

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vizimpro 15 mg comprimidos revestidos por película
Vizimpro 30 mg comprimidos revestidos por película
Vizimpro 45 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vizimpro 15 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dacomitinib monohidratado, equivalente a 15 mg de dacomitinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de lactose monohidratada.

Vizimpro 30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dacomitinib monohidratado, equivalente a 30 mg de dacomitinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 81 mg de lactose monohidratada.

Vizimpro 45 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dacomitinib monohidratado, equivalente a 45 mg de dacomitinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 121 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Vizimpro 15 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película azul, redondo e biconvexo de 6,35 mm, com “Pfizer” gravado numa face e “DCB15” na outra face.

Vizimpro 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película azul, redondo e biconvexo de 7,5 mm, com “Pfizer” gravado numa face e “DCB30” na outra face.

Vizimpro 45 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película azul, redondo e biconvexo de 9,0 mm, com “Pfizer” gravado numa face e “DCB45” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vizimpro em monoterapia, é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Vizimpro deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Antes do início do tratamento com dacomitinib deve ser estabelecido o estado da mutação EGFR (ver secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada de Vizimpro é de 45 mg tomados por via oral uma vez por dia, até se observar progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os doentes devem ser encorajados a tomar a sua dose aproximadamente à mesma hora, todos os dias. Se o doente vomitar ou se esquecer de tomar uma dose, não deve tomar uma dose adicional. A dose seguinte programada deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte.

Modificações de dose

Podem ser necessárias modificações de dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária uma redução de dose, a dose de Vizimpro deverá ser reduzida conforme descrito na Tabela 1. As orientações para modificação da dose e controlo de reações adversas específicas são fornecidas na Tabela 2 (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a Vizimpro

| Nível de dose | Dose (uma vez por dia) |
|--------------------------|------------------------|
| Dose inicial recomendada | 45 mg |
| Primeira redução de dose | 30 mg |
| Segunda redução de dose | 15 mg |

Tabela 2. Modificação e gestão de dose devido a reações adversas a Vizimpro

| Reações adversas | Modificação da dose |
|---|---|
| Doença pulmonar intersticial (DPI/pneumonite) | <ul style="list-style-type: none">• Suspender o tratamento com dacomitinib durante a avaliação de diagnóstico de DPI/pneumonite.• Descontinuar permanentemente dacomitinib em caso de confirmação de DPI/pneumonite. |
| Diarreia | <ul style="list-style-type: none">• Para diarreia de Grau 1 não é necessária nenhuma modificação de dose. Iniciar o tratamento com medicamentos antidiarreicos (por exemplo, loperamida) assim que a diarreia surgir. Incentivar a ingestão adequada de líquidos durante a diarreia.• Para diarreia de Grau 2, se não se verificar melhoria para Grau ≤ 1 no período de 24 horas com a utilização de medicamentos antidiarreicos (por exemplo, loperamida) e uma ingestão adequada de líquidos, suspender o tratamento com dacomitinib. Após recuperação para Grau ≤ 1, retomar o tratamento com dacomitinib no mesmo nível de dose ou considerar a redução de 1 nível de dose.• Para diarreia de Grau ≥ 3, suspender o tratamento com dacomitinib. |

| Reações adversas | Modificação da dose |
|--|--|
| | Tratar com medicamentos antidiarreicos (por exemplo, loperamida) e ingestão adequada de fluidos ou com fluidos ou eletrólitos intravenosos, conforme apropriado. Após recuperação para Grau ≤ 1 , retomar o tratamento com dacomitinib com uma redução de 1 nível de dose. |
| Reações adversas relacionadas com a pele | <ul style="list-style-type: none"> • Para erupções cutâneas ou condições cutâneas eritematosas de Grau 1 não é necessária nenhuma modificação de dose. Iniciar o tratamento (por exemplo, antibióticos, esteroides tópicos e emolientes). • Para condições cutâneas exfoliativas de Grau 1 não é necessária nenhuma modificação de dose. Iniciar o tratamento (por exemplo, antibióticos orais e esteroides tópicos). • Para erupções cutâneas ou condições cutâneas eritematosas ou exfoliativas de Grau 2 não é necessária nenhuma modificação de dose. Iniciar o tratamento ou administrar tratamento adicional (por exemplo, antibióticos orais e esteroides tópicos). • Se as erupções cutâneas ou as condições cutâneas eritematosas ou exfoliativas de Grau 2 persistirem durante 72 horas mesmo com tratamento, suspender o tratamento com dacomitinib. Após a recuperação para Grau ≤ 1, retomar o tratamento com dacomitinib no mesmo nível de dose ou considerar a redução de 1 nível de dose. • Para erupções cutâneas ou condições cutâneas eritematosas ou exfoliativas de Grau ≥ 3, suspender o tratamento com dacomitinib. Iniciar ou continuar o tratamento e/ou administrar tratamento adicional (por exemplo, antibióticos orais ou intravenosos de largo espectro e esteroides tópicos). Após recuperação para Grau ≤ 1, retomar o tratamento com dacomitinib com uma redução de 1 nível de dose. |
| Outros | <ul style="list-style-type: none"> • Para toxicidade de Grau 1 ou 2 não é necessária nenhuma modificação de dose. • Para toxicidade de Grau ≥ 3, suspender o tratamento com dacomitinib até resolução dos sintomas para Grau ≤ 2. Após recuperação, retomar o tratamento com dacomitinib com uma redução de 1 nível de dose. |

Populações especiais

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes da dose inicial quando Vizimpro é administrado em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh). A dose inicial de Vizimpro deve ser ajustada para 30 mg uma vez por dia em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). A dose pode ser aumentada para 45 mg uma vez por dia com base na segurança e tolerabilidade individuais após, pelo menos, 4 semanas de tratamento (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes da dose inicial quando Vizimpro é administrado em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina $[CrCl] \geq 30$ ml/min). Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave ($CrCl < 30$ ml/min) são limitados. Não existem dados disponíveis em doentes que necessitem de hemodiálise. Por conseguinte, não pode ser feita nenhuma recomendação de dose para estas populações de doentes (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário nenhum ajuste da dose inicial de Vizimpro em doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vizimpro na população pediátrica (< 18 anos de idade) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Vizimpro é administrado por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos com água e podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado da mutação EGFR

Ao determinar o estado da mutação EGFR de um doente, a escolha de uma metodologia robusta e bem validada é importante para evitar resultados falsos negativos ou falsos positivos.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

Foram notificados casos de DPI/pneumonite, que pode ser fatal, em doentes tratados com Vizimpro (ver secção 4.8). Não foram estudados doentes com história de DPI.

