

VIZIMPRO
DACOMITINIB
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene

	VIZIMPRO 15 mg	VIZIMPRO 30 mg	VIZIMPRO 45 mg
Dacomitinib	15,576 mg	31,153 mg	46,729 mg
Lactosa Monohidrato	40,462 mg	80,924 mg	121,386 mg
Celulosa microcristalina	40,462 mg	80,923 mg	121,385 mg
Glicolato de almidón sódico	3,000 mg	6,000 mg	9,000 mg
Estearato de Magnesio	0,500 mg	1,000 mg	1,500 mg
Opadry II azul 85F30716	3,000 mg	6,000 mg	9,000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la protein-quinasa.

Código ATC: L01XE47

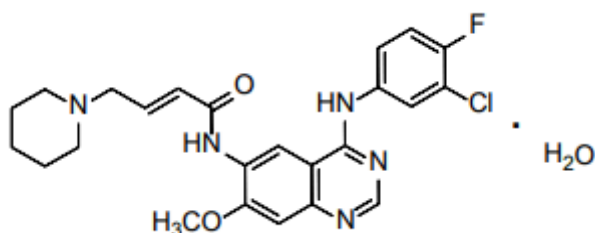
INDICACIONES

VIZIMPRO está indicado para la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (CPCNM) con delección del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en Inglés).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

Dacomitinib es un inhibidor oral de cinasas con una fórmula molecular de $C_{24}H_{25}ClFN_5O_2H_2O$ y un peso molecular de 487,95 Da. Su nombre químico es (2E)-N-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(piperidin-1-il)bur-2-enamidamonohidrato y su fórmula estructural es la siguiente:



Dacomitinib es un polvo blanco a amarillo claro.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

El dacomitinib es un inhibidor irreversible de la actividad quinasa de la familia EGFR humana (EGFR/HER1, HER2 y HER4) y ciertas mutaciones activadoras del EGFR (delección del exón 19 o mutación de sustitución del exón 21 L858R). *In vitro*, el dacomitinib también inhibió la actividad de DDR1, EPHA6, LCK, DDR2 y MNK1 en concentraciones clínicamente relevantes.

El dacomitinib demostró la inhibición dependiente de la dosis de la autofosforilación del EGFR y del HER2 y del crecimiento tumoral en ratones con xenoinjertos de tumores humanos implantados por vía subcutánea conducidos por objetivos de la familia HER, incluido el EGFR mutante. El dacomitinib también mostró actividad antitumoral en ratones con dosis orales que portan xenoinjertos de tumores humanos intracraneales conducidos por amplificaciones del EGFR.

Propiedades farmacodinámicas

Electrofisiología cardíaca

El efecto del dacomitinib en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) se evaluó mediante el uso de electrocardiogramas emparejados en el tiempo (ECG) que evaluaron el cambio desde el inicio y los datos farmacocinéticos correspondientes en 32 pacientes con CPNMP avanzado. El dacomitinib no tuvo un gran efecto sobre el QTc (ej. >20 ms) a las concentraciones máximas de dacomitinib alcanzadas con VIZIMPRO 45 mg por vía oral una vez al día.

Relación exposición vs respuesta

Las exposiciones más altas, en el intervalo de exposiciones con la dosis recomendada de 45 mg diarios, se correlacionaron con una mayor probabilidad de eventos adversos de grado ≥ 3 , específicamente toxicidades dermatológicas y diarrea.

Propiedades farmacocinéticas

La concentración plasmática máxima de dacomitinib (C_{\max}) y el ABC en estado estacionario aumentaron proporcionalmente en el intervalo de dosis de VIZIMPRO 2 mg a 60 mg por vía oral una vez al día (0,04 a 1,3 veces la dosis recomendada) en los estudios de dacomitinib en pacientes con cáncer. A una dosis de 45 mg por vía oral una vez al día, la media geométrica [coeficiente de variación (CV%)] C_{\max} fue de 108 ng/mL (35%) y el ABC_{0-24h} fue de 2213 ng•h/mL (35%) en estado estacionario, en un estudio clínico de detección de dosis realizado en pacientes con tumores sólidos. El estado estacionario se logró dentro de los 14 días posteriores a la administración repetida de dosis y la relación de acumulación de la media geométrica estimada (CV%) fue de 5,7 (28%) según el ABC.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media del dacomitinib es del 80% después de la administración oral. La mediana del tiempo del dacomitinib para alcanzar la concentración máxima (T_{\max}) ocurrió aproximadamente a las 6 horas (rango de 2,0 a 24 horas) después de una dosis oral única de VIZIMPRO 45 mg en pacientes con cáncer.

