МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИЗИМПРО®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Визимпро®

Международное непатентованное или группировочное наименование: дакомитиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующее вещество:

Дакомитиниба моногидрат 15,576/31,153/46,729 мг в пересчете на дакомитиниб 15/30/45 мг.

Вспомогательные вещества

Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel® PH 102, лактозы моногидрат (Fast Flo® 316, карбоксиметилкрахмал натрия (Glycolys®), магния стеарат (Huqual®).

Пленочное покрытие: Опадрай® II Синий 85F30716 (поливиниловый спирт - частично гидролизованный (E1203), тальк (E553b), титана диоксид (E171), макрогол (ПЭГ) 3350 (E1521), индигокармин лак алюминиевый (FD&C синий № 2 (E132))).

Описание

Дозировка 15 мг: круглые, двояковыпуклые голубые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «DCB 15» - на другой стороне.

Дозировка 30 мг: круглые, двояковыпуклые голубые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «DCB 30» - на другой стороне.

Дозировка 45 мг: круглые, двояковыпуклые голубые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «DCB 45» - на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназы

Код АТХ: L01EB07

130626

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Дакомитиниб является ингибитором рецептора эпидермального фактора роста человека (HER) (EGFR/HER1, HER2 и HER4), обладающим клинической активностью в отношении мутантного EGFR с делециями в экзоне 19 или замещением L858R в экзоне 21. Дакомитиниб селективно и необратимо связывается со своими мишенями семейства HER, тем самым обеспечивая длительное ингибирование. Дакомитиниб демонстрирует зависимое от дозы ингибирование мишеней и противоопухолевую эффективность у мышей, которым пересадили ксенотрансплантаты опухоли человека, управляемые мишенями семейства HER, включая мутантный EGFR.

После перорального введения дакомитиниб распределяется в мозге мышей приблизительно с одинаковой средней концентрацией в мозге и плазме крови. Дакомитиниб проявляет целевое ингибирование и противоопухолевую эффективность у мышей, которым вводили дозу дакомитиниба перорально, по сравнению с контрольными мышами с внутричерепными ксенотрансплантатами опухоли человека, управляемыми EGFR.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного приема дакомитиниба в дозе 45 мг средняя пероральная биодоступность дакомитиниба составляет 80 % по сравнению с внутривенным введением, причем C_{max} наступает через 5–6 часов после перорального приема. После ежедневного приема дакомитиниба в дозе 45 мг равновесное состояние достигалось в течение 14 дней. Пища не влияет на биодоступность в клинически значимой степени. Дакомитиниб можно принимать вместе с пищей или без нее. Дакомитиниб является субстратом для мембранных транспортных белков Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP — breast cancer resistance protein). Однако, основываясь на пероральной биодоступности 80 %, эти мембранные транспортные белки вряд ли окажут какое-либо влияние на абсорбцию дакомитиниба.

Распределение

Дакомитиниб в значительной степени распределяется по всему организму со средним равновесным объемом распределения 1890 л после внутривенного введения. В условиях *in vitro* связывание дакомитиниба с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 98 % и не зависит от концентрации препарата.

Метаболизм

130626

Основными путями метаболизма в организме человека дакомитиниба являются окисление и конъюгирование с глутатионом. После однократного перорального приема дакомитиниба с радиоактивной меткой [^{14}C] в дозе 45 мг, циркулирующим метаболитом с наибольшей концентрацией являлся о-десметилдакомитиниб. Этот метаболит проявлял фармакологическую активность, *in vitro* сходную с активностью дакомитиниба в результатах биохимических анализов *in vitro*. В кале основными компонентами, связанными с лекарственным препаратом, являлись дакомитиниб, о-десметилдакомитиниб, конъюгат дакомитиниба с цистеином и моноокисленный метаболит дакомитиниба. Исследования *in vitro* показали, что основным изоферментом CYP, участвующим в образовании о-десметилдакомитиниба, являлся CYP2D6, в то время как CYP3A4 способствовал образованию других незначительных окислительных метаболитов.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИН-007502481021
СОГЛАСОВАНО

