VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vizimpro 15 mg filmdrasjerte tabletter
Vizimpro 30 mg filmdrasjerte tabletter
Vizimpro 45 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vizimpro 15 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder dakomitinibmonohydrat tilsvarende 15 mg dakomitinib (dacomitinib.).

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg laktosemonohydrat.

Vizimpro 30 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder dakomitinibmonohydrat tilsvarende 30 mg dakomitinib (dacomitinib.).

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 81 mg laktosemonohydrat.

Vizimpro 45 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder dakomitinibmonohydrat tilsvarende 45 mg dakomitinib (dacomitinib.).

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 121 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Vizimpro 15 mg filmdrasjerte tabletter
Blå, filmdrasjert, 6,35 mm, rund bikonveks tablett, preget med "Pfizer" på én side og "DCB15" på den andre siden.

Vizimpro 30 mg filmdrasjerte tabletter
Blå, filmdrasjert, 7,5 mm, rund bikonveks tablett, preget med "Pfizer" på én side og "DCB30" på den andre siden.

Vizimpro 45 mg filmdrasjerte tabletter
Blå, filmdrasjert, 9,0 mm, rund bikonveks tablett, preget med "Pfizer" på én side og "DCB45" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Vizimpro, som monoterapi, er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-aktiverende mutasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Vizimpro bør startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med legemidler til kreftbehandling.

EGFR-mutasjonsstatus skal fastslås før behandlingsstart med dakomitinib (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalte doseringen av Vizimpro er 45 mg oralt én gang daglig, frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Pasientene bør oppfordres til å ta dosen på cirka samme tidspunkt hver dag. Hvis pasienten kaster opp eller glemmer en dose, skal pasienten ikke ta en ekstra dose. Den neste foreskrevne dosen bør tas til vanlig tid neste dag.

Dosejusteringer
Dosejusteringer kan være påkrevd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Ved behov for dosereduksjon, bør Vizimpro-dosen reduseres som beskrevet i tabell 1. Retningslinjer for dosejustering og håndtering av spesifikke bivirkninger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger relatert til Vizimpro

Dosenivå	**Dose (én gang daglig)**
Anbefalt startdose	45 mg
Første dosereduksjon	30 mg
Andre dosereduksjon	15 mg

Tabell 2. Dosejustering og håndtering av spesifikke bivirkninger relatert til Vizimpro

Bivirkninger	**Dosejustering**
Interstitiell lungesykdom (ILD/pneumonitt)	• Opphold i dakomitinibbehandling under diagnostisk evaluering av ILD/pneumonitt. • Dakomitinib skal seponeres permanent hvis ILD/pneumonitt bekreftes.
Diaré	• Ved grad 1 diaré er det ikke nødvendig med dosejustering. Start behandling med diaréhemmende legemidler (f.eks. loperamid) ved første utbrudd av diaré. Oppmuntre til tilstrekkelig oralt væskeinntak ved diaré. • Ved grad 2 diaré som ikke forbedres til grad ≤ 1 innen 24 timer ved hjelp av diaréhemmende legemidler (f.eks. loperamid) og tilstrekkelig oralt væskeinntak, skal dakomitinib seponeres. Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta dakomitinib ved samme dosenivå. Reduksjon med ett dosenivå kan også vurderes. • Ved grad ≥ 3 diaré skal dakomitinib seponeres. Behandle med diaréhemmende legemidler (f.eks. loperamid) og tilstrekkelig oralt væskeinntak, intravenøse væsker eller elektrolytter etter behov. Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta dakomitinib med en reduksjon på ett dosenivå.
Hudrelaterte bivirkninger	• Ved grad 1 utslett eller erytematøse hudlidelser er det ikke nødvendig med dosejustering. Start behandling (f.eks. antibiotika, topikale steroider og bløtgjørende midler). • Ved grad 1 eksfolierende hudlidelser er det ikke nødvendig med dosejustering. Start behandling (f.eks. orale antibiotika og topikale steroider).

Bivirkninger	Dosejustering
	• Ved grad 2 utslett, erytematøse eller eksfolierende hudlidelser er det ikke nødvendig med dosejustering. Start eller trapp opp behandlingen (f.eks. orale antibiotika og topikale steroider). • Hvis grad 2 utslett, erytematøse eller eksfolierende hudlidelser vedvarer i 72 timer til tross for behandling skal dakomitinib seponeres. Ved bedring til grad ≤ 1 gjenoppta dakomitinib ved samme dosenivå. Reduksjon med ett dosenivå kan også vurderes. • Ved grad ≥ 3 utslett, erytematøse eller eksfolierende hudlidelser skal dakomitinib seponeres. Start eller fortsett behandlingen, og/eller gi ytterligere behandling (f.eks. bredspektrede orale eller intravenøse antibiotika og topikale steroider). Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta dakomitinib med en reduksjon på ett dosenivå.
Andre	• Ved grad 1 eller 2 toksisitet er det ikke nødvendig med dosejustering. • Ved grad ≥ 3 toksisitet, seponer dakomitinib til symptomene bedres til grad ≤ 2. Ved bedring, gjenoppta dakomitinib med en reduksjon på ett dosenivå.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon
Ingen endring av startdosen er nødvendig ved administrering av Vizimpro til pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Startdosen med Vizimpro bør justeres til 30 mg én gang daglig hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Dosen kan økes til 45 mg én gang daglig basert på individuell sikkerhet og toleranse etter minst 4 uker med behandling (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen endring av startdosen er nødvendig ved administrering av Vizimpro til pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] ≥ 30 ml/min). En begrenset mengde data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) er tilgjengelig. Ingen data fra pasienter som trenger hemodialyse er tilgjengelig. Ingen doseanbefalinger kan derfor gis for noen av disse pasientpopulasjonene (se pkt. 5.2).

Eldre
Ingen endring av startdosen av Vizimpro er nødvendig hos eldre (≥ 65 år) pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Vizimpro i den pediatriske populasjonen (< 18 år) har ikke blitt fastslått.
Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Vizimpro er til oral bruk. Tablettene skal svelges med vann og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vurdering av EGFR-mutasjonsstatus

Ved vurdering av EGFR-mutasjonsstatus for en pasient er det viktig å velge en godt validert og robust metode for å unngå falske negative eller falske positive funn.

Interstitiell lungesykdom (ILD) / pneumonitt

ILD/pneumonitt, som kan være dødelig, er rapportert hos pasienter som fikk Vizimpro (se pkt. 4.8). Pasienter med tidligere ILD er ikke undersøkt.