Efecto de los alimentos

La administración de VIZIMPRO con una comida alta en grasa y calorías (aproximadamente 800 a 1000 calorías con 150, 250, y 500 a 600 calorías provenientes de proteínas, carbohidratos y grasa, respectivamente), no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del dacomitinib.

Distribución

La media geométrica (CV%) del volumen de distribución del dacomitinib (V_{ss}) fue 1889 L (18%). *In vitro*, la unión a proteínas humanas del dacomitinib es aproximadamente un 98% y es independiente de la concentración del medicamento desde 250ng/mL a 1000ng/mL.

Eliminación

Luego de una dosis oral única de 45 mg de VIZIMPRO en pacientes con cáncer, el promedio de la vida media plasmática (CV%) del dacomitinib fue de 70 horas (21%), y la media geométrica (CV%) del clearance plasmático aparente del dacomitinib fue de 24.9 L/h (36%).

Metabolismo

El metabolismo hepático es la principal vía de eliminación del dacomitinib, con la oxidación y la conjugación del glutatión como las vías principales. Después de la administración oral de una dosis única de 45 mg de dacomitinib [^{14}C], el metabolito circulante más abundante fue el O-desmetil dacomitinib, que tuvo una actividad farmacológica *in vitro* similar a la del dacomitinib. La concentración plasmática del O-desmetil dacomitinib en estado estable varía entre el 7,4% y el 19% de la matriz. Los estudios *in vitro* indicaron que el citocromo P450 (CYP) 2D6 fue la principal isoenzima involucrada en la formación de O-desmetil dacomitinib, mientras que el CYP3A4 contribuyó a la formación de otros metabolitos oxidativos menores.

Excreción

Tras una dosis oral única de 45 mg de dacomitinib radiomarcado con [^{14}C], el 79% de la radioactividad se recuperó en heces (20% como dacomitinib) y 3% en orina (<1% como dacomitinib).

Poblaciones especiales

Pacientes con Insuficiencia renal

Según los análisis farmacocinéticos de la población, la insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$; N=590) y moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$; N=218) no alteró la farmacocinética de dacomitinib en relación con la farmacocinética en pacientes con función renal normal ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$; N=567). La farmacocinética de dacomitinib no se ha caracterizado de forma adecuada en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$; N=4) ni se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis.

Pacientes con Insuficiencia hepática

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del dacomitinib en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh A, B o C) (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Estudios de Interacciones Medicamentosas

Estudios clínicos

Efecto de los agentes antiácidos sobre el dacomitinib

La co-administración de una dosis única de 45 mg de VIZIMPRO con dosis múltiples de rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones), disminuyó la C_{max} en un 51% y la $\text{ABC}_{0-96\text{h}}$ en un 39% del dacomitinib (ver Posología y Forma de Administración e Interacciones Medicamentosas)

La co-administración de VIZIMPRO con un antiácido local no produjo cambios clínicamente relevantes en las concentraciones del dacomitinib (ver Posología y Forma de Administración e Interacciones Medicamentosas)

No se ha estudiado los efectos de los antagonistas de los receptores H2 sobre la farmacocinética del dacomitinib (ver Posología y Forma de Administración e Interacciones Medicamentosas)

Efecto de los inhibidores fuertes del CYPD6 sobre el dacomitinib

La co-administración de una dosis única de 45 mg de VIZIMPRO con dosis múltiples de paroxetina (un inhibidor fuerte del CYP2D6), en sujetos sanos, aumentó el $\text{ABC}_{\text{final}}$ total del dacomitinib y de su metabolito activo (O-desmetil dacomitinib) en plasma aproximadamente en un 6%; que no se consideró clínicamente significativo

Efecto del dacomitinib sobre los sustratos del CYP2D6

La co-administración de una dosis única de 45 mg de VIZIMPRO, aumentó la C_{max} del dextrometorfano (sustrato del CYP2D6) 9,7 veces y el $\text{ABC}_{\text{final}}$ 9,6 veces (ver Interacciones Medicamentosas).

Estudios in vitro

Efecto del dacomitinib y el O-desmetil dacomitinib sobre las enzimas CYP

El dacomitinib y su metabolito O-desmetil dacomitinib no inhiben a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, o CYP3A4/5.

El dacomitinib no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4.