Выведение

Период полураспада дакомитиниба в плазме крови составляет от 54 до 80 часов. У шести здоровых добровольцев мужского пола, получивших одну пероральную дозу дакомитиниба с радиоактивной меткой [^{14}C], медианное количество на уровне 82 % от суммарной принятой радиоактивной дозы было выведено за 552 дня. Основным путем элиминации было выведение через кишечник (79 дозы), и 3 % дозы выводилось почками.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Совместный прием дакомитиниба и ингибиторов CYP2D6

Совместный однократный пероральный прием дакомитиниба в дозе 45 мг и пароксетина (30 мг), мощного ингибитора CYP2D6, приводил к увеличению воздействия дакомитиниба на 37 % (AUC). Изменение распределения дакомитиниба вследствие совместного применения пароксетина вряд ли будет клинически значимым, и коррекция дозы дакомитиниба при одновременном применении с ингибитором CYP2D6 не требуется.

Совместный прием дакомитиниба и субстратов CYP2D6

Совместный однократный пероральный прием дакомитиниба в дозе 45 мг увеличивал среднее воздействие (AUC и C_{max}) декстрометорфана, зонда субстрата CYP2D6, на 855 % и 874 %, соответственно, по сравнению с приемом только декстрометорфана. Эти результаты демонстрируют, что дакомитиниб может увеличивать воздействие других лекарственных препаратов (или уменьшать воздействие активных метаболитов), метаболизируемых преимущественно CYP2D6. Одновременное применение препаратов, метаболизм которых в высокой степени опосредован CYP2D6, с дакомитинибом может потребовать коррекции дозы дакомитиниба или его замены альтернативным лекарственным средством. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг на предмет чрезмерного или пониженного действия препарата.

130626

ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

Совместное применение дакомитиниба с лекарственными препаратами, повышающими значение pH желудочного сока

Растворимость дакомитиниба в воде зависит от значения pH, при этом низкое (кислотное) значение pH приводит к более высокой растворимости. Данные исследования у здоровых субъектов показали, что одновременный прием дакомитиниба в дозе 45 мг однократно с несколькими дозами ингибиторов протонного насоса (ИПН) рабепразола 40 мг снижало C_{max} дакомитиниба и AUC_{inf} (площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного вещества в плазме крови от времени от нулевой отметки времени до бесконечности) примерно на 51 % и 30 %, соответственно, по сравнению с приемом только препарата ВИЗИМПРО® в дозе 45 мг. При лечении препаратом ВИЗИМПРО® следует избегать приема ИПН.

Основываясь на данных, полученных у 8 пациентов со злокачественным новообразованием из исследования A7471001, явного влияния приема местных антацидов на C_{max} и AUC_{inf} дакомитиниба выявлено не было. Основываясь на данных, полученных от 16 пациентов со злокачественным новообразованием в нескольких исследованиях, не было очевидного влияния антагонистов H2-рецепторов на минимальную равновесную остаточную концентрацию дакомитиниба.

Влияние дакомитиниба и о-десметилдакомитиниба на ферменты CYP

В условиях *in vitro* дакомитиниб и его метаболит о-десметилдакомитиниб обладают низким потенциалом ингибирования активности CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4/5 в клинически значимых концентрациях, но они могут ингибировать активность CYP2D6.

В условиях *in vitro* дакомитиниб обладает низким потенциалом индуцировать CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 в клинически значимых концентрациях.

Влияние дакомитиниба на белки-переносчики лекарственных средств

В условиях *in vitro* дакомитиниб обладает низким потенциалом ингибирования активности белков-переносчиков лекарственных средств P-gp (системно), транспортера органических анионов (OAT)1 и OAT3, транспортера органических катионов (OAT)2, транспортного полипептида органических анионов (OATP)1B1 и OATP1B3, но может ингибировать активность P-gp (в желудочно-кишечном тракте [ЖКТ]), BCRP (системно и в ЖКТ) и OCT1 в клинически значимых концентрациях.