Deve ser realizada uma avaliação cuidadosa de todos os doentes com um início agudo ou um agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares (por exemplo, dispneia, tosse, febre) para excluir a presença de DPI/pneumonite. O tratamento com dacomitinib deve ser interrompido durante a investigação destes sintomas. Caso se confirme a DPI/pneumonite, deve-se descontinuar permanentemente o tratamento com dacomitinib e instituir um tratamento adequado conforme necessário (ver secção 4.2).

Diarreia

Foi notificada com muita frequência diarreia, incluindo diarreia grave, durante o tratamento com Vizimpro (ver secção 4.8). A diarreia pode resultar em desidratação com ou sem compromisso renal, que pode ser fatal se não for tratada adequadamente.

O controlo proativo da diarreia deve ser iniciado quando ocorrer o primeiro sinal de diarreia, especialmente durante as primeiras 2 semanas após o início do tratamento com dacomitinib, incluindo uma hidratação adequada em associação com medicamentos antidiarreicos e continuado até que as fezes moles cessem durante 12 horas. Devem ser utilizados medicamentos antidiarreicos (por exemplo, loperamida) e, se necessário, aumentados para a dose mais alta recomendada e aprovada. Os doentes podem necessitar de interromper a administração e/ou reduzir a dose do tratamento com dacomitinib. Os doentes devem manter uma hidratação oral adequada e os doentes que fiquem desidratados podem necessitar da administração de fluidos e eletrólitos intravenosos (ver secção 4.2).

Reações adversas relacionadas com a pele

Foram notificadas erupções cutâneas e condições eritematosas e exfoliativas em doentes tratados com Vizimpro (ver secção 4.8).

Para prevenção da pele seca, iniciar o tratamento com hidratantes, e após o desenvolvimento de erupção cutânea, iniciar o tratamento com antibióticos tópicos, emolientes e esteroides tópicos. Iniciar o tratamento com antibióticos orais e esteroides tópicos nos doentes que desenvolvam condições exfoliativas da pele. Considerar a adição de antibióticos orais ou intravenosos de largo espectro caso alguma destas condições se agrave para uma gravidade igual ou superior a Grau 2. Podem ocorrer ou

agravar-se erupções cutâneas e condições eritematosas e exfoliativas em áreas expostas ao sol. Aconselhe os doentes a vestirem roupa de proteção e a utilizar protetor solar antes da exposição ao sol. Os doentes podem necessitar de interromper a administração e/ou reduzir a dose do tratamento com dacomitinib (ver secção 4.2).

Hepatotoxicidade e aumento das transaminases

Foram notificados aumentos das transaminases (aumentos da alanina aminotransferase, aumentos da aspartato aminotransferase, aumentos das transaminases) durante o tratamento com Vizimpro (ver secção 4.8). Entre os doentes com CPNPC tratados com 45 mg diários de dacomitinib, foram notificados casos isolados de hepatotoxicidade em 4 (1,6%) doentes. Durante o programa de tratamento com dacomitinib, a insuficiência hepática teve um resultado fatal em 1 doente. Por conseguinte, recomenda-se a realização de testes periódicos da função hepática. Deve-se descontinuar o tratamento com dacomitinib em doentes que desenvolvam aumentos graves das transaminases durante o tratamento com dacomitinib (ver secção 4.2).

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP)2D6

Vizimpro pode aumentar a exposição (ou diminuir a exposição dos metabolitos ativos) de outros medicamentos metabolizados pelo CYP2D6. A administração concomitante de medicamentos predominantemente metabolizados pelo CYP2D6 deve ser evitada, exceto se esses medicamentos forem considerados necessários (ver secção 4.5).

Outras formas de interação

Deve evitar-se a utilização concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBP) com dacomitinib (ver secção 4.5).

Lactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém < 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Coadministração de dacomitinib com agentes que aumentam o pH gástrico

A solubilidade aquosa de dacomitinib é dependente do pH, em que um pH baixo (ácido) resulta numa maior solubilidade. Os dados de um estudo realizado em 24 indivíduos saudáveis indicaram que a coadministração de uma dose única de 45 mg de dacomitinib com 40 mg do IBP rabeprazol, uma vez por dia, durante 7 dias, diminuiu a C_{max} , a AUC_{0-96h} (área sob a curva da concentração plasmática-tempo desde o tempo 0 às 96 horas) e a AUC_{inf} (AUC do tempo 0 ao infinito) (N=14) de dacomitinib em aproximadamente 51%, 39% e 29%, respetivamente, em comparação com a administração de uma dose única de 45 mg de dacomitinib em monoterapia. Os IBP devem ser evitados quando se administra tratamento com dacomitinib (ver secção 4.4).

