Vizimpro® 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vizimpro® 15 mg Filmtabletten
Vizimpro® 30 mg Filmtabletten
Vizimpro® 45 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vizimpro 15 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 15 mg Dacomitinib (als Dacomitinib 1 H_2O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 40 mg Lactose-Monohydrat.

Vizimpro 30 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 30 mg Dacomitinib (als Dacomitinib 1 H_2O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 81 mg Lactose-Monohydrat.

Vizimpro 45 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 45 mg Dacomitinib (als Dacomitinib 1 H_2O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 121 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Vizimpro 15 mg Filmtabletten
Blaue, runde (Durchmesser 6,35 mm), bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „DCB15“ auf der anderen Seite.

Vizimpro 30 mg Filmtabletten
Blaue, runde (Durchmesser 7,5 mm), bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „DCB30“ auf der anderen Seite.

Vizimpro 45 mg Filmtabletten
Blaue, runde (Durchmesser 9,0 mm), bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „DCB45“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, *epidermal growth factor receptor*, EGFR).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vizimpro sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Der EGFR-Mutationsstatus sollte vor Beginn der Behandlung mit Dacomitinib festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vizimpro beträgt 45 mg oral einmal täglich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Eintreten unannehmbarer Toxizität.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Dosis jeden Tag ungefähr zur selben Zeit einzunehmen. Falls der Patient erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen, sondern am nächsten Tag die nächste verordnete Dosis zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen
Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen erforderlich werden. Falls eine Dosisreduktion erforderlich wird, sollte die Dosis von Vizimpro wie in Tabelle 1 angeführt reduziert werden. Leitlinien für Dosisanpassungen und die Behandlung spezifischer Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 2 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 1. Für Vizimpro empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Dosis (einmal täglich)
Empfohlene Anfangsdosis	45 mg
Erste Dosisreduktion	30 mg
Zweite Dosisreduktion	15 mg

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberinsuffizienz ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Vizimpro erforderlich. Die Anfangsdosis von Vizimpro sollte bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberinsuffizienz auf 30 mg einmal täglich angepasst werden. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosis frühestens nach 4 Behandlungswochen auf 45 mg einmal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 30 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Vizimpro erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Daten vor. Zu Hämodialyse-Patienten liegen keine Daten vor. Somit können für keine dieser Patientenpopulationen Dosisempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Vizimpro erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vizimpro bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vizimpro ist zum Einnehmen vorgesehen. Die Tabletten werden mit oder ohne eine Mahlzeit mit Wasser eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beurteilung des EGFR-Mutationsstatus

Es ist wichtig, dass für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus eines Patienten ein gut validierter und robuster Test gewählt wird, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis

ILD/ Pneumonitis, die tödlich verlaufen könnte, wurde bei Patienten unter Vizimpro berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Studien zu Patienten mit ILD in der Vorgeschichte liegen nicht vor.

Alle Patienten mit akutem Auftreten oder unerklärlicher Verschlechterung pulmonaler Symptome (z. B. Atemnot, Husten, Fieber) sollten sorgfältig untersucht werden, um eine ILD/ Pneumonitis auszuschließen. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse sollte die Behandlung mit Dacomitinib ausgesetzt werden. Falls ILD/ Pneumonitis bestätigt wird, ist Dacomitinib dauerhaft abzusetzen und bei Bedarf eine geeignete Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhö

Unter der Behandlung mit Vizimpro wurde sehr häufig Diarrhö berichtet, einschließlich schwerwiegender Fälle (siehe Abschnitt 4.8). Diarrhö kann zu Dehydrierung mit oder ohne Niereninsuffizienz führen, die tödlich verlaufen könnte, wenn sie nicht angemessen behandelt wird.

Diarrhö sollte ab dem Auftreten der ersten Anzeichen proaktiv behandelt werden, vor allem innerhalb der ersten 2 Wochen nach dem Beginn der Behandlung mit Dacomitinib, einschließlich einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr in Kombination mit Antidiarrhoika. Die Behandlung ist bis zum Ausbleiben dünnen Stuhls über einen Zeitraum von 12 Stunden fortzusetzen. Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) sollten verwendet und die Dosis bei Bedarf bis zur höchsten empfohlenen und zugelassenen Dosis erhöht werden. Möglicherweise wird eine Unterbrechung der Behandlung und/ oder Dosisreduktion von Dacomitinib erforderlich. Für eine ausreichende orale Flüssigkeitsaufnahme der Patienten ist zu sorgen. Bei dehydrierten Patienten kann eine intravenöse Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenwirkungen der Haut

Unter einer Behandlung mit Vizimpro wurde bei Patienten über Ausschlag sowie erythematöse und exfoliative Hauterkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Zur Vorbeugung trockener Haut wird eine Behandlung mit einer Feuchtigkeitscreme eingeleitet. Bei Entwicklung eines Ausschlags ist eine Behandlung mit topischen Antibiotika, Emollienzien und topischen Steroiden erforderlich. Bei Patienten mit Entwicklung exfoliativer Hauterkrankungen