Влияние дакомитиниба на ферменты UGT

В условиях *in vitro* дакомитиниб обладает низким потенциалом ингибирования уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 и UGT2B15, но может ингибировать UGT1A1 в клинически значимых концентрациях.

130626

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021

Особые группы пациентов

Возраст, раса, пол, масса тела

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, возраст, раса, пол и масса тела пациента не оказывают клинически значимого влияния на прогнозируемую равновесную остаточную концентрацию дакомитиниба.

Пациенты с нарушением функции печени

В ходе специального исследования по оценке применения препарата у пациентов с нарушением функции печени после однократного перорального приема препарата ВИЗИМПРО® в дозе 30 мг воздействие дакомитиниба (AUC и C_{max}) не изменялось у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд — Пью) и снижалось на 15 % и 20 %, соответственно, у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс Б по классификации Чайлд — Пью) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Во втором специальном исследовании у пациентов с нарушением функции печени после однократного перорального приема ВИЗИМПРО® в дозе 30 мг уровень воздействия дакомитиниба не изменялся по AUC_{inf} и увеличивался на 31 % по C_{max} у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд — Пью) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Кроме того, на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных 1381 пациента, из которых у 158 пациентов имелось нарушение функции печени легкой степени согласно критериям Национального института онкологии США (NCI — National Cancer institute) (уровень общего билирубина ≤ верхняя граница нормы (ВГН) и уровень аспартатаминотрансфераза (АСТ) > ВГН или уровень общего билирубина > 1,0–1,5 × ВГН при любом уровне АСТ), нарушение функции печени легкой степени не оказывало влияния на фармакокинетику дакомитиниба. В связи с небольшим числом пациентов в группе с нарушением функции печени средней степени (уровень общего билирубина > 1,5–3 × ВГН и любой уровень АСТ), данные по изменению фармакокинетики дакомитиниба получены не были.

Пациенты с нарушением функции почек

Приблизительно 3 % разовой дозы 45 мг с [^{14}C] выделялось почками. Клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа нарушение функции почек легкой (60 мл/мин ≤ КлКр < 90 мл/мин) и средней (30 мл/мин ≤ КлКр < 60 мл/мин) степени тяжести, не изменяет фармакокинетику дакомитиниба, по сравнению с пациентами с нормальной (КлКр ≥ 90 мл/мин) функцией почек. В связи с небольшим числом пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени [КлКр < 30 мл/мин], данные об изменении

130626

фармакокинетики дакомитиниба получены не были. У пациентов, нуждающихся в проведение гемодиализа, фармакокинетика дакомитиниба не изучалась.

ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

Электрофизиология сердца

Влияние дакомитиниба на интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QTc), оценивали с помощью совмещенных по времени электрокардиограмм (ЭКГ), по которым оценивали изменение интервала от исходного значения, и данные по фармакокинетике у 32 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на поздней стадии. Дакомитиниб не удлинял интервал QTc в какой-либо клинически значимой степени при терапевтических максимальных концентрациях, ожидаемых после однократного приема дозы 45 мг одни раз в день.

Показания к применению

В качестве терапии первой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями, активирующими рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).

Противопоказания

- беременность и период грудного вскармливания
- детский возраст (< 18 лет)

С осторожностью

С осторожностью применять у пациентов с острым началом и (или) необъяснимым ухудшением легочных симптомов (например, одышка, кашель, лихорадка). До оценки этих симптомов необходимо отменить препарат ВИЗИМПРО®.

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Исследования влияния препарата ВИЗИМПРО® на фертильность не проводились. Доклинические исследования безопасности показали обратимую атрофию эпителия шейки матки и влагалища у крыс и отсутствие влияния на репродуктивные органы самцов крыс и собак.