Det bør utføres en grundig vurdering av alle pasienter med akutt utbrudd eller uforklarlig forverring av lungesymptomer (f.eks. dyspné, hoste, feber) for å utelukke ILD/pneumonitt. Det skal gjøres et opphold i behandlingen med dakomitinib inntil disse symptomene er utredet. Dersom ILD/pneumonitt bekreftes, skal dakomitinib seponeres permanent, og nødvendig behandling igangsettes ved behov (se pkt. 4.2).

Diaré

Diaré, inkludert alvorlig diaré, har vært rapportert svært ofte ved behandling med Vizimpro (se pkt. 4.8). Diaré kan føre til dehydrering med eller uten nedsatt nyrefunksjon, noe som kan være dødelig dersom dette ikke behandles tilstrekkelig.

Proaktiv behandling av diaré bør startes opp ved første tegn på diaré, spesielt innen de første 2 ukene etter oppstart med dakomitinib. Behandlingen inkluderer tilstrekkelig væskeinntak kombinert med diaréhemmende legemidler, og den bør fortsette til pasienten har hatt 12 timer uten løs avføring. Bruk diaréhemmende legemidler (f.eks. loperamid) og øk til den høyeste anbefalte godkjente dosen om nødvendig. Pasienter kan ha behov for doseavbrudd og/eller dosereduksjon ved behandling med dakomitinib. Pasienter bør opprettholde tilstrekkelig oralt væskeinntak, og pasienter som blir dehydrert kan ha behov for intravenøs væske- og elektrolyttbehandling (se pkt. 4.2).

Hudrelaterte bivirkninger

Utslett, erytematøse og eksfolierende hudlidelser er rapportert hos pasienter behandlet med Vizimpro (se pkt. 4.8).

Tørr hud kan forebygges ved å starte behandling med fuktighetskremer. Dersom det oppstår utslett, bør behandling med topikal antibiotika, bløtgjørende midler og topikale steroider igangsettes. Start med orale antibiotika og topikale steroider hos pasienter som utvikler eksfolierende hudlidelser. Vurder også å legge til bredspektrede orale eller intravenøse antibiotika dersom noen av disse tilstandene forverres til en alvorlighetsgrad som er høyere enn eller lik grad 2. Utslett, erytematøse og eksfolierende hudlidelser kan oppstå eller bli forverret på hudområder eksponert for sol. Råd pasientene til å bruke dekkende klær og solkrem før soleksponering. Pasienter kan ha behov for doseavbrudd og/eller dosereduksjon ved behandling med dakomitinib (se pkt. 4.2).

Levertoksisitet og økning av transaminaser

Økning av transaminaser (økning av alaninaminotransferase, økning av aspartataminotransferase, økning av transaminaser) er rapportert under behandling med Vizimpro (se pkt. 4.8). Blant NSCLC-pasienter som ble behandlet med dakomitinib 45 mg daglig, har det vært rapportert om levertoksisitet hos 4 (1,6 %) pasienter. Totalt i hele utviklingsprogrammet til dakomitinib har leversvikt fått dødelig utfall hos 1 pasient. Regelmessig leverfunksjonstesting anbefales derfor. Hos pasienter som får store økninger av transaminaser når de tar dakomitinib, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450 (CYP)2D6

Vizimpro kan øke eksponeringen (eller redusere eksponeringen av aktive metabolitter) av andre legemidler metabolisert via CYP2D6. Samtidig bruk av legemidler som hovedsakelig blir metabolisert via CYP2D6 bør unngås, med mindre disse legemidlene er vurdert som nødvendige (se pkt. 4.5).

Andre former for interaksjoner

Samtidig bruk av protonpumpehemmere (PPI) med dakomitinib bør unngås (se pkt. 4.5).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av dakomitinib med midler som øker gastrisk pH

Den vandige oppløseligheten til dakomitinib er pH-avhengig, der en lav (sur) pH fører til høyere oppløselighet. Data fra en studie med 24 friske personer indikerte at samtidig administrering av en enkeltdose på 45 mg dakomitinib sammen med PPI rabeprazol 40 mg én gang daglig i 7 dager, reduserte dakomitinib C_{max}, AUC_{0-96h} (arealet under konsentrasjon-tidskurven fra 0 til 96 timer) og AUC_{inf} (AUC fra 0 timer til uendelig) (n = 14) med henholdsvis 51 %, 39 % og 29 %, sammenlignet med en enkeltdose på 45 mg dakomitinib administrert alene. PPIs bør unngås under behandling med dakomitinib (se pkt. 4.4).

Basert på data fra observasjoner av 8 pasienter fra A7471001-studien var det ingen tilsynelatende effekt av lokal administrering av antacida på C_{max} og AUC_{inf} for dakomitinib. Basert på samlede data hos pasienter var det ingen tilsynelatende effekt av histamin-2 (H2)-reseptorantagonister på den gjennomsnittlige steady-state-konsentrasjonen av dakomitinib (geometrisk gjennomsnittsverdi på 86 % (90 % KI: 73; 101). Lokale antacida og H2-reseptorantagonister kan brukes om nødvendig. Dakomitinib bør administreres 2 timer før eller minst 10 timer etter inntak av H2-reseptoranatgonister.

Samtidig administrering av dakomitinib og CYP2D6-substrater

Samtidig administrering av en oral enkeltdose på 45 mg dakomitinib økte gjennomsnittlig eksponering (AUC_{siste} og C_{max}) av dekstrometorfan, et probe-CYP2D6-substrat, med henholdsvis 855 % og 874 % sammenlignet med administrering av kun dekstrometorfan. Disse resultatene tyder på at dakomitinib kan øke eksponeringen av andre legemidler (eller redusere eksponeringen for aktive metabolitter) som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6. Samtidig bruk av legemidler som hovedsakelig blir metabolisert via CYP2D6 bør unngås (se pkt. 4.4). Dersom samtidig bruk av slike legemidler er vurdert som nødvendig, bør legemidlenes respektive doseanbefalinger for samtidig administrering med sterke CYP2D6-hemmere følges.