Tabelle 2. Dosisanpassungen und Behandlung bei Nebenwirkungen von Vizimpro

Nebenwirkungen	Dosisanpassungen
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD/ Pneumonitis)	• Aussetzen von Dacomitinib während der diagnostischen Bewertung auf ILD/ Pneumonitis. • Endgültiges Absetzen von Dacomitinib bei Bestätigung von ILD/ Pneumonitis.
Diarrhö	• Bei Diarrhö Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Einleitung einer Behandlung mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) bei erstem Auftreten einer Diarrhö. Hinweis auf ausreichende orale Flüssigkeitsaufnahme während der Diarrhö. • Falls sich eine Diarrhö Grad 2 nicht innerhalb von 24 Stunden unter der Behandlung mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) und ausreichender oraler Flüssigkeitsaufnahme auf einen Grad ≤ 1 verbessert, ist die Behandlung mit Dacomitinib auszusetzen. Bei Erholung auf Grad ≤ 1 Behandlung mit Dacomitinib auf derselben Dosisstufe wiederaufnehmen oder Dosisreduktion um 1 Dosisstufe in Betracht ziehen. • Bei Diarrhö Grad ≥ 3 Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) sowie ausreichender oraler Flüssigkeitszufuhr bzw. intravenösem Ausgleich des Flüssigkeits- oder Elektrolytverlusts behandeln. Bei Erholung auf Grad ≤ 1 Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Dosisstufe wiederaufnehmen.
Nebenwirkungen der Haut	• Bei Ausschlag oder erythematösen Hauterkrankungen Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten (z. B. Antibiotika, topische Steroide und Emollienzien). • Bei exfoliativen Hauterkrankungen Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten (z. B. orale Antibiotika und topische Steroide). • Bei Ausschlag, erythematösen oder exfoliativen Hauterkrankungen Grad 2 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten oder zusätzliche Behandlung durchführen (z. B. orale Antibiotika und topische Steroide). • Falls Ausschlag, erythematöse oder exfoliative Hauterkrankungen Grad 2 trotz Behandlung über 72 Stunden fortbestehen, Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Bei Erholung auf Grad ≤ 1 Behandlung mit Dacomitinib auf derselben Dosisstufe wiederaufnehmen oder Dosisreduktion um 1 Dosisstufe in Betracht ziehen. • Bei Ausschlag, erythematösen oder exfoliativen Hauterkrankungen Grad ≥ 3 Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Behandlung einleiten oder fortsetzen und/ oder zusätzliche Behandlung durchführen (z. B. orale oder intravenöse Breitspektrumantibiotika und topische Steroide). Bei Erholung auf Grad ≤ 1 Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Dosisstufe wiederaufnehmen.
Andere	• Bei Nebenwirkungen Grad 1 oder 2 keine Dosisanpassung erforderlich. • Bei Nebenwirkungen Grad ≥ 3 Behandlung mit Dacomitinib bis zum Rückgang der Symptomatik auf Grad ≤ 2 aussetzen. Bei Erholung Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Stufe wiederaufnehmen.

wird eine Behandlung mit oralen Antibiotika und topischen Steroiden eingeleitet. Bei einer Verschlechterung solcher Erkrankungen auf einen Schweregrad ≥ 2 kann eine zusätzliche Behandlung mit oralen oder intravenösen Breitspektrumantibiotika in Betracht gezogen werden. Ausschlag sowie erythematöse und exfoliative Hauterkrankungen können in Hautbereichen, die Sonneneinstrahlung ausgesetzt sind, auftreten oder sich dort verschlimmern. Empfehlen Sie Patienten schützende Kleidung und Sonnenschutzmittel, bevor sie sich der Sonne aussetzen. Möglicherweise wird eine Unterbrechung der Behandlung und/ oder Dosisreduktion von Dacomitinib (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich.

Lebertoxizität und erhöhte Transaminasen

Erhöhte Transaminasen (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht) wurden während der Behandlung mit Vizimpro berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei 4 Patienten (1,6 %) der mit 45 mg Dacomitinib täglich behandelten NSCLC-Patienten wurden einzelne Fälle von Lebertoxizität berichtet. Im gesamten Studienprogramm zu Dacomitinib kam es bei einem Patienten zu einem tödlichen Leberversagen. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung der Leberwerte empfohlen. Bei Patienten, deren Transaminasewerte unter Behandlung mit Dacomitinib stark ansteigen, sollte die Behandlung mit Dacomitinib unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel mit Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6)

Vizimpro kann die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden, erhöhen (bzw. die Exposition gegenüber aktiven Metaboliten verringern). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, sollte vermieden werden, es sei denn, solche Arzneimittel werden als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern (*proton pump inhibitors*, PPI) mit Dacomitinib sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Dacomitinib mit Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Die Wasserlöslichkeit von Dacomitinib ist pH-abhängig. Ein niedriger (saurer) pH-Wert führt zu einer besseren Löslichkeit. Daten aus einer Studie an 24 gesunden Teilnehmern wiesen darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis 45 mg Dacomitinib mit dem PPI Rabeprazol 40 mg einmal täglich für 7 Tage zu einer Verringerung der C_{max}, $AUC_{0-96\,h}$ (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 – 96 Stunden) und AUC_{inf} (AUC vom Zeitpunkt 0 bis unendlich) (n = 14) von Dacomitinib um jeweils etwa 51 %, 39 % bzw. 29 % im Vergleich zu einer Einzeldosis 45 mg Dacomitinib allein führte. Während der Behandlung mit Dacomitinib sollten PPI vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf Ergebnissen einer Beobachtung von 8 Patienten aus Studie A7471001 gab es keine offensichtliche Auswirkung einer Anwendung lokaler Antazida auf die C_{max} und AUC_{inf} von Dacomitinib. Basierend auf gepoolten Patientendaten gab es keinen offensichtlichen Effekt von Histamin-2-(H_2)-Rezeptorantagonisten auf die niedrigste Konzentration von Dacomitinib im *Steady State* (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte 86 % (90 %-KI: 73; 101). Lokale Antazida und H_2-Rezeptorantagonisten können bei Bedarf verwendet werden. Dacomitinib sollte 2 Stunden vor oder mindestens 10 Stunden nach der Einnahme von H_2-Rezeptorantagonisten gegeben werden.

