: An early life-stage toxicity test with the fathead minnow (*Pimephales promelas*). September 2013.
9. Study report 260A-222. Dacomitinib: A prolonged sediment toxicity test with the midge (*Chironomus riparius*) using spiked sediment. October 2015.
10. Study report 260E-248. Dacomitinib: Adsorption/desorption characteristics in representative soils, sediments and activated sludge solids. September 2013.

11. Study report 260E-247. ^{14}C -Dacomitinib: Biodegradation in activated sludge. September 2013.
12. Study report 260A-225A. Dacomitinib: A bioconcentration test with the bluegill (*Lepomis macrochirus*). August 2016.
13. Study report 260C-153. Determination of the 1-octanol/water partition coefficient of dacomitinib by the slow-stirring method. June 2013.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Dakomitinib har potential att vara en mycket långlivad, bioackumulerande och giftig substans (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett).

Vizimpro 15 mg filmdragerade tabletter

Blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett, diameter 6,35 mm, med "Pfizer" präglat på ena sidan och "DCB15" på andra sidan.

Vizimpro 30 mg filmdragerade tabletter

Blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett, diameter 7,5 mm, med "Pfizer"präglat på ena sidan och "DCB30" på andra sidan.

Vizimpro 45 mg filmdragerade tabletter

Blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett, diameter 9,0 mm, med "Pfizer"präglat på ena sidan och "DCB45" på andra sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 15 mg Blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett, diameter 6,35 mm, med "Pfizer"präglat på ena sidan och "DCB15" på andra sidan.

30 tablett(er) blister, 21115:08, F

Filmdragerad tablett 30 mg Blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett, diameter 7,5 mm, med "Pfizer"präglat på ena sidan och "DCB30" på andra sidan.

30 tablett(er) blister, 21115:08, F

Filmdragerad tablett 45 mg Blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett, diameter 9,0 mm, med "Pfizer"präglat på ena sidan och "DCB45" på andra sidan.

30 tablett(er) blister, 21115:08, F