Com base nos dados das observações em 8 doentes do estudo A7471001, não se observou nenhum efeito aparente da administração de um antiácido local na C_{max} e na AUC_{inf} de dacomitinib. Com base num conjunto de dados de doentes, não se observou nenhum efeito aparente dos antagonistas dos recetores da histamina-2 (H2) na concentração plasmática mínima em estado estacionário de dacomitinib (razão da média geométrica de 86% (IC de 90%: 73; 101). Se necessário, podem ser utilizados antiácidos locais e antagonistas dos recetores H2. Dacomitinib deve ser administrado 2

horas antes ou, pelo menos, 10 horas após a toma dos antagonistas dos recetores H2.

Coadministração de dacomitinib e substratos do CYP2D6

A coadministração de uma dose única oral de 45 mg de dacomitinib aumentou a exposição média (AUC_{last} e C_{max}) do dextrometorfano, um substrato específico do CYP2D6, em 855% e 874%, respetivamente, comparativamente à administração de dextrometorfano em monoterapia. Estes resultados sugerem que dacomitinib pode aumentar a exposição de outros medicamentos (ou diminuir a exposição a metabolitos ativos) metabolizados principalmente pelo CYP2D6. A utilização concomitante de medicamentos metabolizados predominantemente pelo CYP2D6 deve ser evitada (ver secção 4.4). Se a utilização concomitante destes medicamentos for considerada necessária, estes devem seguir a respetiva informação do medicamento quanto às recomendações de dosagem relativas à coadministração com inibidores fortes do CYP2D6.

Efeito de dacomitinib nos transportadores de medicamentos

Com base em dados *in vitro*, dacomitinib pode ter o potencial para inibir a atividade da glicoproteína P (P-gp) (no trato gastrointestinal [GI]), da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP) (sistemicamente e no trato GI) e do transportador de cationes orgânicos (OCT)1 em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber Vizimpro. As mulheres com potencial para engravidar que estejam a receber este medicamento devem utilizar métodos de contraceção adequados durante o tratamento e durante, pelo menos, 17 dias (5 semividas) após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Não estão disponíveis dados acerca da utilização de dacomitinib em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram efeitos limitados na toxicidade reprodutiva (menor ganho de peso corporal materno e consumo de alimentos em ratos e coelhos, menor peso corporal fetal e maior incidência de metatarsos não ossificados apenas em ratos) (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação, dacomitinib pode causar danos a nível fetal quando administrado a mulheres grávidas. Dacomitinib não deve ser utilizado durante a gravidez. As doentes que tomam dacomitinib durante a gravidez ou que engravidam enquanto estão a tomar dacomitinib devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se dacomitinib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite materno, e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes amamentados resultantes da exposição a dacomitinib, as mães devem ser aconselhadas a não amamentar enquanto estiverem a tomar este medicamento.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com dacomitinib. Os estudos de segurança não-clínicos demonstraram atrofia epitelial reversível no colo do útero e na vagina de ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vizimpro sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes que sentirem fadiga ou reações adversas oculares enquanto estiverem a tomar dacomitinib devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A duração mediana do tratamento com Vizimpro em todo o conjunto de dados combinados foi de 66,7 semanas.

As reações adversas mais frequentes (> 20%) em doentes tratados com dacomitinib foram diarreia (88,6%), erupção cutânea (79,2%), estomatite (71,8%), afeções das unhas (65,5%), pele seca (33,3%), diminuição do apetite (31,8%), conjuntivite (24,7%), perda de peso (24,3%), alopecia (23,1%), prurido (22,4%), aumento das transaminases (22,0%) e náuseas (20,4%).

Foram notificadas reações adversas graves em 6,7% dos doentes tratados com dacomitinib. As reações adversas graves notificadas mais frequentes ($\geq 1\%$) em doentes tratados com dacomitinib foram diarreia (2,0%), doença pulmonar intersticial (1,2%), erupção cutânea (1,2%) e diminuição do apetite (1,2%).

Foram notificadas reações adversas que resultaram em reduções de dose em 52,2% dos doentes tratados com dacomitinib. As razões notificadas mais frequentemente (> 5%) para reduções de dose devido a quaisquer reações adversas em doentes tratados com dacomitinib foram erupção cutânea (32,2%), afeções das unhas (16,5%) e diarreia (7,5%).

Foram notificadas reações adversas que resultaram em descontinuação permanente em 6,7% dos doentes tratados com dacomitinib. As razões mais frequentes (> 0,5%) para a interrupção permanente associada a reações adversas em doentes tratados com dacomitinib foram: erupção cutânea (2,4%), doença pulmonar intersticial (2,0%) e diarreia (0,8%).

Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 3 apresenta as reações adversas de Vizimpro. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO). Dentro de cada CSO, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes apresentadas em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas notificadas em estudos clínicos com dacomitinib (N=255)

| Classe de sistema de órgãos | Muito frequentes | Frequentes |
|--|---|---|
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Diminuição do apetite Hipocaliemia ^a | Desidratação |
| Doenças do sistema nervoso | | Disgeusia |
| Afeções oculares | Conjuntivite ^b | Queratite |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | Doença pulmonar intersticial ^{*c} |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia* Estomatite ^d Vômitos Náuseas | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea ^e Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Fissuras cutâneas Pele seca ^f | Exfoliação cutânea ⁱ Hipertricose |

| Classe de sistema de órgãos | Muito frequentes | Frequentes |
|--|--|------------|
| | Prurido ^g Afeções das unhas ^h Alopecia | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga Astenia | |
| Exames complementares de diagnóstico | Aumento das transaminases ^j Perda de peso | |

Dados baseados num conjunto de 255 doentes tratados com 45 mg de Vizimpro uma vez por dia como dose inicial de tratamento de primeira linha para o CPNPC com mutações ativadoras do EGFR em vários estudos clínicos.

* Foram notificados acontecimentos fatais.

^a Hipocaliemia inclui os seguintes termos preferidos (TP): diminuição do potássio sérico, hipocaliemia.