Gleichzeitige Anwendung von Dacomitinib mit CYP2D6-Substraten

Eine gleichzeitige Anwendung einer oralen Einzeldosis 45 mg Dacomitinib erhöhte die mittlere Exposition (AUC_{last} und C_{max}) gegenüber Dextromethorphan, einem CYP2D6-Probensubstrat, um jeweils 855 % bzw. 874 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Dextromethorphan. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Dacomitinib die

Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln, die vorrangig über CYP2D6 metabolisiert werden, erhöht (bzw. die Exposition gegenüber aktiven Metaboliten verringert). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung von solchen Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte sie gemäß den Dosierungsempfehlungen in der jeweiligen Fachinformation in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung starker CYP2D6-Inhibitoren erfolgen.

Auswirkungen von Dacomitinib auf Arzneimitteltransporter

Basierend auf *In-vitro*-Daten könnte Dacomitinib in klinisch relevanter Konzentration möglicherweise die Aktivität von P-Glykoprotein (P-gp) (im Magen-Darm-Trakt [gastrointestinal, GI]), *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) (systemisch und GI) und organischer Kationentransporter (OCT)1 hemmen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Schwangerschaftsverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Vizimpro eine Schwangerschaft zu vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel erhalten, sollten während und für mindestens 17 Tage (5 Halbwertszeiten) nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Dacomitinib bei Schwangeren vor. Studien an Tieren zeigten eine begrenzte Reproduktionstoxizität (geringere Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme der Muttertiere bei Ratten und Kaninchen sowie geringeres fetales Körpergewicht und höhere Inzidenz nicht ossifizierter Mittelfußknochen nur bei Ratten, siehe Abschnitt 5.3). Auf der Grundlage seines Wirkmechanismus kann Dacomitinib bei Verabreichung an Schwangere zu fetalen Schädigungen führen. Dacomitinib sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Patientinnen, die Dacomitinib während der Schwangerschaft einnehmen oder während der Einnahme von Dacomitinib schwanger werden, sollten über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dacomitinib oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und wegen der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen beim gestillten Kind bei einer Exposition gegenüber Dacomitinib sollte Müttern während der Behandlung mit diesem Arzneimittel vom Stillen abgeraten werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Dacomitinib durchgeführt. Präklinische Sicherheitsstudien zeigten eine reversible Epithelatrophie in Zervix und Vagina von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vizimpro hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die unter der Behandlung von Dacomitinib unter Müdigkeit oder Nebenwirkungen der Augen leiden, sollten beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die mediane Dauer der Behandlung mit Vizimpro im gesamten gepoolten Datensatz betrug 66,7 Wochen.

Die häufigsten (> 20 %) Nebenwirkungen bei Patienten, die Dacomitinib erhielten, waren Diarrhö (88,6 %), Ausschlag (79,2 %), Stomatitis (71,8 %), Nagelerkrankung (65,5 %), trockene Haut (33,3 %), verminderter Appetit (31,8 %), Konjunktivitis (24,7 %), erniedrigtes Gewicht (24,3 %), Alopezie (23,1 %), Pruritus (22,4 %), Transaminasen erhöht (22,0 %) und Übelkeit (20,4 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 6,7 % der mit Dacomitinib behandelten Patienten berichtet. Die am häufigsten (≥ 1 %) berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die Dacomitinib erhielten, waren Diarrhö (2,0 %), interstitielle Lungenerkrankung (1,2 %), Ausschlag (1,2 %) und verminderter Appetit (1,2 %).

Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten, wurden bei 52,2 % der mit Dacomitinib behandelten Patienten berichtet. Die am häufigsten (> 5 %) angegebenen Gründe für Dosisreduktionen aufgrund einer beliebigen Nebenwirkung bei Patienten unter Dacomitinib waren Ausschlag (32,2 %), Nagelerkrankung (16,5 %) und Diarrhö (7,5 %).

Nebenwirkungen, die zum endgültigen Absetzen führten, wurden bei 6,7 % der mit Dacomitinib behandelten Patienten berichtet. Die am häufigsten (> 0,5 %) angegebenen Gründe für ein endgültiges Absetzen in Verbindung mit Nebenwirkungen bei Patienten unter Dacomitinib waren: Ausschlag (2,4 %), interstitielle Lungenerkrankung (2,0 %) und Diarrhö (0,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 werden Nebenwirkungen von Vizimpro aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) aufgelistet. Innerhalb jeder SOC sind die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit sortiert, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden, und die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Patienten in der Studie ARCHER 1050 auftraten, sind in Tabelle 4 nach dem Schweregrad gemäß allgemeiner Toxizitätskriterien des National Cancer Institute (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC) zusammengefasst.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis

Nebenwirkungen in Form von ILD/ Pneumonitis wurden bei 2,7 % der Patienten berichtet, die Vizimpro erhielten. Nebenwirkungen in Form von ILD/ Pneumonitis Grad ≥ 3 wurden bei 0,8 % der Patienten berichtet, einschließlich eines tödlichen Ereignisses (0,4 %, siehe Abschnitt 4.4).

Die mediane Dauer bis zur ersten Episode einer ILD/ Pneumonitis beliebigen Grads betrug 16 Wochen. Die mediane Dauer bis zur schlimmsten Episode einer ILD/ Pneumonitis betrug bei Patienten, die Dacomitinib erhielten, 16 Wochen. Die mediane Dauer einer ILD/ Pneumonitis jeglichen Grads betrug 13 Wochen. Die Dauer einer ILD/ Pneumonitis Grad ≥ 3 betrug 1,5 Wochen (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhö

Diarrhö war die häufigste berichtete Nebenwirkung bei Patienten, die Vizimpro erhielten (88,6 %). Diarrhö Grad ≥ 3 wurde bei 9,4 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet. In einer klinischen Studie kam es bei einem Patienten (0,4 %) zu einem tödlichen Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).