130626

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

Беременность

На основании механизма действия препарата ВИЗИМПРО® он может оказывать негативное воздействие на эмбрион при его приеме беременными женщинами.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин, принимавших препарат ВИЗИМПРО®, не проводилось. Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать исключить возможность беременности во время приема препарата ВИЗИМПРО®. Женщины, способные к деторождению, принимающие данный препарат, должны использовать надлежащие методы контрацепции во время терапии и в течение не менее 17 дней (5 периодов полувыведения) после ее окончания.

Пациентки, принимающие препарат ВИЗИМПРО® во время беременности или забеременевшие во время приема препарата ВИЗИМПРО®, должны быть проинформированы о потенциальной опасности для плода.

Период грудного вскармливания

Информация о выведении дакомитиниба и его метаболитов с грудным молоком отсутствует. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, а также из-за потенциального развития серьезных нежелательных реакций у грудных детей по причине воздействия дакомитиниба, кормящим матерям необходимо рекомендовать отказаться от грудного вскармливания во время приема препарата ВИЗИМПРО®.

Способ применения и дозы

Перед началом приема препарата ВИЗИМПРО® необходимо установить мутационный статус EGFR.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата ВИЗИМПРО® составляет 45 мг перорально один раз в день до прогрессирования заболевания или наступления неприемлемой токсичности. Препарат ВИЗИМПРО® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Пациентам следует рекомендовать принимать дозу препарата примерно в одно и то же время каждый день. Если у пациента возникает рвота или прием очередной дозы пропущен, не следует принимать дополнительную дозу, а следующую назначенную дозу следует принять в обычное время на следующий день.

Коррекция дозы

Коррекция дозы может потребоваться на основании индивидуальной безопасности и переносимости препарата. Если необходимо снижение дозы, то дозу препарата

130626

ВИЗИМПРО® следует уменьшить, как описано в таблице 1. Рекомендации по коррекции дозы и устранению нежелательных реакций приведены в таблице 2. Коррекция начальной дозы на основании возраста, расы, пола или массы тела пациента не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021

Таблица 1. Рекомендуемая коррекция дозы препарата ВИЗИМПРО® в случае нежелательных реакций

Уровень дозы	**Доза (один раз в день)**
Рекомендуемая начальная доза	45 мг
Первое снижение дозы	30 мг
Второе снижение дозы	15 мг

Таблица 2. Коррекция дозы и устранение нежелательных лекарственных реакций на препарат ВИЗИМПРО®

Нежелательные лекарственные реакции	**Коррекция дозы**
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ/пневмонит)	• Необходимо отменить препарат ВИЗИМПРО® во время диагностической оценки ИБЛ/пневмонита. • Необходимо полностью отменить препарат ВИЗИМПРО® в случае подтверждения ИБЛ/пневмонита.
Диарея	• При диарее 1 степени тяжести коррекция дозы не требуется. При первом появлении диареи необходимо назначить противодиарейные препараты (например, лоперамид). При диарее необходимо обеспечить потребление жидкости в надлежащем объеме. • При диарее 2 степени тяжести, если она не снизилась до степени ≤ 1 в течение 24 часов при использовании противодиарейных препаратов (например, лоперамида) и надлежащем приеме жидкости внутрь, необходимо отменить препарат ВИЗИМПРО®. После уменьшения степени тяжести до степени ≤ 1, возобновляют прием препарата ВИЗИМПРО® в