Effekt av dakomitinib på legemiddeltransportører

Basert på *in vitro*-data, kan dakomitinib ha potensial til å hemme aktiviteten til P-glykoprotein (P-gp) (i gastrointestinaltraktus (GI-traktus)), brystkreftresistensprotein (BCRP) (systemisk og i GI-traktus) og organisk kationtransportør (OCT)1 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon

Kvinner i fertil alder skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med Vizimpro. Kvinner i fertil alder som får dette legemidlet, bør bruke sikre prevensjonsmidler under behandlingen og i minst 17 dager (5 ganger halveringstid) etter at behandlingen er avsluttet.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av dakomitinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist begrensede reproduksjonstoksiske effekter (lavere maternal økning i kroppsvekt og matinntak hos rotter og kaniner, lavere fostervekt og høyere forekomst av manglende ossifisering av metatarsaler hos rotter) (se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen, kan dakomitinib forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne. Dakomitinib skal ikke brukes under graviditet. Kvinnelige pasienter som tar dakomitinib under svangerskapet eller som blir gravide mens de tar dakomitinib, må informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om dakomitinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Siden mange legemidler utskilles i morsmelk, og på grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger ved eksponering av dakomitinib hos spedbarn som ammes, skal mødre frarådes å amme når de tar dette legemidlet.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med dakomitinib. Prekliniske sikkerhetsstudier viste reversibel atrofi i epitelvevet i livmorhalsen og vagina hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vizimpro har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever fatigue eller får synsrelaterte bivirkninger ved bruk av dakomitinib, bør utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Median varighet av behandling med Vizimpro på tvers av det samlede datasettet var 66,7 uker.

De vanligste (> 20 %) bivirkningene hos pasienter som fikk dakomitinib, var diaré (88,6 %), utslett (79,2 %), stomatitt (71,8 %), neglesykdom (65,5 %), tørr hud (33,3 %), redusert matlyst (31,8 %), konjunktivitt (24,7 %), vektreduksjon (24,3 %), alopesi (23,1 %), kløe (22,4 %), økning i transaminaser (22,0 %) og kvalme (20,4 %).

Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 6,7 % av pasientene som ble behandlet med dakomitinib. De hyppigst (≥ 1 %) rapporterte alvorlige bivirkningene hos pasienter som fikk dakomitinib, var diaré (2,0 %), interstitiell lungesykdom (1,2 %), utslett (1,2 %) og redusert matlyst (1,2 %).

Bivirkninger som førte til dosereduksjon ble rapportert hos 52,2 % av pasientene som ble behandlet med dakomitinib. De hyppigst rapporterte (> 5 %) årsakene til dosereduksjon på grunn av bivirkninger hos pasienter som fikk dakomitinib, var utslett (32,2 %), neglesykdom (16,5 %) og diaré (7,5 %).

Bivirkninger som førte til permanent seponering ble rapportert hos 6,7 % av pasientene som ble behandlet med dakomitinib. De vanligste (> 0,5 %) årsakene til permanent seponering knyttet til

bivirkninger hos pasienter som fikk dakomitinib, var utslett (2,4 %), interstitiell lungesykdom (2,0 %) og diaré (0,8 %).

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser bivirkninger for Vizimpro. Bivirkningene er angitt i henhold til organklassesystem. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene presentert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene angitt først, etter følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100) eller sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger rapportert for dakomitinib i kliniske studier (N = 255)

Organklassesystem	**Svært vanlige**	**Vanlige**
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert matlyst Hypokalemi[a]	Dehydrering
Nevrologiske sykdommer		Dysgeusi
Øyesykdommer	Konjunktivitt[b]	Keratitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Interstitiell lungesykdom*[c]
Gastrointestinale sykdommer	Diaré* Stomatitt[d] Oppkast Kvalme	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett[e] Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom Hudfissurer Tørr hud[f] Kløe[g] Neglesykdom[h] Alopesi	Hudeksfoliering[i] Hypertrikose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue Asteni	
Undersøkelser	Økning av transaminaser[j] Vektreduksjon	

Data basert på totalt 255 pasienter i flere kliniske studier som fikk Vizimpro 45 mg én gang daglig som startdose som førstelinjebehandling av NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner.

*Dødelige hendelser ble rapportert.
[a] Hypokalemi omfatter: Redusert kaliumnivå i blodet, hypokalemi.
[b] Konjunktivitt omfatter: Blefaritt, konjunktivitt, tørre øyne, konjunktivitt uten infeksjon.
[c] Interstitiell lungesykdom omfatter: Interstitiell lungesykdom, pneumonitt.
[d] Stomatitt omfatter: After, keilitt, munntørrhet, betennelse i slimhinner, munnsår, smerter i munnen, smerter i orofarynx, stomatitt.
[e] Utslett (også referert til som utslett og erytematøse hudlidelser) omfatter: Akne, acneiform dermatitt, erytem, erythema multiforme, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett.
[f] Tørr hud omfatter: Tørr hud, xerose.
[g] Kløe omfatter: Kløe, kløende utslett.
[h] Neglesykdom omfatter: Inngrodd negl, blødning i neglesengen, neglesengbetennelse, misfarging av negl, neglesykdom, negleinfeksjon, negletoksisitet, onykoklase, onykolyse, onykomadese, paronyki.
[i] Hudeksfoliering (også kalt eksfolierende hudlidelser) omfatter: Eksfolierende utslett, hudeksfoliering.
[j] Økning av transaminaser omfatter: Økning av alaninaminotransferase, økning av aspartataminotransferase, økning av transaminaser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger som forekom hos minst 10 % av pasientene i studien ARCHER 1050 er oppsummert iht. NCI-CTC-kriteriene (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) i tabell 4.

Tabell 4. Svært vanlige bivirkninger i fase 3-studien ARCHER 1050 (N = 451)

	Dakomitinib (N = 227)			**Gefitinib (N = 224)**		
Bivirkninger[a]	**Alle grader %**	**Grad 3 %**	**Grad 4 %**	**Alle grader %**	**Grad 3 %**	**Grad 4 %**
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Redusert matlyst	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
Øyesykdommer						
Konjunktivitt[c]	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
Gastrointestinale sykdommer						
Diaré[d]	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatitt[e]	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Kvalme	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
Hud- og underhudssykdommer						
Utslett[f]	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Tørr hud[g]	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Kløe[h]	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Neglesykdom[i]	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopesi	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet						
Asteni	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
Undersøkelser						
Økning av transaminaser[j]	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Vektreduksjon	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

[a] Kun bivirkninger med ≥ 10 % forekomst i dakomitinib-armen er inkludert.
[b] Hypokalemi omfatter: Redusert kaliumnivå i blodet, hypokalemi.
[c] Konjunktivitt omfatter: Blefaritt, konjunktivitt, tørre øyne, konjunktivitt uten infeksjon.
[d] 1 dødelig hendelse ble rapportert i dakomitinib-armen.
[e] Stomatitt omfatter: After, keilitt, munntørrhet, betennelse i slimhinner, munnsår, smerter i munnen, smerter i orofarynx, stomatitt.
[f] Utslett omfatter: Akne, acneiform dermatitis, erytem, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett.
[g] Tørr hud omfatter: Tørr hud, xerose.
[h] Kløe omfatter: Kløe, kløende utslett.
[i] Neglesykdom omfatter: Inngrodd negl, misfarging av negl, neglesykdom, negleinfeksjon, negletoksisitet, onykoklase, onykolyse, onykomadese, paronyki.
[j] Økning i transaminaser omfatter: Økning i alaninaminotransferase, økning i aspartataminotransferase, økning i transaminaser.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt
ILD/pneumonitt ble rapportert hos 2,7 % av pasientene som fikk Vizimpro, og grad ≥ 3 ILD/pneumonitt ble rapportert hos 0,8 % av pasientene, inkludert én dødelig hendelse (0,4 %) (se pkt. 4.4).