Die mediane Dauer bis zur ersten Episode von Diarrhö beliebigen Grads betrug 1 Woche. Die mediane Dauer bis zur schlimmsten Episode einer Diarrhö betrug bei Patienten, die Dacomitinib erhielten, 2 Wochen. Die mediane Dauer von Diarrhö jeglichen Grads betrug 20 Wochen. Die Dauer von Diarrhö Grad ≥ 3 betrug 1 Woche (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen der Haut

Nebenwirkungen in Form von Ausschlag bzw. erythematösen und exfoliativen Hauterkrankungen wurden bei jeweils 79,2 % und 5,5 % der Patienten berichtet, die Vizimpro erhielten. Nebenwirkungen der Haut hatten den Grad 1 bis 3. Ausschlag und erythematöse Hauterkrankungen Grad 3 waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen des Grads 3 (25,5 %). Exfoliative Hauterkrankungen Grad 3 wurden bei 0,8 % der Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die mediane Dauer bis zur ersten Episode von Ausschlag und erythematösen Hauterkrankungen beliebigen Grads betrug etwa 2 Wochen. Die mediane Dauer bis zur schlimmsten Episode von Ausschlag und erythematösen Hauterkrankungen betrug bei Patienten, die Dacomitinib erhielten, 7 Wochen. Die mediane Dauer von Ausschlag und erythematösen Hauterkrankungen beliebigen Grads betrug 53 Wochen. Die mediane Dauer von Ausschlag und erythematösen Hauterkrankungen Grad ≥ 3 betrug 2 Wochen. Die mediane Dauer bis zur ersten Episode exfoliativer Hauterkrankungen beliebigen Grads betrug 6 Wochen. Die mediane Dauer bis zur schlimmsten Episode exfoliativer Hauterkrankungen betrug 6 Wochen. Die mediane Dauer exfoliativer Hauterkrankungen jeglichen Grads betrug 10 Wochen. Die

Tabelle 3. In klinischen Studien zu Dacomitinib berichtete Nebenwirkungen (n = 255)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert Hypokaliämie[a]	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie
Augenerkrankungen	Konjunktivitis[b]	Keratitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Interstitielle Lungenerkrankung*[c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö* Stomatitis[d] Erbrechen Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag[e] Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom Hautfissuren Trockene Haut[f] Pruritus[g] Nagelerkrankung[h] Alopezie	Exfoliation der Haut[i] Hypertrichose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Asthenie	
Untersuchungen	Transaminasen erhöht[j] Gewicht erniedrigt	

Daten basierend auf Pool aus 255 Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien Vizimpro 45 mg einmal täglich als Anfangsdosis für die Erstlinienbehandlung von NSCLC mit aktivierenden Mutationen im EGF-Rezeptor erhielten.

* Tödliche Ereignisse wurden berichtet.

[a] Hypokaliämie umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen (*preferred terms*, PTs): Kalium im Blut erniedrigt, Hypokaliämie.

[b] Konjunktivitis umfasst folgende PTs: Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, nichtinfektiöse Konjunktivitis.

[c] Interstitielle Lungenerkrankung umfasst folgende PTs: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis.

[d] Stomatitis umfasst folgende PTs: aphthöses Ulkus, Cheilitis, Mundtrockenheit, Schleimhautentzündung, Mundulzeration, Mundschmerzen, Schmerzen im Oropharynx, Stomatitis.

[e] Ausschlag (auch als Ausschlag und erythematöse Hauterkrankungen bezeichnet) umfasst folgende PTs: Akne, akneiforme Dermatitis, Erythem, Erythema multiforme, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag.

[f] Trockene Haut umfasst folgende PTs: trockene Haut, Xerose.

[g] Pruritus umfasst folgende PTs: Pruritus, Ausschlag mit Juckreiz.

[h] Nagelerkrankung umfasst folgende PTs: einwachsender Nagel, Nagelbettblutung, Nagelbettentzündung, Nagelverfärbung, Nagelerkrankung, Nagelinfektion, Nageltoxizität, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadesis, Paronychie.

[i] Exfoliation der Haut (auch als exfoliative Hauterkrankungen bezeichnet) umfasst folgende PTs: exfoliativer Ausschlag, Exfoliation der Haut.

[j] Transaminasen erhöht umfasst folgende PTs: Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht.

mediane Dauer exfoliativer Hauterkrankungen Grad ≥ 3 betrug 2 Wochen.

Erhöhte Transaminasen

Erhöhte Transaminasen (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht) wurden bei 22,0 % der Patienten berichtet, die Vizimpro erhielten. Sie wiesen einen Grad 1 bis 3 auf, wobei in den meisten Fällen ein Grad 1 vorlag (18,4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Die mediane Dauer bis zur ersten Episode erhöhter Transaminasen beliebigen Grads betrug etwa 12 Wochen. Die mediane Dauer bis zur schlimmsten Episode erhöhter Transaminasen betrug bei Patienten, die Dacomitinib erhielten, 12 Wochen. Die mediane Dauer erhöhter Transaminasen jeglichen Grads und des Grads ≥ 3 betrug 11 Wochen bzw. 1 Woche.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die bei Dosen über 45 mg einmal täglich am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren hauptsächlich Nebenwirkungen des Magen-Darm-Trakts, der Haut und des Gesundheitszustands insgesamt (z. B. Fatigue, Unwohlsein und Gewichtsverlust).