130626

	той же дозе или рассматривают вопрос о снижении дозы на один уровень. • При диарее степени тяжести ≥ 3 необходимо отменить препарат ВИЗИМПРО®. В зависимости от обстоятельств следует применять противодиарейные препараты (например, лоперамид), а также обеспечить прием жидкости в надлежащем объеме внутрь или внутривенное введение жидкости или электролитов. После уменьшения степени тяжести до ≤ 1, возобновляют прием препарата ВИЗИМПРО® со снижением дозы на 1 уровень.
Сыпь, эритематозные и эксфолиативные кожные заболевания	• При сыпи или эритематозных кожных заболеваниях степени тяжести 1 коррекция дозы не требуется. Следует начать лечение (например, антибактериальные препараты, местные глюкокортикостероидные препараты и эмоленты). • При эксфолиативных кожных заболеваниях степени тяжести 1 коррекция дозы не требуется. Следует начать лечение (например, антибактериальные препараты перорально и местные глюкокортикостероидные препараты). • При сыпи или эритематозных или эксфолиативных кожных заболеваниях степени тяжести 2 коррекция дозы не требуется. Необходимо начать лечение и обеспечить дополнительные меры (например, антибактериальные препараты для приема внутрь и местные глюкокортикостероидные препараты). • Если сыпь, эритематозные или эксфолиативные кожные заболевания степени тяжести 2 сохраняются в течение 72 часов, несмотря на лечение, необходимо отменить препарат ВИЗИМПРО®. После уменьшения степени тяжести до ≤ 1, возобновляют прием препарата ВИЗИМПРО® в той же дозе или рассматривают вопрос о снижении дозы на 1 уровень. • При сыпи или эритематозных или эксфолиативных кожных заболеваниях степени тяжести ≥ 3, необходимо отменить препарат ВИЗИМПРО®. Следует начать или продолжить лечение и (или) обеспечить дополнительные меры (например, антибактериальные препараты широкого спектра для приема

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

130626

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

	внутрь или антибактериальные препараты внутривенно и местные глюкокортикостероидные препараты). После уменьшения степени тяжести до ≤ 1, возобновляют прием препарата ВИЗИМПРО® со снижением дозы на 1 уровень.
Прочее	• При токсичности 1 или 2 степени тяжести коррекция дозы не требуется. • При токсичности степени тяжести ≥ 3 следует прекратить применение препарата ВИЗИМПРО® до тех пор, пока степень тяжести симптомов не уменьшится до ≤ 2. После уменьшения степени тяжести, возобновляют прием препарата ВИЗИМПРО® со снижением дозы на 1 уровень.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

При назначении препарата ВИЗИМПРО® пациентам с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд — Пью), средней (класс Б по классификации Чайлд — Пью) или тяжелой степени (класс В по классификации Чайлд — Пью) коррекция начальной дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

При назначении препарата ВИЗИМПРО® пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени (КлКр ≥ 30 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется. Недостаточно информации по применению препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КлКр < 30 мл/мин) или требующих гемодиализа для предоставления рекомендаций по дозированию препарата в этой популяции пациентов. (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) коррекция начальной дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата ВИЗИМПРО® у пациентов детского возраста (< 18 лет) не установлены.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

130626

Очень частые	≥10 %
Частые	≥1 % и <10 %
Нечастые	≥0,1 % и <1 %
Редкие	≥0,01 % и <0,1 %
Очень редкие	<0,01 %
Неизвестно	невозможно определить на основе имеющихся данных

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Нарушения со стороны обмена веществ: *очень часто* - пониженный аппетит, гипокалиемия[а]; *часто* - обезвоживание

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – дисгевзия

Нарушения со стороны органа зрения: *очень часто* - конъюнктивит[б], *часто* - кератит

Нарушения со стороны дыхательной системы: *часто* - интерстициальная болезнь легких[*в]

Нарушения со стороны пищеварительной системы: *очень часто* - диарея[*], стоматит[г], рвота, тошнота

Нарушения со стороны кожных покровов: *очень часто* - сыпь[д], ладонно-подошвенная эритродизестезия, трещины кожи, сухость кожи[е], зуд, нарушение со стороны ногтей[ж], алопеция; *часто* – шелушение кожи[з], гипертрихоз

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *очень часто* - повышенная утомляемость, астения

Лабораторные и инструментальные данные: *очень часто* - повышение уровня трансаминаз в крови[и], снижение массы тела

Нежелательные лекарственные реакции включают в себя явления любой причинной обусловленности, связанные с лечением, которые возникли после начала применения исследуемого препарата и в течение 28 дней после получения последней дозы исследуемого препарата.
Предпочтительные термины (ПТ) были взяты из Медицинского словаря терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA) редакции 19.1.

* Явления с летальным исходом.