^b Conjuntivite inclui os seguintes TP: blefarite, conjuntivite, olho seco, conjuntivite não infecciosa.

^c Doença pulmonar intersticial inclui os seguintes TP: doença pulmonar intersticial, pneumonite.

^d Estomatite inclui os seguintes TP: úlcera aftosa, queilite, boca seca, inflamação da mucosa, úlceras na boca, dor oral, dor orofaríngea, estomatite.

^e Erupção cutânea (também referida como erupção cutânea e condições cutâneas eritematosas) inclui os seguintes TP: acne, dermatite acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular.

^f Pele seca inclui os seguintes TP: pele seca, xerose.

^g Prurido inclui os seguintes TP: prurido, erupção cutânea pruriginosa.

^h Afeções das unhas inclui os seguintes TP: unhas encravadas, hemorragia no leito ungueal, inflamação do leito ungueal, descoloração das unhas, afeções das unhas, infeção das unhas, toxicidade das unhas, onicoclasia, onicolise, onicomadese, paroníquia.

ⁱ Exfoliação cutânea (também referida como condições cutâneas exfoliativas) inclui os seguintes TP: erupção cutânea exfoliativa, exfoliação cutânea.

^j Aumento das transaminases inclui os seguintes TP: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento das transaminases.

Descrição das reações adversas selecionadas

As reações adversas muito frequentes em doentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes no estudo ARCHER 1050 estão resumidas por Grau do *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) na Tabela 4.

Tabela 4. Reações adversas muito frequentes no estudo de fase 3 ARCHER 1050 (N=451)

| Reações adversas ^a | Dacomitinib (N=227) | | | Gefitinib (N=224) | | |
|---|------------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|
| | Todos os graus % | Grau 3 % | Grau 4 % | Todos os graus % | Grau 3 % | Grau 4 % |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i> | | | | | | |
| Diminuição do apetite | 30,8 | 3,1 | 0,0 | 25,0 | 0,4 | 0,0 |
| Hipocaliemia ^b | 10,1 | 4,0 | 0,9 | 5,8 | 1,8 | 0,0 |
| <i>Afeções oculares</i> | | | | | | |
| Conjuntivite ^c | 23,3 | 0,0 | 0,0 | 8,9 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Doenças gastrointestinais</i> | | | | | | |
| Diarreia ^d | 87,2 | 8,4 | 0,0 | 55,8 | 0,9 | 0,0 |
| Estomatite ^e | 69,6 | 4,4 | 0,4 | 33,5 | 0,4 | 0,0 |
| Náuseas | 18,9 | 1,3 | 0,0 | 21,9 | 0,4 | 0,0 |

| Reações adversas ^a | Dacomitinib (N=227) | | | Gefitinib (N=224) | | |
|---|------------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|
| | Todos os graus % | Grau 3 % | Grau 4 % | Todos os graus % | Grau 3 % | Grau 4 % |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | | | | | | |
| Erupção cutânea ^f | 77,1 | 24,2 | 0,0 | 57,6 | 0,9 | 0,0 |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | 14,5 | 0,9 | 0,0 | 3,1 | 0,0 | 0,0 |
| Pele seca ^g | 29,5 | 1,8 | 0,0 | 18,8 | 0,4 | 0,0 |
| Prurido ^h | 20,3 | 0,9 | 0,0 | 14,3 | 1,3 | 0,0 |
| Afeções das unhas ⁱ | 65,6 | 7,9 | 0,0 | 21,4 | 1,3 | 0,0 |
| Alopecia | 23,3 | 0,4 | 0,0 | 12,5 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> | | | | | | |
| Astenia | 12,8 | 2,2 | 0,0 | 12,5 | 1,3 | 0,0 |
| <i>Exames complementares de diagnóstico</i> | | | | | | |
| Aumento das transaminases ^j | 23,8 | 0,9 | 0,0 | 40,2 | 9,8 | 0,0 |
| Diminuição do peso | 25,6 | 2,2 | 0,0 | 16,5 | 0,4 | 0,0 |

^a Apenas são incluídas reações adversas com incidência $\geq 10\%$ no braço de dacomitinib.

^b Hipocaliemia inclui os seguintes termos preferidos (TP): diminuição do potássio sérico, hipocaliemia.

^c Conjuntivite inclui os seguintes TP: blefarite, conjuntivite, olho seco, conjuntivite não infecciosa.

^d Foi notificado 1 acontecimento fatal no braço de dacomitinib.

^e Estomatite inclui os seguintes TP: úlcera aftosa, queilite, boca seca, inflamação da mucosa, úlceras na boca, dor oral, dor orofaríngea, estomatite.

^f Erupção cutânea inclui os seguintes TP: acne, dermatite acneiforme, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular.

^g Pele seca inclui os seguintes TP: pele seca, xerose.

^h Prurido inclui os seguintes TP: prurido, erupção cutânea pruriginosa.

ⁱ Afeções das unhas inclui os seguintes TP: unhas encravadas, descoloração das unhas, afeções das unhas, infecção das unhas, toxicidade das unhas, onicoclasia, onicólise, onicomadese, paroníquia.

^j Aumento das transaminases inclui os seguintes TP: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento das transaminases.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

Foram notificadas reações adversas de DPI/pneumonite em 2,7% dos doentes tratados com Vizimpro, e foram notificadas reações adversas de DPI/pneumonite de Grau ≥ 3 em 0,8% dos doentes, incluindo um acontecimento fatal (0,4%) (ver secção 4.4).

A mediana de tempo até ao primeiro episódio de DPI/pneumonite de qualquer grau foi de 16 semanas e a mediana de tempo até ao pior episódio de DPI/pneumonite foi de 16 semanas em doentes tratados com dacomitinib. A duração mediana de DPI/pneumonite de qualquer grau e de Grau ≥ 3 foi de 13 semanas e de 1,5 semanas, respetivamente (ver secção 4.4).