Ein Antidot für Dacomitinib ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Dacomitinib-Überdosierung sollte aus einer symptomatischen Therapie und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EB07

Wirkmechanismus

Dacomitinib ist ein panhumaner Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) HER (EGFR/ HER1, HER2 und HER4) mit Aktivität gegen mutierten EGFR mit Deletionen in Exon 19 oder der L858R-Substitution in Exon 21. Dacomitinib bindet selektiv und irreversibel an die Bindungsstellen seiner HER-Familie und sorgt so für eine länger andauernde Hemmung.

Klinische Wirksamkeit

Vizimpro in der Erstlinienbehandlung von NSCLC-Patienten mit aktivierenden Mutationen im EGF-Rezeptor (ARCHER 1050)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vizimpro wurden in einer Phase-3-Studie (ARCHER 1050) an Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignetem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen untersucht, um die Überlegenheit von Dacomitinib gegenüber Gefitinib nachzuweisen. Insgesamt 452 Patienten wurden in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, unverblindeten Phase-3-Studie im Verhältnis 1 : 1 auf Dacomitinib oder Gefitinib randomisiert.

Die Therapie wurde kontinuierlich täglich peroral bis zum Fortschreiten der Erkrankung, der Einleitung einer neuen Krebstherapie, nicht vertretbarer Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung, Tod oder Entscheidung des Prüfarztes zur Einhaltung der Vorgaben des Prüfplans verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren ethnische Zugehörigkeit (Japaner gegenüber Festlandchinesen gegenüber anderen Ostasiaten gegenüber Nicht-Ostasiaten gemäß Angaben des Patienten) und EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion gegenüber der L858R-Mutation in Exon 21). Der EGFR-Mutationsstatus wurde mithilfe eines standardisierten handelsüblichen Testkits bestimmt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) gemäß unabhängiger zentraler radiologischer (*Independent Radiology Central*, IRC) Untersuchung. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten objektive

Tabelle 4. Sehr häufige Nebenwirkungen in der Phase-3-Studie ARCHER 1050 (n = 451)

	Dacomitinib (n = 227)			Gefitinib (n = 224)		
Nebenwirkungen[a]	**Alle Schweregrade %**	**Grad 3 %**	**Grad 4 %**	**Alle Schweregrade %**	**Grad 3 %**	**Grad 4 %**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Appetit vermindert	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hypokaliämie[b]	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
Augenerkrankungen						
Konjunktivitis[c]	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö[d]	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatitis[e]	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Übelkeit	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Ausschlag[f]	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Trockene Haut[g]	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Pruritus[h]	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Nagelerkrankung[i]	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopezie	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Asthenie	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
Untersuchungen						
Transaminasen erhöht[j]	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Gewicht erniedrigt	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

[a] Es wurden nur Nebenwirkungen mit einer Inzidenz ≥ 10 % im Dacomitinib-Arm berücksichtigt.
[b] Hypokaliämie umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen (PTs): Kalium im Blut erniedrigt, Hypokaliämie.
[c] Konjunktivitis umfasst folgende PTs: Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, nichtinfektiöse Konjunktivitis.
[d] Im Dacomitinib-Arm wurde 1 tödliches Ereignis berichtet.
[e] Stomatitis umfasst folgende PTs: aphthöses Ulkus, Cheilitis, Mundtrockenheit, Schleimhautentzündung, Mundulzeration, Mundschmerzen, Schmerzen im Oropharynx, Stomatitis.
[f] Ausschlag umfasst folgende PTs: Akne, akneiforme Dermatitis, Erythem, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag.
[g] Trockene Haut umfasst folgende PTs: trockene Haut, Xerose.
[h] Pruritus umfasst folgende PTs: Pruritus, Ausschlag mit Juckreiz.
[i] Nagelerkrankung umfasst folgende PTs: einwachsender Nagel, Nagelverfärbung, Nagelerkrankung, Nagelinfektion, Nageltoxizität, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadesis, Paronychie.
[j] Transaminasen erhöht umfasst folgende PTs: Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht.

Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS).

Die demografischen Eigenschaften der Gesamtstudienpopulation lauteten wie folgt: 60 % Frauen, medianes Alter bei der Aufnahme 62 Jahre, davon 10,8 % ≥ 75 Jahre. 30 % wiesen bei Studienbeginn einen *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Leistungsstatus (*performance status*, PS) von 0 und 70 % von 1 auf. 59 % hatten eine Exon-19-Deletion und 41 % eine L858R-Mutation in Exon 21. Ethnische Zugehörigkeit: 23 % Weiße, 77 % Asiaten und < 1 % Schwarze. Patienten mit Hirn- oder leptomeningealen Metastasen oder einem ECOG-PS ≥ 2 waren aus der Studie ausgeschlossen.

Bei Patienten, die auf Dacomitinib randomisiert wurden, wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gemäß IRC-Beurteilung im Vergleich zu Patienten festgestellt, die auf Gefitinib randomisiert wurden (siehe Tabelle 5 und Abbildung 1). Die Ergebnisse von Untergruppen-Analysen des PFS gemäß IRC-Beurteilung basierend auf Ausgangseigenschaften stimmten mit denjenigen der Primäranalyse von PFS überein. Die *Hazard Ratio* (HR) für das PFS gemäß IRC-Beurteilung bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten betrug jeweils 0,509 (95 %-KI: 0,391; 0, 662) bzw. 0,889 (95 %-KI: 0,568; 1,391). Bei asiatischen Patienten betrug das mediane PFS im Dacomitinib-Arm 16,5 Monate und im Gefitinib-Arm 9,3 Monate. Bei nicht-asiatischen Patienten betrug das mediane PFS im Dacomitinib-Arm 9,3 Monate und im Gefitinib-Arm 9,2 Monate.