[а] Термин «гипокалиемия» включает следующие ПТ: пониженный уровень калия в крови, гипокалиемия.

[б] Термин «конъюнктивит» включает следующие ПТ: конъюнктивит, синдром сухого глаза, блефарит, кератит, неинфекционный конъюнктивит.

[в] Термин «интерстициальная болезнь легких» включает в себя следующие ПТ: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.

[г] Термин «стоматит» включает следующие ПТ: афтозные язвы, хейлит, ксеростомия, воспаление слизистой оболочки, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль во рту, орофарингеальная боль, стоматит.

[д] Термин «сыпь» (также известный как «сыпь и эритематозные кожные заболевания») включает в себя следующие ПТ: акне, угревой дерматит, эритема, многоформная эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, зуд, сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулярная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.

130626

МИНЗДРАВ РОССИИ

[е] Термин «сухость кожи» включает следующие ПТ: сухость кожи, ксероз.

[ж] Термин «нарушение со стороны ногтей» включает следующие ПТ: вросший ноготь, кровотечение в области ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, изменение цвета ногтей, нарушение со стороны ногтей, инфекция ногтей, токсическое действие на ногти, онихоклазия, онихолиз, онихомадезис, паронихия.

[з] Термин «шелушение кожи» (также известный как «эксфолиативные кожные заболевания») включает в себя следующие ПТ: эксфолиативная сыпь, шелушение кожи.

[и] Термин «повышение уровня трансаминаз в крови» включает в себя следующие ПТ: повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, повышение уровня трансаминаз

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

Нежелательные лекарственные реакции в виде ИБЛ/пневмонита были зарегистрированы у 2,7 % пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО®, а нежелательные лекарственные реакции в виде ИБЛ/пневмонита степени тяжести ≥ 3 были зарегистрированы у 0,8 % пациентов; кроме того, были зарегистрированы случаи летального исхода (0,4 %) (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО®, медиана времени до первого эпизода ИБЛ/пневмонита любой степени тяжести составила 16 недель, а медиана времени до наихудшего эпизода ИБЛ/пневмонита также составила 16 недель. Средняя продолжительность ИБЛ/пневмонита любой степени тяжести и степени тяжести ≥ 3 составляла 13 недель и 1,5 недели, соответственно (см. раздел «Особые указания»).

Диарея

Наиболее распространенной нежелательной лекарственной реакцией среди пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО®, была диарея (88,6 %), а диарея степени тяжести ≥ 3 наблюдалась у 9,4 % пациентов. В ходе клинического исследования был зарегистрирован один случай (0,4 %) диареи, лечение которой не проводилось должным образом, что привело к летальному исходу (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО®, медиана времени до первого эпизода диареи любой степени тяжести составляла 1 неделю, а медиана времени до наихудшего эпизода диареи составила 2 недели. Средняя продолжительность диареи любой степени тяжести и степени тяжести ≥ 3 составляла 20 недель и 1 неделю, соответственно (см. раздел «Особые указания»).

Сыпь, эритематозные и эксфолиативные кожные заболевания

Нежелательные реакции в виде сыпи, эритематозных и эксфолиативных кожных заболеваний были зарегистрированы у 79,2 % и 5,5 % пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО®. Наиболее часто фиксируемыми нежелательными реакциями степени тяжести 3 (25,5 %) были нежелательные реакции в виде сыпи, эритематозных кожных заболеваний степени тяжести 3. Эксфолиативные кожные заболевания степени тяжести 3

130626

были зарегистрированы у 0,8 % пациентов. Нежелательные реакции в виде сыпи, эритематозных и эксфолиативных кожных заболеваний степени тяжести 4 или 5 зарегистрированы не были (см. раздел «Особые указания»).