Diarreia

A diarreia foi a reação adversa notificada mais frequentemente em doentes tratados com Vizimpro (88,6%) e foram notificadas reações adversas de diarreia de Grau ≥ 3 em 9,4% dos doentes. Num estudo clínico, um doente (0,4%) teve um resultado fatal (ver secção 4.4).

A mediana de tempo até ao primeiro episódio de diarreia de qualquer grau foi de 1 semana e a mediana de tempo até ao pior episódio de diarreia foi de 2 semanas em doentes tratados com dacomitinib. A duração mediana de diarreia de qualquer grau e de Grau ≥ 3 foi de 20 semanas e de 1 semana, respetivamente (ver secção 4.4).

Reações adversas relacionadas com a pele

Foram notificadas reações adversas de erupções cutâneas e de condições eritematosas e exfoliativas em 79,2% e 5,5% dos doentes tratados com Vizimpro, respetivamente. As reações adversas relacionadas com a pele foram de Grau 1 a 3. As reações adversas de Grau 3 notificadas mais frequentemente (25,5%), foram as reações adversas de erupções cutâneas e de condições eritematosas e exfoliativas de Grau 3. Foram notificadas condições cutâneas exfoliativas de Grau 3 em 0,8% dos doentes (ver secção 4.4).

A mediana de tempo até ao primeiro episódio de erupções cutâneas e de condições cutâneas eritematosas de qualquer grau foi de aproximadamente 2 semanas e a mediana de tempo até ao pior episódio de erupções cutâneas e de condições eritematosas foi de 7 semanas em doentes tratados com dacomitinib. A duração mediana de erupções cutâneas e condições cutâneas eritematosas de qualquer grau e de Grau ≥ 3 foi de 53 semanas e de 2 semanas, respetivamente. A mediana de tempo até ao primeiro episódio de condições cutâneas exfoliativas de qualquer grau foi de 6 semanas e a mediana de tempo até ao pior episódio de condições cutâneas exfoliativas foi de 6 semanas. A duração mediana das condições cutâneas exfoliativas de qualquer grau e de Grau ≥ 3 foi de 10 semanas e de aproximadamente 2 semanas, respetivamente.

Aumento das transaminases

Foram notificados aumentos das transaminases (aumentos da alanina aminotransferase, aumentos da aspartato aminotransferase, aumentos das transaminases) em 22,0% dos doentes tratados com Vizimpro, os quais foram de Grau 1 a 3, sendo a maioria de Grau 1 (18,4%) (ver secção 4.4).

A mediana de tempo até ao primeiro episódio de aumento das transaminases de qualquer grau foi de aproximadamente 12 semanas e a mediana de tempo até ao pior episódio de aumento das transaminases foi de 12 semanas em doentes tratados com dacomitinib. A duração mediana do aumento das transaminases de qualquer grau e de Grau ≥ 3 foi de 11 semanas e 1 semana, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

As reações adversas observadas com doses superiores a 45 mg uma vez por dia foram principalmente gastrointestinais, dermatológicas e constitucionais (por exemplo, fadiga, mal-estar e perda de peso).

Não existe um antídoto conhecido para dacomitinib. O tratamento da sobredosagem com dacomitinib deverá consistir no tratamento sintomático e em medidas de suporte gerais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidor das proteínas quinases, código ATC: L01XE47

Mecanismo de ação

Dacomitinib é um inibidor do recetor do fator de crescimento epidérmico humano (HER) (EGFR/HER1, HER2 e HER4), com atividade contra o EGFR mutado com deleções no exão 19 ou com substituição L858R no exão 21. Dacomitinib liga-se seletiva e irreversivelmente aos seus alvos da família HER, proporcionando assim uma inibição prolongada.

Eficácia clínica

Vizimpro em tratamento de primeira linha de doentes com CPNPC com mutações ativadoras do EGFR (ARCHER 1050)

A eficácia e a segurança de Vizimpro foram estudadas num ensaio de Fase 3 (ARCHER 1050) realizado em doentes com CPNPC localmente avançado, não candidato a cirurgia ou radioterapia curativa, ou metastático com mutações ativadoras do EGFR, por forma a demonstrar a superioridade de dacomitinib *versus* gefitinib. Foram aleatorizados um total de 452 doentes na proporção de 1:1 para receber dacomitinib ou gefitinib, num estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, aberto de Fase 3

O tratamento foi administrado por via oral numa base diária contínua até à progressão da doença, instituição de uma nova terapêutica anticancerígena, toxicidade intolerável, retirada do consentimento, morte ou decisão do investigador como estabelecido para cumprimento do protocolo, o que ocorresse primeiro. Os fatores da estratificação na aleatorização foram a raça (japoneses *versus* chineses continentais *versus* outros asiático do leste *versus* asiáticos não do leste, conforme indicado pelo doente), e o estado mutacional do EGFR (deleção no exão 19 *versus* mutação L858R no exão 21). O estado mutacional do EGFR foi determinado por um kit de teste padronizado e disponível no mercado.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), determinada por revisão radiológica central independente (RCI). Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração da resposta (*duration of response* - DoR) e a sobrevivência global (OS).

As características demográficas da população global do estudo foram de 60% do sexo feminino; a mediana da idade na inclusão foi de 62 anos com 10,8% dos doentes com ≥ 75 anos de idade. Trinta por cento (30%) apresentavam um estado funcional de desempenho (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 e 70% um PS ECOG de 1; 59% apresentavam uma deleção no exão 19, e 41% apresentavam uma mutação L858R no exão 21. A raça foi 23% caucasiana, 77% asiática, e < 1% negra. Os doentes com metástases cerebrais ou doença leptomeníngea ou PS ECOG ≥ 2 foram excluídos do estudo.

Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa na PFS, conforme determinado pela RCI, nos doentes aleatorizados para receber dacomitinib comparativamente aos doentes aleatorizados para receber gefitinib, ver Tabela 5 e Figura 1.

As análises por subgrupos da PFS por revisão RCI com base nas características iniciais foram consistentes com as da análise primária da PFS. Em particular, as razões de risco (Hazard Ratios - HRs) para a PFS por revisão RCI em doentes asiáticos e não-asiáticos foram de 0,509 (IC de 95%: 0,391; 0,662) e 0,889 (IC de 95%: 0,568; 1,391), respetivamente. Nos doentes asiáticos, a mediana da PFS foi de 16,5 meses para o braço de dacomitinib e de 9,3 meses para o braço de gefitinib. Nos doentes não-asiáticos, a mediana da PFS foi de 9,3 meses para o braço de dacomitinib e de 9,2 meses para o braço de gefitinib.

Os resultados da OS na análise final (data de *cut-off* dos dados de 17-fev-2017), quando tinham ocorrido 48,7% dos acontecimentos mostraram um HR de 0,760 (IC de 95%: 0,582; 0,993) e um ganho de 7,3 meses na mediana da OS (mediana da OS: 34,1 meses [IC de 95%: 29,5; 37,7] e 26,8 meses [IC de 95%: 23,7; 32,1] nos braços de dacomitinib e gefitinib, respetivamente). No entanto, de acordo com a abordagem de teste hierárquico, a análise foi interrompida com o teste da ORR, uma vez que não foi alcançada significância estatística. Por conseguinte, a significância estatística da melhoria da OS não pôde ser avaliada formalmente.

Tabela 5. Resultados de eficácia no estudo ARCHER 1050 em doentes com CPNPC previamente não tratado com mutações ativadoras do EGFR – população ITT*

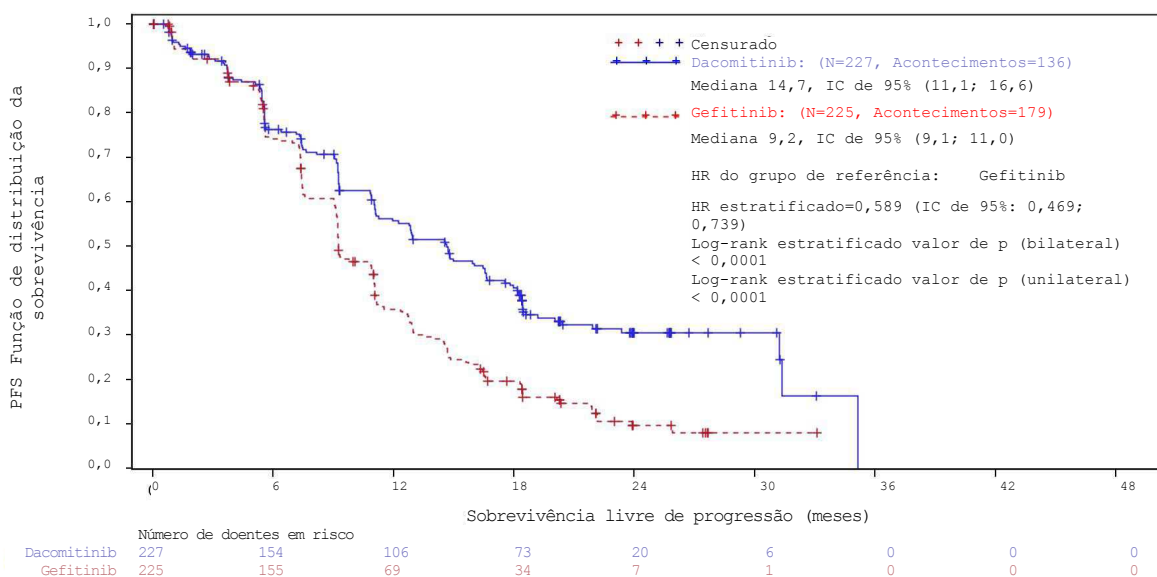
| | Dacomitinib N=227 | Gefitinib N=225 |
|---|------------------------------|----------------------------|
| Sobrevivência livre de progressão (por RCI) | | |
| Número de doentes com acontecimentos, n (%) | 136 (59,9%) | 179 (79,6%) |
| Mediana da PFS em meses (IC de 95%) | 14,7 (11,1; 16,6) | 9,2 (9,1; 11,0) |
| HR (IC de 95%) ^a | 0,589 (0,469; 0,739) | |
| Valor p bilateral ^b | < 0,0001 | |
| Taxa de resposta objetiva (por RCI) | | |
| % da taxa de resposta objetiva (IC de 95%) | 74,9% (68,7; 80,4) | 71,6% (65,2; 77,4) |
| Valor p bilateral ^c | 0,3883 | |
| Duração da resposta em respondedores (por RCI) | | |
| Número de respondedores por revisão RCI, n (%) | 170 (74,9) | 161 (71,6) |
| Mediana da DoR em meses (IC de 95%) | 14,8 (12,0; 17,4) | 8,3 (7,4; 9,2) |
| HR (IC de 95%) ^a | 0,403 (0,307; 0,529) | |
| Valor p bilateral ^b | < 0,0001 | |

*Dados baseados na data de *cut-off* dos dados de 29 de julho de 2016.

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; EGFR=recetor do fator de crescimento epidérmico; HR=razão de risco; RCI= radiológica central independente; ITT= intenção de tratar; IWRS= sistema interativo de resposta web; N/n=número total; CPNPC=cancro do pulmão de não pequenas células; PFS=sobrevivência livre de progressão; DoR=duração da resposta (*duration of response*).