Median tid til den første episoden av enhver grad av ILD/pneumonitt var 16 uker, og median tid til den alvorligste episoden av ILD/pneumonitt var 16 uker hos pasienter som fikk dakomitinib. Median varighet av ILD/pneumonitt av enhver grad og grad ≥ 3 var henholdsvis 13 uker og 1,5 uker (se pkt. 4.4).

Diaré
Diaré var den hyppigst rapporterte bivirkningen hos pasienter som fikk Vizimpro (88,6 %), og grad ≥ 3 diaré ble rapportert hos 9,4 % av pasientene. I en klinisk studie hadde én pasient (0,4 %) et dødelig utfall (se pkt. 4.4).

Median tid til den første episoden av enhver grad av diaré var 1 uke, og median tid til den alvorligste episoden av diaré var 2 uker hos pasienter som fikk dakomitinib. Median varighet av diaré av enhver grad og grad ≥ 3 var henholdsvis 20 uker og 1 uke (se pkt. 4.4).

Hudrelaterte bivirkninger
Bivirkninger i form av utslett, erytematøs og eksfolierende hudlidelse ble rapportert hos henholdsvis 79,2 % og 5,5 % av pasientene som fikk Vizimpro. Hudrelaterte bivirkninger var av grad 1 til 3. Utslett og erytematøs hudlidelse av grad 3 var de hyppigst rapporterte bivirkningene av grad 3 (25,5 %). Eksfolierende hudlidelse av grad 3 ble rapportert hos 0,8 % av pasientene (se pkt. 4.4).

Median tid til den første episoden av utslett og erytematøs hudlidelse av enhver grad var ca. 2 uker, og median tid til den alvorligste episoden av utslett og erytematøs hudlidelse var på 7 uker hos pasienter som fikk dakomitinib. Median varighet av utslett og erytematøse hudlidelser av enhver grad og grad ≥ 3, var henholdsvis 53 uker og 2 uker. Median tid til den første episoden av eksfolierende hudlidelser av enhver grad var 6 uker, og median tid til den alvorligste episoden av eksfolierende hudlidelser var 6 uker. Median varighet av eksfolierende hudlidelser av enhver grad og grad ≥ 3, var henholdsvis 10 uker og ca. 2 uker.

Økning av transaminaser
Økning av transaminaser (økning av alaninaminotransferase, økning av aspartataminotransferase, økning av transaminaser) ble rapportert hos 22,0 % av pasientene som fikk Vizimpro, og var av grad 1 til 3 med flertall av grad 1 (18,4 %) (se pkt. 4.4).

Median tid til den første episoden av enhver grad av transaminaseøkning var ca. 12 uker, og median tid til den alvorligste episoden av økning av transaminaser var 12 uker hos pasienter som fikk dakomitinib. Median varighet av enhver grad og grad ≥ 3 transaminaseøkning var henholdsvis 11 uker og 1 uke.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Bivirkningene observert ved doser høyere enn 45 mg én gang daglig var primært gastrointestinale, dermatologiske og generelle (f.eks. fatigue, generelt ubehag og vekttap).

Det finnes ingen motgift mot dakomitinib. Behandling av overdosering av dakomitinib bør bestå av symptomatisk behandling og generell støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EB07

Virkningsmekanisme

Dakomitinib er en pan-human epidermal vekstfaktorreseptor (HER) (EGFR/HER1, HER2 og HER4)-hemmer med aktivitet mot mutert EGFR med delesjoner i ekson 19 eller L858R-substitusjon i ekson 21. Dakomitinib bindes selektivt og irreversibelt til målene i HER-familien og gir dermed langvarig hemming.

Klinisk effekt

Vizimpro som førstelinjebehandling av NSCLC-pasienter med EGFR-aktiverende mutasjoner (ARCHER 1050)
Effekten og sikkerheten til Vizimpro ble undersøkt i en fase 3-studie (ARCHER 1050) hos pasienter med lokalt fremskreden, som ikke var egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling, eller metastatisk NSCLC med aktiverende mutasjoner av EGFR, for å vise dakomitinibs superiority i forhold til gefitinib. Totalt 452 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til enten dakomitinib eller gefitinib i en multinasjonal, randomisert, åpen multisenter fase 3-studie.

Behandlingen ble administrert oralt på kontinuerlig daglig basis frem til sykdomsprogresjon, igangsettelse av ny kreftbehandling, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekning av samtykke, død eller utprøvers beslutning iht. protokolloverensstemmelse, avhengig av hva som inntraff først. Stratifiseringsfaktorer ved randomisering var etnisitet (japanere vs. fastlandskinesere vs. andre østasiatere vs. ikke-østasiatere, bekreftet av pasienten selv) og EGFR-mutasjonsstatus (ekson 19-delesjon vs. L858R-mutasjon i ekson 21). EGFR-mutasjonsstatus ble bestemt av et standardisert og kommersielt tilgjengelig testsett.

En uavhengig evalueringskomitè (blinded Independent Radiology Central review (IRC)) vurderte det primære endepunktet for studien som var progresjonsfri overlevelse (PFS). Viktige sekundære endepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR), varighet av respons (DoR) og total overlevelse (OS).

De demografiske karakteristikkene til den totale studiepopulasjonen var 60 % kvinner; median alder ved inklusjon var 62 år, og 10,8 % var ≥ 75 år. Ved baseline hadde 30 % en ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) på 0, og 70 % hadde ECOG PS 1. 59 % hadde en ekson 19-delesjon, og 41 % hadde en L858R-mutasjon i ekson 21. Etnisitetsfordelingen var 23 % hvite, 77 % asiater og < 1 % svarte. Pasienter med hjernemetastaser eller leptomeningeal sykdom eller ECOG PS ≥ 2 ble ekskludert fra studien.