ЛП-007502-151021

У пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО®, медиана времени до первого эпизода сыпи и эритематозных кожных заболеваний любой степени тяжести составляла приблизительно 2 недели, а медиана времени до наихудшего эпизода сыпи и эритематозных кожных заболеваний составляла 7 недель. Средняя продолжительность сыпи и эритематозных кожных заболеваний любой степени тяжести и степени тяжести ≥ 3 составляла 53 недели и 2 недели, соответственно. Медиана времени до первого эпизода эксфолиативных кожных заболеваний любой степени тяжести составляла 6 недель, а медиана времени до наихудшего эпизода эксфолиативных кожных заболеваний — 6 недель. Средняя продолжительность эксфолиативных кожных заболеваний любой степени тяжести и степени тяжести ≥ 3 составляла 10 недель и приблизительно 2 недели, соответственно (см. раздел «Особые указания»).

Повышение активности трансаминаз

Повышение активности трансаминаз (повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности трансаминаз) было зарегистрировано у 22,0 % пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО®; степень его тяжести варьировала от 1 до 3, а в большинстве случаев была 1 (18,4 %) (см. раздел «Особые указания»).

Среди пациентов, принимавших дакомитиниб, медиана длительности периода до возникновения первого эпизода повышения активности трансаминаз любой степени тяжести составила 12 недель; медиана длительности периода до возникновения эпизода повышения активности трансаминаз максимальной степени тяжести составила приблизительно 12 недель. Медиана длительности повышения активности трансаминаз любой степени тяжести составила 11 недель, степени ≥ 3 — 1 неделю.

Передозировка

Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные при дозах более 45 мг один раз в день, наблюдались в основном со стороны пищеварительного тракта, кожи и организма в целом (например, усталость, недомогание и снижение массы тела). В ходе клинических исследований дакомитиниба о случаях передозировки не сообщалось.

Антидот для дакомитиниба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом ВИЗИМПРО® должна включать симптоматическую и общую поддерживающую терапию

130626

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние ингибиторов цитохрома P450 (CYP)2D6 на дакомитиниб

Совместное применение дакомитиниба с сильными ингибиторами CYP2D6 не приводило к клинически значимым изменениям воздействия дакомитиниба. У пациентов, принимающих сильные ингибиторы CYP2D6, коррекция дозы препарата ВИЗИМПРО® не требуется.

Влияние препарата ВИЗИМПРО® на препараты, метаболизируемые посредством CYP2D6

Дакомитиниб является сильным ингибитором CYP2D6 (см. раздел «Фармакокинетика»). При одновременном приеме препаратов, преимущественно метаболизируемых посредством CYP2D6, включая амитриптилин, атомоксетин, дезипрамин, декстрометорфан, доксепин, флувоксамин, метоксифенамин, метопролол или небиволол, может потребоваться снижение дозы. Следует избегать совместного применения препарата ВИЗИМПРО® с субстратами CYP2D6 с узким терапевтическим индексом, включая прокаинамид, пимозид и тиоридазин. Препараты с активными метаболитами, образующимися посредством CYP2D6, такие как кодеин и трамадол, необходимо заменить альтернативными препаратами в пределах терапевтического класса, поскольку их воздействие при одновременном применении с дакомитинибом может быть субтерапевтическим.

Совместное применение с лекарственными препаратами, повышающими значение pH в желудке

Растворимость дакомитиниба в воде зависит от pH, при этом низкое значение (кислотный) pH приводит к более высокой растворимости. При лечении препаратом ВИЗИМПРО® следует избегать применения ингибиторов протонного насоса (ИПН).

При необходимости можно использовать местные антациды. Если необходимо применение антагониста H2-гистаминовых рецепторов, ВИЗИМПРО® следует вводить за 2 часа до или как минимум через 10 часов после приема антагониста H2 рецепторов. (см. раздел «Фармакокинетика»).

Влияние дакомитиниба на переносчики лекарственных препаратов

Исходя из данных *in vitro*, дакомитиниб может иметь способность к ингибированию активности P-гликопротеина (P-gp) (в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)), белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein — BCRP) (системно и в ЖКТ) и переносчика органических катионов (organic cation transporter — OCT) OCT1 в клинически значимых концентрациях

130626

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

Влияние дакомитиниба на ферменты UGT

Дакомитиниб имеет низкий потенциал *in vitro* к ингибированию активности изоформ уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 и UGT2B15.