- Da regressão de Cox estratificada. Os fatores de estratificação foram a raça (japoneses vs. chineses continentais e outros asiáticos do leste vs. asiáticos não do leste) e estado mutacional do EGFR (deleção no exão 19 vs. mutação L858R no exão 21) na aleatorização por IWRS.
- Baseado no teste log-rank estratificado. Os fatores de estratificação foram a raça (japoneses vs. chineses continentais e outros asiáticos do leste vs. asiáticos não do leste) e estado mutacional do EGFR (deleção no exão 19 vs. mutação L858R no exão 21) na aleatorização por IWRS.
- Baseado no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado. Os fatores de estratificação foram a raça (japoneses vs. chineses continentais e outros asiáticos do leste vs. asiáticos não do leste) e estado mutacional do EGFR (deleção no exão 19 vs. mutação L858R no exão 21) na aleatorização por IWRS.

Figura 1. ARCHER 1050 - curva de Kaplan-Meier para a PFS por revisão RCI – população ITT



Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; HR=razão de riscos; RCI= radiológica central independente; ITT=intenção de tratar; N=número total; PFS=sobrevivência livre de progressão.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com dacomitinib em todos subgrupos da população pediátrica na indicação de CPNPC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma dose única de 45 mg de comprimidos de dacomitinib, a biodisponibilidade oral média de dacomitinib é de 80% (intervalo: 65% a 100%) comparativamente à administração intravenosa, com a C_{max} a ocorrer 5 a 6 horas após a administração oral. Após a administração da dose de 45 mg por dia de dacomitinib, o estado estacionário foi alcançado no período de 14 dias. Os alimentos não alteram a biodisponibilidade em termos clinicamente significativos. Dacomitinib é um substrato para as proteínas de transporte membranar P-gp e BCRP. No entanto, com base na biodisponibilidade oral de 80%, é pouco provável que estas proteínas de transporte membranar tenham algum impacto na absorção de dacomitinib.

Distribuição

Dacomitinib é extensamente distribuído por todo o corpo com um volume de distribuição médio no estado estacionário de 27 l/kg (doente de 70 kg) [coeficiente da variação (CV %): 18%] após administração intravenosa. No plasma, dacomitinib liga-se à albumina e à glicoproteína α_1 -ácida e a fração não ligada é de aproximadamente 2% *in vitro* e *ex vivo* em voluntários saudáveis.

Biotransformação

Nos humanos, dacomitinib é sujeito a oxidação e a conjugação com a glutatona como vias metabólicas principais. Após a administração oral de uma dose única de 45 mg de [^{14}C] dacomitinib, o metabolito circulante mais abundante foi o O-desmetil dacomitinib. Este metabolito apresentou atividade farmacológica *in vitro* semelhante à de dacomitinib nos ensaios bioquímicos *in vitro*. Nas fezes, dacomitinib, O-desmetil dacomitinib, um conjugado de cisteína de dacomitinib e um metabolito mono-oxigenado de dacomitinib foram os principais componentes relacionados com o medicamento.

Estudos *in vitro* indicaram que o CYP2D6 foi a principal isoenzima do CYP envolvida na formação de O-desmetil dacomitinib, ao passo que o CYP3A4 contribuiu para a formação de outros metabolitos oxidativos secundários. O-desmetil dacomitinib representou 16% da radioatividade plasmática humana e é produzido principalmente pelo CYP2D6 e pelo CYP2C9, em menor extensão. A inibição do CYP2D6 traduziu-se numa redução de aproximadamente 90% da exposição ao metabolito e num aumento de aproximadamente 37% da exposição a dacomitinib.

Outras informações sobre interações medicamentosas

Efeito de dacomitinib e de O-desmetil dacomitinib nas enzimas do CYP

In vitro, dacomitinib e o seu metabolito O-desmetil dacomitinib têm um baixo potencial para inibir as atividades do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes. *In vitro*, dacomitinib tem um baixo potencial para induzir o CYP1A2, o CYP2B6 ou o CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito de dacomitinib nos transportadores de medicamentos

In vitro, dacomitinib tem um baixo potencial para inibir as atividades dos transportadores de medicamentos P-gp (sistemicamente), transportadores de aniões orgânicos (OAT)1 e OAT3, OCT2, polipeptídeos transportadores de aniões orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3, mas pode inibir a atividade da P-gp (no trato GI), da BCRP (sistemicamente e no trato GI) e da OCT1 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito de dacomitinib nas enzimas UGT

In vitro, dacomitinib tem um baixo potencial para inibir a uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 e UGT2B15.

Eliminação

A semivida plasmática de dacomitinib varia entre 54 e 80 horas. Dacomitinib apresentou uma depuração de 20,0 l/h com uma variabilidade interindividual de 32% (CV%). Em 6 participantes saudáveis do sexo masculino que receberam uma dose única oral de dacomitinib radiomarcado com [¹⁴C], uma mediana de 82% da radioatividade total administrada foi recuperada em 552 horas; as fezes (79% da dose) foram a principal via de excreção, sendo 3% da dose recuperada na urina, na qual < 1% da dose administrada era dacomitinib inalterado.

Populações especiais

Idade, raça, género, peso corporal

Com base nas análises de farmacocinética da população, a idade, a raça (asiáticos e não asiáticos), o género e o peso corporal dos doentes não têm um efeito clinicamente relevante na exposição previsível de dacomitinib no estado estacionário. Aproximadamente 90% dos doentes incluídos nesta análise eram Asiáticos ou Caucasianos.