En statistisk signifikant forbedring i PFS, vurdert av IRC, ble vist hos pasienter som var randomisert til dakomitinib, sammenlignet med dem som var randomisert til gefitinib, se tabell 5 og figur 1. Subgruppeanalyser av PFS vurdert av IRC basert på baseline-karakteristika var i samsvar med resultater fra den primære analysen av PFS. Risikoforholdet (hasard ratio (HR)) for PFS vurdert av IRC hos asiatiske og ikke-asiatiske pasienter var henholdvis 0,509 (95 % KI: 0,391, 0, 662) og 0,889 (95 % KI: 0,568, 1,391). Hos asiatiske pasienter var median PFS 16,5 måneder for dakomitinib-armen og 9,3 måneder for gefitinib-armen. Hos ikke-asiatiske pasienter var median PFS 9,3 måneder for dakomitinib-armen og 9,2 måneder for gefitinib-armen.

OS-resultater fra den endelige analysen (dato for data cut-off 17. februar 2017) da 48,7 % av hendelsene hadde oppstått, viste en HR på 0,760 (95 % KI: 0,582, 0,993) og en økning på 7,3 måneder i median OS (median OS: 34,1 måneder [95 % KI: 29,5, 37,7] og 26,8 måneder [95 % KI: 23,7, 32,1] i henholdsvis dakomitinib- og gefitinib-armen). I henhold til den hierarkiske testmodellen ble imidlertid analysen stoppet ved testing av ORR, da statistisk signifikans ikke ble nådd. Den statistiske

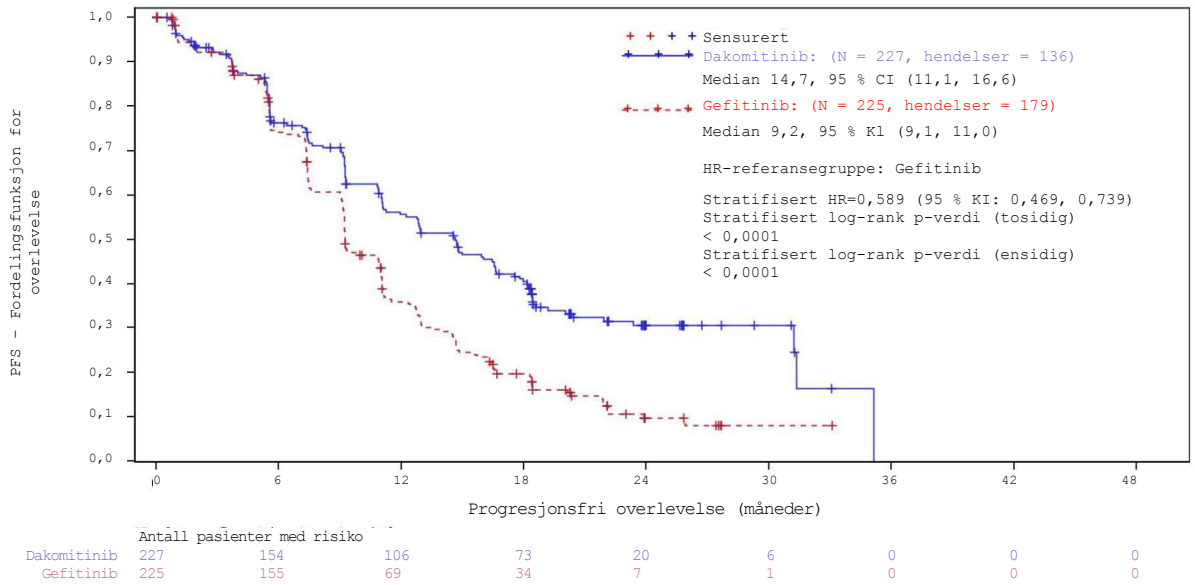
signifikansen av total overlevelse (OS) kunne derfor ikke formelt vurderes.

Tabell 5. Effektresultater fra ARCHER 1050 hos pasienter med tidligere ubehandlet NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner – ITT-populasjon*

	Dakomitinib N = 227	**Gefitinib N = 225**
Progresjonsfri overlevelse (iht. IRC)		
Antall pasienter med hendelse, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
Median PFS i måneder (95 % KI)	14,7 (11,1, 16,6)	9,2 (9,1, 11,0)
HR (95 % KI)[a]	0,589 (0,469, 0,739)	
Tosidig p-verdi[b]	< 0,0001	
Objektiv responsrate (iht. IRC)		
Objektiv responsrate % (95 % KI)	74,9 % (68,7, 80,4)	71,6 % (65,2, 77,4)
Tosidig p-verdi[c]	0,3883	
Varighet av respons hos respondenter (iht. IRC)		
Antall respondenter vurdert av IRC, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Median DoR i måneder (95 % KI)	14,8 (12,0, 17,4)	8,3 (7,4, 9,2)
HR (95 % KI)[a]	0,403 (0,307, 0,529)	
Tosidig p-verdi[b]	< 0,0001	

*Data basert på data cut-off-dato 29. juli 2016.
Forkortelser: KI = konfidensintervall; EGFR = epidermal vekstfaktorreseptor; HR = risikoforhold (hasard ratio); IRC = uavhengig evalueringskomitè; ITT = «intent-to-treat»; IWRS = interaktivt webresponssystem; N/n = totalt antall; NSCLC = ikke-småcellet lungekreft; PFS = progresjonsfri overlevelse; DoR = varighet av respons.
a. Fra stratifisert Cox-regresjon. Stratifiseringsfaktorene var etnisitet (japanere vs. fastlandskinesere og andre østasiatere vs. ikke-østasiatere) og EGFR-mutasjonsstatus (ekson 19-delesjon vs. L858R-mutasjon i ekson 21) ved randomisering iht. IWRS.
b. Basert på stratifisert log-rank-test. Stratifiseringsfaktorene var etnisitet (japanere vs. fastlandskinesere og andre østasiatere vs. ikke-østasiatere) og EGFR-mutasjonsstatus (ekson 19-delesjon vs. L858R-mutasjon i ekson 21) ved randomisering iht. IWRS.
c. Basert på den stratifiserte Cochran-Mantel-Haenszel-testen. Stratifiseringsfaktorene var etnisitet (japanere vs. fastlandskinesere og andre østasiatere vs. ikke-østasiatere) og EGFR-mutasjonsstatus (ekson 19-delesjon vs. L858R-mutasjon i ekson 21) ved randomisering iht. IWRS.