Die Ergebnisse in Bezug auf das OS in der abschließenden Analyse (Stichtag für das Ende der Datenerhebung 17. Februar 2017), d. h. nachdem 48,7 % der Ereignisse aufgetreten waren, zeigten eine HR von 0,760 (95 %-KI: 0,582; 0,993) und eine Verlängerung des medianen OS um 7,3 Monate (medianes OS: 34,1 Monate [95 %-KI: 29,5; 37,7] bzw. 26,8 Monate [95 %-KI: 23,7; 32,1] im Dacomitinib- gegenüber dem Gefitinib-Arm). Aufgrund des hierarchischen Prüfansatzes wurde die Analyse jedoch mit der ORR beendet, da die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde. Aus diesem Grund konnte die statistische Signifikanz der OS-Verbesserung nicht formal beurteilt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dacomitinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von NSCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis 45 mg Dacomitinib-Tabletten beträgt die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Dacomitinib im Vergleich zur intravenösen Verabreichung 80 % (Spanne: 65 % bis 100 %). Die C_{max} wird 5 bis 6 Stunden nach der oralen Verabreichung erreicht. Nach

Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse aus ARCHER 1050 bei Patienten mit zuvor unbehandeltem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen – ITT-Population*

	Dacomitinib n = 227	Gefitinib n = 225
Progressionsfreies Überleben (gemäß IRC)		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (95 %-KI)[a]	0,589 (0,469; 0,739)	
Zweiseitiger p-Wert[b]	< 0,0001	
Objektive Ansprechrate (gemäß IRC)		
Objektive Ansprechrate % (95 %-KI)	74,9 % (68,7; 80,4)	71,6 % (65,2; 77,4)
Zweiseitiger p-Wert[c]	0,3883	
Dauer des Ansprechens bei Respondern (gemäß IRC)		
Anzahl Responder gemäß IRC-Beurteilung, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Mediane DoR in Monaten (95 %-KI)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (95 %-KI)[a]	0,403 (0,307; 0,529)	
Zweiseitiger p-Wert[b]	< 0,0001	

* Daten basierend auf Stichtag 29. Juli 2016

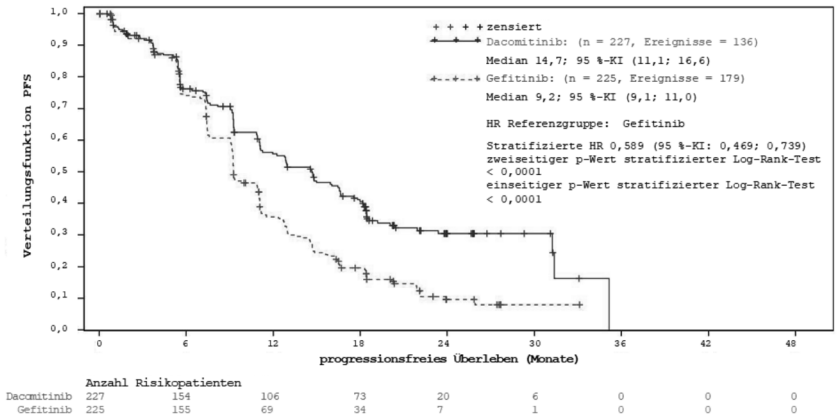
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; EGFR = epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); HR = Risikoquotient (*hazard ratio*); IRC = unabhängige zentrale radiologische Untersuchung (*Independent Radiologic Central*); ITT = Intent-to-treat; IWRS = interaktives Web-basiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); n = Gesamtanzahl; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); DoR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*).

a. Aus stratifizierter Cox-Regression. Stratifizierungsfaktoren waren ethnische Zugehörigkeit (Japaner gegenüber Festlandchinesen und andere Ostasiaten gegenüber Nicht-Ostasiaten) und EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion gegenüber der L858R-Mutation in Exon 21) bei der Randomisierung mittels IWRS.

b. Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren waren ethnische Zugehörigkeit (Japaner gegenüber Festlandchinesen und andere Ostasiaten gegenüber Nicht-Ostasiaten) und EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion gegenüber der L858R-Mutation in Exon 21) bei der Randomisierung mittels IWRS.

c. Basierend auf stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Stratifizierungsfaktoren waren ethnische Zugehörigkeit (Japaner gegenüber Festlandchinesen und andere Ostasiaten gegenüber Nicht-Ostasiaten) und EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion gegenüber der L858R-Mutation in Exon 21) bei der Randomisierung mittels IWRS.

Abbildung 1. ARCHER 1050 – Kaplan-Meier-Kurve für das PFS gemäß IRC-Beurteilung – ITT-Population



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; HR = Risikoquotient (hazard ratio); IRC = unabhängige zentrale radiologische Untersuchung (Independent Radiologic Central); ITT = Intent-to-Treat; n = Gesamtanzahl; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

täglicher Verabreichung von Dacomitinib 45 mg war der *Steady State* innerhalb von 14 Tagen erreicht. Nahrung hat keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit. Dacomitinib ist ein Substrat der Membrantransportproteine P-gp und BCRP. In Anbetracht der oralen Bioverfügbarkeit von 80 % ist es jedoch unwahrscheinlich, dass diese Membrantransportproteine sich auf die Resorption von Dacomitinib auswirken.

Verteilung

Dacomitinib wird im Körper umfassend verteilt. Das mittlere Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt 27 l/kg Körpergewicht (Patient mit 70 kg) [Variationskoeffizient (*coefficient of variation*, CV %): 18 %] nach intravenöser Verabreichung. Im Plasma bindet Dacomitinib an Albumin und saures α_1-Glykoprotein. Die ungebundene Fraktion beträgt bei gesunden Freiwilligen etwa 2 % *in vitro* und *ex vivo*.