Compromisso hepático

Num ensaio dedicado ao compromisso hepático, após uma dose única oral de 30 mg de Vizimpro, a exposição a dacomitinib (AUC_{inf} e C_{max}) não se alterou no compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh; N=8) e diminuiu 15% e 20%, respetivamente, no compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh; N=9) comparativamente aos participantes com função hepática normal (N = 8). Num segundo ensaio dedicado ao compromisso hepático, após uma dose única oral de 30 mg de Vizimpro, a exposição a dacomitinib não se alterou para a AUC_{inf} e aumentou 31% para a C_{max} em participantes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh; N=8), comparativamente aos participantes com função hepática normal (N=8). Adicionalmente, com base numa análise de farmacocinética da população utilizando dados de 1.381 doentes, que incluíram 158 doentes com compromisso hepático ligeiro definido pelos critérios do *National Cancer Institute* (NCI) [bilirrubina total \leq limite superior do normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) > LSN, ou bilirrubina total > 1,0 a 1,5 \times LSN e qualquer AST; N=158], o compromisso hepático ligeiro não teve qualquer efeito na farmacocinética de dacomitinib. No pequeno número de doentes no grupo moderado [bilirrubina

total > 1,5 a 3 × LSN e qualquer AST; N=5], não existem evidências de alteração na farmacocinética de dacomitinib.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos clínicos em doentes com compromisso da função renal. Com base em análises de farmacocinética da população, o compromisso renal ligeiro ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$; N=590) e moderado ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$; N=218) não alterou a farmacocinética de dacomitinib em relação aos participantes com função renal normal ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$; N=567). Estão disponíveis dados limitados de farmacocinética em doentes com compromisso renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) (N=4). Não foi estudada a farmacocinética em doentes que necessitam de hemodiálise.

Relações de resposta à exposição

Não pode ser caracterizada nenhuma relação clara entre a exposição e a eficácia de dacomitinib no intervalo de exposição estudado. Foi definida uma relação exposição-segurança significativa para erupção cutânea/dermatite acneiforme de Grau ≥ 3 , outras toxicidades cutâneas, diarreia e estomatite de Grau ≥ 1 .

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade de dose repetida oral até 6 meses em ratos e 9 meses em cães, foram identificadas toxicidades principalmente na pele/cabelo (alterações dérmicas nos ratos e cães, atrofia/displasia dos folículos pilosos nos ratos), nos rins (necrose papilar frequentemente acompanhada de degeneração, regeneração, dilatação e/ou atrofia tubular e alterações nos marcadores urinários indicativos de lesão renal nos ratos, erosão ou ulceração do epitélio pélvico com inflamação associada sem alterações indicativas de disfunção renal nos cães), nos olhos (atrofia epitelial da córnea nos ratos e cães, úlceras/erosões da córnea com conjuntiva vermelha/inchada, conjuntivite, terceira pálpebra elevada, aumento do estrabismo, olhos parcialmente fechados, lacrimejo e/ou corrimento ocular nos cães) e no sistema digestivo (enteropatia nos ratos e cães, erosões/úlceras na boca com as membranas mucosas avermelhadas nos cães), e atrofia das células epiteliais de outros órgãos nos ratos. Adicionalmente, foi observada necrose hepatocelular com aumentos das transaminases e vacuolização hepatocelular somente nos ratos. Estes efeitos foram reversíveis com exceção dos folículos pilosos e das alterações renais. Todos os efeitos ocorreram após exposição sistêmica inferior à dose recomendada de 45 mg uma vez por dia nos humanos.

Genotoxicidade

Dacomitinib foi testado utilizando uma série de ensaios de toxicologia genética. Dacomitinib não foi mutagénico num ensaio bacteriano de mutação reversa (Ames), e não foi clastogénico ou aneugénico no ensaio *in vivo* do micronúcleo da medula em ratos macho e fêmea. Dacomitinib foi clastogénico no ensaio *in vitro* de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos, em concentrações citotóxicas. Dacomitinib não é diretamente reativo com o ADN tal como evidenciado pela resposta negativa no ensaio bacteriano de mutação reversa e não induziu danos nos cromossomas num ensaio do micronúcleo da medula óssea em concentrações até aproximadamente 60-70 vezes a AUC não ligada ou a C_{max} na dose recomendada para humanos. Por conseguinte, não se espera que dacomitinib seja genotóxico em concentrações de exposição clinicamente relevantes.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com dacomitinib.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com dacomitinib. Em estudos de toxicidade de dose repetida com dacomitinib, observaram-se efeitos nos órgãos reprodutores de ratos fêmea que

receberam aproximadamente 0,3 vezes a AUC não ligada na dose recomendada para humanos (durante 6 meses) os quais se limitaram a atrofia epitelial reversível no colo do útero e vagina. Não se observou nenhum efeito nos órgãos reprodutores de ratos macho que receberam ≤ 2 mg/kg/dia durante 6 meses (aproximadamente 1,1 vezes a AUC não ligada na dose recomendada para humanos), nem em cães que receberam ≤ 1 mg/kg/dia durante 9 meses (aproximadamente 0,3 vezes a AUC não ligada na dose recomendada para humanos).

Toxicidade do desenvolvimento

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, os animais prenhes receberam doses orais até aproximadamente 2,4 vezes e 0,3 vezes, respetivamente, a AUC não ligada na dose recomendada para humanos durante o período de organogénese. O ganho de peso corporal materno e a ingestão de alimentos foram menores em ratos e coelhos prenhes. A dose tóxica materna foi fetotóxica em ratos, resultando em redução do peso corporal fetal e numa maior incidência de metatarsos não ossificados.

Fototoxicidade

Um estudo de fototoxicidade com dacomitinib em ratos pigmentados não demonstrou potencial de fototoxicidade.

Avaliação do risco ambiental

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que dacomitinib tem potencial para ser muito persistente, bioacumulativo e tóxico para o ambiente (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose monohidratada
Celulose microcristalina
Glicolato de amido sódico
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Opadry II azul 85F30716 contendo:
Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Laca de alumínio carmim de índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/alumínio contendo 10 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Dacomitinib tem o potencial para ser uma substância persistente, bioacumulativa e tóxica (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de abril de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.