Figur 1. ARCHER 1050 – Kaplan-Meier-kurve for PFS vurdert av IRC – ITT-populasjon



Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = risikoforhold (hasard ratio); IRC = uavhengig evalueringskomitè; ITT = «intent-to-treat»; N = totalt antall; PFS = progresjonsfri overlevelse.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dakomitinib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med NSCLC-indikasjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av en enkeltdose på 45 mg dakomitinib i tablettform, er gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet for dakomitinib 80 % (fra 65 % til 100 %) sammenlignet med intravenøs administrering. C_{max} oppnås 5 til 6 timer etter oral dosering. Etter daglig dosering av 45 mg dakomitinib ble steady-state oppnådd innen 14 dager. Mat endrer ikke biotilgjengeligheten i klinisk signifikant grad. Dakomitinib er et substrat for membrantransportproteinene P-gp og BCRP. Basert på den orale biotilgjengeligheten på 80 % er det imidlertid ikke sannsynlig at disse membrantransportproteinene vil ha noen innvirkning på absorpsjonen av dakomitinib.

Distribusjon

Dakomitinib distribueres i stor grad i hele kroppen med et gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state på 27 l/kg (pasient på 70 kg) [variasjonskoeffisient (CV %): 18 %] etter intravenøs administrering. I plasma binder dakomitinib seg til albumin og α_1-syre-glykoprotein, og ubundet fraksjon er ca. 2 % *in vitro* og *ex vivo* hos friske frivillige.

Biotransformasjon

Hos mennesker vil dakomitinib bli utsatt for oksidasjon og glutationkonjugering som de primære metabolske nedbrytningsveiene. Etter oral administrering av en enkelt 45 mg dose av [^{14}C] dakomitinib var den høyest forekommende sirkulerende metabolitten O-desmetyl-dakomitinib. Denne metabolitten viste *in vitro*-farmakologisk aktivitet som var liknende aktiviteten til dakomitinib i *in vitro*-biokjemiske analyser. I avføring var dakomitinib, O-desmetyl-dakomitinib, et cysteinkonjugat av dakomitinib og en mono-oksygenert metabolitt av dakomitinib, de viktigste legemiddelrelaterte komponentene. *In vitro*-studier indikerte at CYP2D6 var det viktigste CYP-isozymet som var involvert i dannelsen av O-desmetyl-dakomitinib, mens CYP3A4 bidro til dannelsen av andre mindre oksidative metabolitter. O-desmetyl-dakomitinib utgjorde 16 % av radioaktiviteten i humant plasma og dannes hovedsakelig av CYP2D6 og til dels av CYP2C9. Hemming av CYP2D6 ga en reduksjon i metabolitteksponering på ca. 90 % og en omtrentlig økning i dakomitinibeksponering på 37 %.

Ytterligere informasjon om legemiddelinteraksjoner

Effekt av dakomitinib og O-desmetyldakomitinib på CYP-enzymer
In vitro har dakomitinib og metabolitten O-desmetyldakomitinib lavt potensiale for å hemme aktivitetene til CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4/5 ved klinisk relevante konsentrasjoner. *In vitro* har dakomitinib lavt potensiale til å indusere CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt av dakomitinib på legemiddeltransportører
In vitro har dakomitinib lavt potensiale til å hemme aktiviteten til legemiddeltransportørene P-gp (systemisk), organiske aniontransportører (OAT)1 og OAT3, OCT2, organisk aniontransportpolypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3, men kan hemme aktiviteten til P-gp (i GI-traktus), BCRP (systemisk og i GI-traktus) og OCT1 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt av dakomitinib på UGT-enzymer
In vitro har dakomitinib et lavt potensiale for å hemme uridin-difosfat-glukuronosyltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 og UGT2B15.

Eliminasjon

Halveringstiden for dakomitinib i plasma varierer fra 54 til 80 timer. Dakomitinib viste en clearance på 20,0 l/time med en interindividuell variabilitet på 32 % (CV %). Blant 6 friske menn som fikk en oral enkeltdose [^{14}C] radiomerket dakomitinib, ble en median på 82 % av totalt administrert radioaktivitet påvist i 552 timer. Feces (79 % av dosen) var hovedveien for utskillelsen, mens 3 % av dosen ble påvist i urin, og av dette var < 1 % av den administrerte dosen uendret dakomitinib.

Spesielle populasjoner

Alder, etnisitet, kjønn, kroppsvekt
Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser har pasientens alder, etnisitet (asiatisk og ikke-asiatisk), kjønn og kroppsvekt ingen klinisk relevant effekt på forventet steady-state-eksponering av dakomitinib. Cirka 90 % av pasientene inkludert i denne analysen var asiatiske eller hvite.

Nedsatt leverfunksjon
I en dedikert studie av nedsatt leverfunksjon, forble dakomitinibeksponeringen (AUC_{inf} og C_{max}) etter en oral enkeltdose på 30 mg Vizimpro uendret ved lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A; N = 8) og redusert med henholdsvis 15 % og 20 % ved moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B; N = 9) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (N = 8). I en annen dedikert studie av nedsatt leverfunksjon var, etter en oral enkeltdose på 30 mg Vizimpro, dakomitinibeksponering uendret for AUC_{inf} og økt med 31 % for C_{max} hos personer med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, N = 8) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (N = 8). Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse der det ble brukt data fra 1381 pasienter som inkluderte 158 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, definert etter kriterier fra National Cancer Institute (NCI) [totalt bilirubin ≤ øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) > ULN, eller totalt bilirubin > 1,0 til 1,5 × ULN og alle ASAT-verdier; N = 158], viste det seg at lett nedsatt leverfunksjon ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til dakomitinib. Ut fra det lille antallet pasienter i den moderate gruppen [totalt bilirubin > 1,5 til 3 × ULN og alle ASAT-verdier; N = 5] er det ikke noe bevis for endring i farmakokinetikken til dakomitinib.

Nedsatt nyrefunksjon
Det er ikke utført kliniske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser ble ikke farmakokinetikken til dakomitinib endret ved lett nedsatt nyrefunksjon (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min, N = 590) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min, N = 218) sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (CrCl ≥ 90 ml/min, N = 567). Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) (N = 4). Farmakokinetikken hos pasienter som trenger hemodialyse er ikke undersøkt.