Biotransformation

Die wichtigsten Stoffwechselwege für Dacomitinib beim Menschen sind Oxidation und Glutathionkonjugation. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis 45 mg [^{14}C] Dacomitinib war der am umfassendsten zirkulierende Metabolit O-Desmethyl-Dacomitinib. *In vitro* zeigte der Metabolit eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie Dacomitinib in den biochemischen *In-vitro*-Assays. Im Stuhl waren Dacomitinib, O-Desmethyl-Dacomitinib, ein Cystein-Konjugat von Dacomitinib und ein monooxygenierter Metabolit von Dacomitinib die hauptsächlichen medikamentenabgeleiteten Komponenten. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass CYP2D6 das wichtigste CYP-Isoenzym für die Bildung von O-Desmethyl-Dacomitinib ist, während CYP3A4 an der Bildung anderer, weniger wichtiger oxidativer Metaboliten beteiligt ist. O-Desmethyl-Dacomitinib war für 16 % der Radioaktivität im menschlichen Plasma verantwortlich und wird hauptsächlich durch CYP2D6 und in geringerem Maße durch CYP2C9 gebildet. Die Hemmung von CYP2D6 führte zu einer um etwa 90 % verringerten Exposition gegenüber dem Metaboliten und einer Erhöhung der Dacomitinib-Exposition um etwa 37 %.

Weitere Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Auswirkungen von Dacomitinib und O-Desmethyl-Dacomitinib auf CYP-Enzyme

In vitro haben Dacomitinib und sein Metabolit O-Desmethyl-Dacomitinib in klinisch relevanten Konzentrationen ein geringes Potenzial für die Hemmung der Aktivitäten von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4/5. *In vitro* hat Dacomitinib in klinisch relevanten Konzentrationen ein geringes Potenzial für die Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

Auswirkungen von Dacomitinib auf Arzneimitteltransporter

In vitro hat Dacomitinib ein geringes Potenzial für die Hemmung der Aktivität der Arzneimitteltransporter P-gp (systemisch), organischer Anionentransporter (OAT)1 und OAT3, OCT2 und organisches Anionentransportierendes Polypeptid (OATP)1B1 und OATP1B3, könnte aber in klinisch relevanten Konzentrationen die Aktivität von

P-gp (GI), BCRP (systemisch und GI) und OCT1 hemmen.

Auswirkungen von Dacomitinib auf UGT-Enzyme

In vitro besitzt Dacomitinib ein geringes Potenzial für die Hemmung von Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 und UGT2B15.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Dacomitinib beträgt 54 bis 80 Stunden. Dacomitinib zeigte eine Clearance von 20,0 l/Std. mit einer interindividuellen Variabilität von 32 % (CV %). Bei 6 gesunden männlichen Probanden, die eine oral verabreichte Einzeldosis von [^{14}C] radioaktiv markiertem Dacomitinib erhielten, wurden durchschnittlich 82 % der verabreichten Radioaktivität innerhalb von 552 Stunden wiedergefunden. Die Fäzes (79 % der Dosis) waren der wichtigste Eliminationsweg. 3 % der Dosis wurden im Urin wiedergefunden. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis war unverändertes Dacomitinib.

Besondere Patientengruppen

Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Körpergewicht

Populationspharmakokinetische Analysen lassen darauf schließen, dass Alter, ethnische Zugehörigkeit (Asiaten und Nicht-Asiaten), Geschlecht und Körpergewicht des Patienten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die prognostizierte Exposition gegenüber Dacomitinib im *Steady State* haben. Ungefähr 90 % der Patienten, die in diese Analyse eingeschlossen wurden, waren Asiaten oder Weiße.

Leberinsuffizienz

In einer Studie speziell zur Untersuchung von Leberinsuffizienz war die Exposition gegenüber Dacomitinib (AUC_{inf} und C_{max}) nach einer oralen Einzeldosis 30 mg Vizimpro bei leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse A, n = 8) unverändert. Bei einer mittelschweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B, n = 9) verringerte sich die Exposition im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion (n = 8) um 15 % bzw. 20 %. In einer zweiten Studie speziell zur Untersuchung von Leberinsuffizienz war die Exposition gegenüber Dacomitinib nach einer oralen Einzeldosis 30 mg Vizimpro bei Teilnehmern mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C, n = 8) im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion (n = 8) in Bezug auf die AUC_{inf} unverändert und in Bezug auf die C_{max} um 31 % erhöht. Des Weiteren zeigte eine populationspharmakokinetische Analyse mit Daten von 1.381 Patienten, darunter 158 Patienten mit leichter Leberinsuffizienz gemäß Kriterien des *National Cancer Institute* (NCI) [Gesamtbilirubin ≤ obere Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN und beliebiger AST, n = 158], dass sich eine leichte Einschränkung der Leberfunktion nicht auf die Pharmakokinetik von Dacomitinib auswirkt. In der kleinen Gruppe von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz [Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und beliebiger AST, n = 5] wurde keine Veränderung der Pharmakokinetik von Dacomitinib nachgewiesen.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden keine klinischen Studien durchgeführt. In populationspharmakokinetischen Analysen führte leichte (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min, n = 590) und mittelschwere (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min, n = 218) Niereninsuffizienz nicht zu einer Veränderung der Pharmakokinetik von Dacomitinib im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min, n = 567). Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min, n = 4) vor. Die Pharmakokinetik bei Hämodialyse-Patienten wurde nicht untersucht.