Особые указания

Предупреждения и меры предосторожности, перечисленные ниже, основаны на объединенных данных, полученных от 255 пациентов, которые принимали препарат ВИЗИМПРО® в дозе 45 мг один раз в день в качестве препарата первой линии для лечения НМРЛ с EGFR-активирующими мутациями в ходе клинических исследований.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

У пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО® были зарегистрированы ИБЛ/пневмонит, в том числе со смертельным исходом (см. раздел «Побочное действие» — «ИБЛ»).

Для исключения ИБЛ/пневмонита необходимо проводить тщательную оценку состояния всех пациентов с острым началом и (или) необъяснимым ухудшением легочных симптомов (например, одышка, кашель, лихорадка). До оценки этих симптомов необходимо отменить препарат ВИЗИМПРО®. Если ИБЛ/пневмонит подтвержден, следует полностью отменить препарат ВИЗИМПРО® и, при необходимости, назначить соответствующее лечение (см. раздел «Способ применения и дозы» — таблица 2).

Диарея

Во время лечения препаратом ВИЗИМПРО® отмечались случаи диареи. В ходе клинического исследования с участием 255 пациентов был зарегистрирован один случай (0,4 %) диареи, лечение которой не проводилось должным образом, что привело к летальному исходу (см. раздел «Побочное действие» — «Диарея»).

Проактивное лечение диареи должно начинаться при первых признаках диареи, особенно в течение первых 2 недель от начала лечения, включая надлежащую гидратацию в комбинации с противодиарейными препаратами и продолжаться до тех пор, пока с момента прекращения жидкого стула не пройдет 12 часов. Следует назначать противодиарейные препараты (например, лоперамид) и, при необходимости, увеличивать их дозу до максимально рекомендованной разрешенной дозы. Пациентам может потребоваться перерыв в лечении препаратом ВИЗИМПРО® и (или) снижение его дозы. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости внутрь, а обезвоженным пациентам может понадобиться внутривенное введение жидкостей и электролитов (см. раздел «Способ применения и дозы» — таблица 2).

130626

Сыпь, эритематозные и эксфолиативные кожные заболевания

У пациентов, принимавших препарат ВИЗИМПРО® отмечались сыпь, эритематозные и эксфолиативные кожные заболевания (см. раздел «Побочное действие» — «Сыпь, эритематозные и эксфолиативные кожные заболевания»).

Сыпь, эритематозные и эксфолиативные кожные заболевания могут возникать впервые или их течение может ухудшаться на участках кожи, подверженных воздействию солнца. Для пациентов, которые подвергаются воздействию солнца, рекомендуется защитная одежда и использование солнцезащитного крема. Пациентам может потребоваться перерыв в лечении препаратом ВИЗИМПРО® и (или) снижение его дозы, и дополнительное лечение по мере необходимости (например, антибактериальные препараты, местные глюкокортикостероидные препараты и эмоленты) (см. раздел «Способ применения и дозы» — таблица 2).

Препараты, метаболизируемые посредством CYP2D6

Препарат ВИЗИМПРО® может увеличить воздействие (или уменьшить воздействие активных метаболитов) других препаратов, метаболизируемых посредством CYP2D6. Следует избегать применения субстратов CYP2D6 с узким терапевтическим индексом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по влиянию препарата ВИЗИМПРО® на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако, пациенты, испытывающие усталость во время приема препарата ВИЗИМПРО®, должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 15 мг, 30 мг, 45 мг

10 таблеток в блистере из ПА/алюминиевой фольги/ПВХ.

3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

130626

Срок годности

5 лет.
Не применять по истечении срока годности.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007502-151021
СОГЛАСОВАНО

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

Пфайзер Инк, США

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Производитель

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Руководитель отдела регистрации Осипова С. А.

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер Инновации» * МОСКВА * ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 3
ФГБУ НЦЭСМП

130626