Forhold knyttet til respons og eksponering
Ingen klar sammenheng mellom dakomitinibeksponering og effekt kan beskrives for eksponeringsområdet som er undersøkt. Et signifikant forhold mellom eksponering og sikkerhet ble definert for grad 3 ≥ utslett / acneiform dermatitt, andre hudtoksisiteter og diaré, samt grad ≥ 1 stomatitt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser

I toksisitetsstudier med gjentatt oral dosering i opptil 6 måneder hos rotter og 9 måneder hos hunder ble de primære toksisitetene identifisert i hud/hår (hudforandringer hos rotter og hunder, atrofi/dysplasi av hårsekker hos rotter), nyre (papillær nekrose ofte ledsaget av tubulær degenerasjon, regenerasjon, dilatasjon og/eller atrofi og endringer i urinmarkører som indikerer nyreskade hos rotter, erosjon eller sårdannelse av bekkenepitelet med tilhørende betennelse uten endringer som indikerer

renal dysfunksjon hos hunder), øyne (epitelial atrofi i hornhinnen hos rotter og hunder, sår/erosjoner på hornhinnen med rød/hoven bindehinne(r), konjunktivitt, blinkhinnefremfall, økt mysing, delvis lukkede øyne, tåreproduksjon og/eller okulær irritasjon hos hunder) og fordøyelsessystem (enteropati hos rotter og hunder, erosjon/sår i munnen med røde slimhinner hos hunder) samt atrofi av epitelceller i andre organer hos rotter. I tillegg ble hepatocellulær nekrose med transaminaseforhøyelser, og hepatocellulær vakuolisering observert kun hos rotter. Disse effektene var reversible med unntak av endringer i hårsekker og nyre. Alle effekter oppsto ved systemisk eksponering under det som tilsvarer den anbefalte dosen på 45 mg én gang daglig hos mennesker.

Gentoksisitet

Dakomitinib ble testet ved hjelp av en rekke genetiske toksikologiske analyser. Dakomitinib var ikke mutagent i en bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames), og det var ikke klastogent eller aneugenisk i en *in vivo*-mikronukleusanalyse av benmarg hos hann- og hunnrotter. Dakomitinib hadde klastogene egenskaper i den humane lymfocytt-kromosom-avviksanalysen *in vitro* ved cytotoksiske konsentrasjoner. Dakomitinib er ikke direkte reaktiv mot DNA, slik det er vist med negativ respons i en bakteriell revers mutasjonsanalyse, og induserte ikke kromosomskade i en mikronukleusanalyse av benmarg ved konsentrasjoner opptil ca. 60–70 ganger ubundet AUC eller C_{max} ved den anbefalte humane dosen. Dakomitinib forventes derfor ikke å være gentoksisk ved klinisk relevante eksponeringskonsentrasjoner.

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med dakomitinib.

Nedsatt fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med dakomitinib. I toksisitetsstudier med gjentatte doser med dakomitinib ble det observert effekter på reproduksjonsorganer hos hunnrotter som fikk cirka 0,3 ganger ubundet AUC ved anbefalt human dose (i 6 måneder). Effektene var begrenset til reversibel atrofi i epitelialvevet i livmorhalsen og vagina. Det var ingen effekt på reproduksjonsorganer hos hannrotter som fikk ≤ 2 mg/kg/dag i 6 måneder (ca. 1,1 ganger ubundet AUC ved anbefalt human dose), eller hos hunder som fikk ≤ 1 mg/kg/dag i 9 måneder (ca. 0,3 ganger ubundet AUC ved anbefalt human dose).

Utviklingstoksisitet

I embryoføtale utviklingsstudier hos rotter og kaniner fikk drektige dyr orale doser på opptil henholdsvis ca. 2,4 ganger og 0,3 ganger ubundet AUC ved anbefalt human dose i perioden med organogenese. Maternal økning i kroppsvekt og matinntak var lavere hos drektige rotter og kaniner. Den maternalt toksiske dosen var føtotoksisk hos rotter, noe som førte til redusert fostervekt og en høyere forekomst av manglende ossifisering av metatarsaler.

Fototoksisitet

En fototoksisitetsstudie med dakomitinib hos pigmenterte rotter viste ikke fototoksisk potensiale.

Evaluering av miljørisiko

Studier som evaluerer miljørisiko, har vist at dakomitinib har potensiale til å være svært persistent, bioakkumulerende og giftig for miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Opadry II blå 85F30716 som inneholder:
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)
Indigokarmin aluminiumslakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminiumsblister som inneholder 10 filmdrasjerte tabletter. Hver pakning inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dakomitinib har potensiale til å være en svært persistent, bioakkumulerende og toksisk substans (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. april 2019
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vizimpro 15 mg filmdrasjerte tabletter
dacomitinib.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg dakomitinib (som dakomitinibmonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1354/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vizimpro 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vizimpro 15 mg tabletter
dacomitinib.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vizimpro 30 mg filmdrasjerte tabletter
dacomitinib.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg dakomitinib (som dakomitinibmonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1354/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vizimpro 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vizimpro 30 mg tabletter
dacomitinib.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vizimpro 45 mg filmdrasjerte tabletter
dacomitinib.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 45 mg dakomitinib (som dakomitinibmonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1354/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vizimpro 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vizimpro 45 mg tabletter
dacomitinib.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vizimpro 15 mg filmdrasjerte tabletter
Vizimpro 30 mg filmdrasjerte tabletter
Vizimpro 45 mg filmdrasjerte tabletter
dakomitinib (dacomitinib.)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vizimpro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vizimpro
3. Hvordan du bruker Vizimpro
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vizimpro
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vizimpro er og hva det brukes mot

Vizimpro inneholder virkestoffet dakomitinib, som tilhører en gruppe legemidler kalt protein tyrosinkinasehemmere, som brukes til å behandle kreft.

Vizimpro brukes til å behandle voksne med en type lungekreft, som kalles ikke-småcellet lungekreft. Hvis en test har vist at kreften har visse endringer (mutasjoner) i et gen kalt EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor) og har spredt seg til den andre lungen eller andre organer, er det sannsynlig at kreften responderer på behandling med Vizimpro.

Vizimpro kan brukes som første behandling når du har lungekreft som har spredt seg til den andre lungen eller andre organer.

2. Hva du må vite før du bruker Vizimpro

Bruk ikke Vizimpro
- dersom du er allergisk overfor dakomitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Vizimpro:
- hvis du har eller har hatt andre lungeproblemer. Enkelte lungeproblemer kan bli verre under behandling med Vizimpro, da Vizimpro kan forårsake betennelse i lungene under behandlingen. Symptomene kan minne om de man får ved lungekreft. Fortell legen din med en gang om du har nye eller forverrede symptomer, inkludert pustevansker, kortpustethet eller hoste med eller uten tykt slim, eller feber.
- Hvis du blir behandlet med noen av legemidlene som er oppført i avsnittet *Andre legemidler og Vizimpro.*

Så lenge du bruker dette legemidlet, må du fortelle legen din umiddelbart:
- dersom du får diaré. Det er viktig at diaréen behandles umiddelbart.