Zusammenhang zwischen Exposition und Ansprechen

Im untersuchten Expositionsbereich wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Dacomitinib und der Wirksamkeit beschrieben. Ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen Exposition und Sicherheit wurde für Ausschlag/ akneiforme Dermatitis, andere Hauttoxizitäten, Diarrhö Grad ≥ 3 und Stomatitis Grad ≥ 1 nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Gabe über bis zu 6 Monate bei Ratten und 9 Monate bei Hunden wurden hauptsächlich Toxizitäten der Haut/ Haare (Hautveränderungen bei Ratten und Hunden, Atrophie/ Dysplasie von Haarfollikeln bei Ratten), Nieren (Papillennekrose, häufig einhergehend mit Degeneration, Regeneration, Erweiterung und/ oder Atrophie der Tubuli und Veränderungen von Urinmarkern mit Hinweis auf Nierenschäden bei Ratten, Erosion oder Ulzeration des Nierenbeckenepithels mit damit einhergehender Entzündung ohne Veränderungen als Anzeichen einer Nierendysfunktion bei Hunden), Augen (Atrophie des Hornhautepithels bei Ratten und Hunden, Ulzera/ Erosionen der Kornea mit roter/ geschwollener Konjunktiva, Konjunktivitis, Nickhautdrüsenvorfall, vermehrtes Blinzeln, teilweise geschlossene Augen, Tränenfluss und/ oder Augenausfluss bei Hunden) und des Verdauungssystems (Enteropathie bei Ratten und Hunden, Erosionen/ Ulzera im Maul mit Rötung der Schleimhäute bei Hunden) sowie Atrophie der Epithelzellen anderer Organe bei Ratten festgestellt. Des Weiteren wurden nur bei Ratten eine hepatozelluläre Nekrose mit Erhöhung der Transaminasen und eine hepatozelluläre Vakuolisierung beobachtet. Die Toxizitäten waren reversibel, ausgenommen Veränderungen der Haarfollikel und Nieren. Alle Effekte traten bei systemischen Expositionen auf, die unterhalb der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 45 mg einmal täglich lagen.

Genotoxizität

Dacomitinib wurde einer Reihe von Untersuchungen der Genotoxizität unterzogen. In einem Rückmutationstest (Ames-Assay) an Bakterien war Dacomitinib nicht mutagen. Des Weiteren war Dacomitinib im *In-vivo*-Mikrokerntest des Knochenmarks männlicher und weiblicher Ratten weder klastogen noch aneugen. Im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten war Dacomitinib in zytotoxischen Konzentrationen klastogen. Dacomitinib ist nicht unmittelbar reaktiv gegenüber DNA, wie anhand einer negativen Reaktion im Rückmutationstest an Bakterien gezeigt wurde. In Konzentrationen bis etwa zum 60- bis 70-fachen der AUC oder C_{max} des ungebundenen Wirkstoffs bei der beim Menschen empfohlenen Dosis wurde im Mikrokerntest des Knochenmarks zudem keine Chromosomenschädigung verursacht. Eine Genotoxizität von Dacomitinib ist in Konzentrationen, die zu einer klinisch relevanten Exposition führen, somit nicht zu erwarten.

Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Dacomitinib durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Dacomitinib durchgeführt. In Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Gabe von Dacomitinib wurden bei weiblichen Ratten, die (6 Monate lang) etwa das 0,3-fache der AUC des ungebundenen Wirkstoffs bei der beim Menschen empfohlenen Dosis erhielten, Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane festgestellt, die sich auf eine reversible Epithelatrophie in Zervix und Vagina beschränkten. Weder bei männlichen Ratten, die 6 Monate lang ≤ 2 mg/kg/Tag (etwa das 1,1-fache der AUC des ungebundenen Wirkstoffs bei der beim Menschen empfohlenen Dosis) noch bei Hunden, die 9 Monate lang ≤ 1 mg/kg/Tag (etwa das 0,3-fache der AUC des ungebundenen Wirkstoffs bei der beim Menschen empfohlenen Dosis) erhielten, wurden Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane festgestellt.

Entwicklungstoxizität

In Untersuchungen der embryofetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen erhielten trächtige Tiere während der Phase der Organogenese orale Dosen bis zum etwa 2,4-fachen bzw. 0,3-fachen der AUC des ungebundenen Wirkstoffs bei der beim Menschen empfohlenen Dosis. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde eine geringere Gewichtszunahme und verminderte Nahrungsaufnahme der Muttertiere festgestellt. Die maternal-toxische Dosierung war bei Ratten fetotoxisch und führte zu einem verminderten fetalen Körpergewicht und einer höheren Inzidenz nicht ossifizierter Mittelfußknochen.

Phototoxizität

In einer Studie zur Phototoxizität von Dacomitinib bei pigmentierten Ratten zeigte sich kein phototoxisches Potenzial.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

In Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt wurde gezeigt, dass Dacomitinib das Potenzial hat, sehr persistent, bioakkumulativ und toxisch für die Umwelt zu sein (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Vizimpro® 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten

Filmüberzug

Opadry II blau 85F30716, bestehend aus:
Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert (E 1203)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/ Aluminium-Blisterpackung mit 10 Filmtabletten. Jede Packung enthält 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dacomitinib hat das Potenzial, eine sehr persistente, bioakkumulative und toxische Substanz zu sein (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. April 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

VIZIMPRO 15 mg, VIZIMPRO 30 mg, VIZIMPRO 45 mg: Blisterpackung mit 30 Filmtabletten (N1)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

VIZIMPRO 15 mg, VIZIMPRO 30 mg, VIZIMPRO 45 mg: Blisterpackung mit 30 Filmtabletten

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

022387-103716