- dersom du får hudutslett. Det er viktig at utslettet behandles tidlig.
- dersom du har symptomer på et leverproblem som kan omfatte: gulere farge i huden eller den hvite delen av øynene dine (gulsott), mørk eller brunfarget urin, lys avføring.

Barn og ungdom
Vizimpro er ikke undersøkt hos barn eller ungdom, og skal ikke gis til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Vizimpro
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Effekten av enkelte legemidler kan øke når de tas sammen med Vizimpro. Disse omfatter blant andre:
- Prokainamid som brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser.
- Pimozid og tioridazin som brukes til å behandle schizofreni og psykose.

Du skal ikke ta disse legemidlene så lenge du behandles med Vizimpro.

Følgende legemidler kan redusere hvor godt Vizimpro virker:
- Langtidsvirkende legemidler for å redusere magesyre, for eksempel protonpumpehemmere (brukes ved magesår, fordøyelsesbesvær og halsbrann).

Du skal ikke ta disse legemidlene så lenge du behandles med Vizimpro. Som et alternativ kan du ta et korttidsvirkende legemiddel, for eksempel syrenøytraliserende middel (antacida), eller et legemiddel som kalles H2-blokker. Dersom du bruker H2-blokkere, skal du ta Vizimpro-dosen minst 2 timer før eller 10 timer etter at du har tatt H2-blokkeren.

Graviditet og amming
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Graviditet
Du må unngå å bli gravid så lenge du behandles med Vizimpro, fordi dette legemidlet kan skade barnet. Hvis det er noen mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 17 dager etterpå. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du umiddelbart rådføre deg med lege.

Amming
Du skal ikke amme mens du tar dette legemidlet, fordi det ikke er kjent om det kan skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner
Tretthet og øyeirritasjon kan oppstå hos pasienter som tar Vizimpro. Du bør være forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner, dersom du føler deg trett eller øynene dine er irritert.

Vizimpro inneholder laktose og natrium
Dette legemidlet inneholder laktose (finnes i melk og meieriprodukter). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Vizimpro

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen er 45 mg som inntas via munnen hver dag.
- Ta tabletten på omtrent samme tid hver dag.
- Svelg tabletten hel med et glass vann.
- Du kan ta tabletten med eller uten mat.

Legen kan redusere dosen av legemidlet avhengig av hvor godt du tåler det.

Dersom du tar for mye av Vizimpro
Dersom du har tatt for mye Vizimpro, må du oppsøke lege eller dra til et sykehus umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Vizimpro
Dersom du glemmer en dose eller kaster opp, tar du neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Vizimpro
Ikke slutt å ta Vizimpro før legen din sier at du skal slutte. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart hvis du merker noen av følgende bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:
- Betennelse i lungene (vanlig, kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)
  Pustevansker, kortpustethet, eventuelt med hoste eller feber. Dette kan bety at du har en type betennelse i lungene som kalles interstitiell lungesykdom som kan være dødelig.
- Diaré (svært vanlig, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
  Diaré kan føre til væsketap (vanlig), lavt nivå av kalium i blodet (svært vanlig) og forverret nyrefunksjon, og det kan være dødelig. Ved første tegn på økt avføringsaktivitet bør du kontakte legen din umiddelbart, drikke rikelig med væske, og starte diaréhemmende behandling så snart som mulig. Du bør ha et legemiddel mot diaré tilgjengelig før du begynner å ta Vizimpro.
- Hudutslett (svært vanlig)
  Det er viktig å behandle utslettet på et tidlig tidspunkt. Snakk med lege hvis du får utslett. Hvis behandlingen for utslettet ikke virker, eller hvis utslettet blir verre (for eksempel hvis huden flasser eller sprekker opp), må du umiddelbart rådføre deg med lege. Legen din kan bestemme at behandlingen med Vizimpro skal avsluttes. Utslett kan oppstå eller bli forverret på hudområder som får sol på seg. Det anbefales å bruke klær og solkrem som beskytter mot solen.

Snakk med lege så raskt som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- Betennelse i munn og lepper
- Problemer med neglene
- Tørr hud
- Redusert matlyst
- Tørre, røde, eller kløende øyne
- Vekttap
- Hårtap
- Kløe
- Unormale enzymnivåer i leveren påvist ved blodprøver
- Kvalme eller oppkast
- Røde eller smertefulle håndflater eller fotsåler
- Tretthet (fatigue)
- Svakhet

- Sprekker i huden

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):
- Smaksforandringer
- Flassende hud
- Øyebetennelse
- Unormalt stor vekst av kroppshår

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vizimpro

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vizimpro
- Virkestoffet er dakomitinib (som dakomitinibmonohydrat). Vizimpro filmdrasjerte tabletter finnes i forskjellige styrker.
  Vizimpro 15 mg tablett: hver filmdrasjert tablett inneholder 15 mg dakomitinib
  Vizimpro 30 mg tablett: hver filmdrasjert tablett inneholder 30 mg dakomitinib
  Vizimpro 45 mg tablett: hver filmdrasjert tablett inneholder 45 mg dakomitinib
- Andre innholdsstoffer er:
  Tablettkjerne: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat (se avsnitt 2 *Vizimpro inneholder laktose og natrium*).
  Filmdrasjering: Opadry II blå 85F30716 som inneholder polyvinylalkohol – delvis hydrolysert (E1203), talkum (E553b), titandioksid (E171), makrogol (E1521), indigokarmin aluminiumslakk (E132).

Hvordan Vizimpro ser ut og innholdet i pakningen
- Vizimpro 15 mg filmdrasjerte tabletter leveres som blå filmdrasjerte, runde bikonvekse tabletter, preget med "Pfizer" på én side og "DCB15" på den andre siden.

- Vizimpro 30 mg filmdrasjerte tabletter leveres som blå filmdrasjerte, runde bikonvekse tabletter, preget med "Pfizer" på én side og "DCB30" på den andre siden.

- Vizimpro 45 mg filmdrasjerte tabletter leveres som blå filmdrasjerte, runde bikonvekse tabletter, preget med "Pfizer" på én side og "DCB45" på den andre siden.

Det er tilgjengelig i blisterpakninger med 30 filmdrasjerte tabletter (tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.:+48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.