Efecto del dacomitinib sobre las enzimas uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) 5'

El dacomitinib inhibe a la UGT1A1. El dacomitinib no inhibe a las UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, o UGT2B15.

Efecto del dacomitinib sobre los sistemas de transporte

El dacomitinib es un sustrato para la proteína transportadora de membrana glicoproteína-P (P-gp) y la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP por sus siglas en inglés). El dacomitinib inhibe a la P-gp, BCRP y al transportador orgánico de cationes (OCT)1. El dacomitinib no inhibe los transportadores orgánicos de aniones (OAT)1 y (OAT)3, OCT2, transportador orgánico de aniones polipéptido (OATP)1B1 y OATP1B3.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con VIZIMPRO.

El dacomitinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación reversa bacteriana (Ames) o clastogénico en un ensayo de aberración de cromosomas de linfocitos humanos *in vitro* o clastogénico o aneugénico en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata.

La administración oral diaria de dacomitinib en dosis $\geq 0,5$ mg/kg/día a ratas hembras (aproximadamente 0,14 veces la exposición basada en el ABC a la dosis humana de 45 mg) dio lugar a atrofia epitelial reversible en el cuello uterino y la vagina. La administración oral de dacomitinib a 2 mg/kg/día a ratas macho (aproximadamente 0,6 veces la exposición humana basada en el ABC a la dosis clínica de 45 mg) produjo una disminución reversible de la secreción en la glándula prostática.

ESTUDIOS CLINICOS

La eficacia de VIZIMPRO se demostró en un estudio aleatorizado, multicéntrico, multinacional y abierto (ARCHER 1050; [NCT01774721]). Se requirió que los pacientes tuvieran CPNM metastásico no resecable sin tratamiento previo para enfermedad metastásica o enfermedad recurrente con un mínimo de 12 meses sin enfermedad después de completar el tratamiento sistémico; un estado de desempeño del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0 o 1; supresión del EGFR exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R. El estado de la mutación del EGFR se determinó prospectivamente mediante pruebas de laboratorio local o comercialmente disponibles. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir VIZIMPRO 45 mg por vía oral una vez al día o gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por región (japonés versus chino continental versus otro asiático oriental versus no asiático oriental) y estado de mutación de EGFR (deleciones del exón 19 versus mutación por sustitución del exon 21 L858R). La principal medida de resultado de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según lo determinado por la revisión de la Central Radiológica Independiente (IRC) revisada por el RECIST v1.1. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta general (TRG), la duración de la respuesta (DR) y la supervivencia global (SG). Un total de 452 pacientes fueron aleatorizados para recibir VIZIMPRO (N=227) o gefitinib (N=225). Las características demográficas fueron 60% femeninas; mediana de edad de 62 años (rango: 28 a 87), con 40% de 65 años y más; y 23% de caucásicos, 77% de asiáticos y menos de 1% de afros. Las características pronósticas y tumorales fueron el estado de rendimiento ECOG 0 (30%) o 1 (70%); 59% con eliminación del exón 19 y 41% con sustitución del exón 21 L858R; etapa IIIB (8%) y etapa IV (92%); El 64% nunca fueron fumadores; y el 1% recibió tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo. ARCHER 1050 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP según lo determinado por el IRC. Los resultados se resumen en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2. El orden jerárquico de la prueba estadística fue SLP seguido de RO y luego SG. No se realizaron pruebas formales de SG ya que la comparación formal de RO no fue estadísticamente significativa.

Tabla 1: Resultados de eficacia de ARCHER 1050

	VIZIMPRO N=227	Gefitinib N=225
Supervivencia libre de progresión (por IRC)		
Número de pacientes en el evento, n (%)	136 (59,9%)	179 (79,6%)
SLP mediana en meses (IC 95%)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
CR (IC 95%) ^a	0,59 (0,47, 0,74)	
Valor-p ^b	<0,0001	
Tasa de Respuesta Global (por IRC)		
Tasa de Respuesta Global % (IC95%)	75% (69; 80)	72% (65; 77)
Valor-p ^c	0,39	
Duración de la respuesta en los respondedores (por IRC)		
Mediana DR en meses (IC 95%)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; CR=Cociente de riesgo; IRC=Central Radiológica Independiente; N/n=número total; SLP=Supervivencia libre de progresión.

a. De Regresiones Cox estratificadas

b. En base a la prueba estratificada de Log-rank.

c. En base a la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de SLP por revisión del IRC en ARCHER 1050

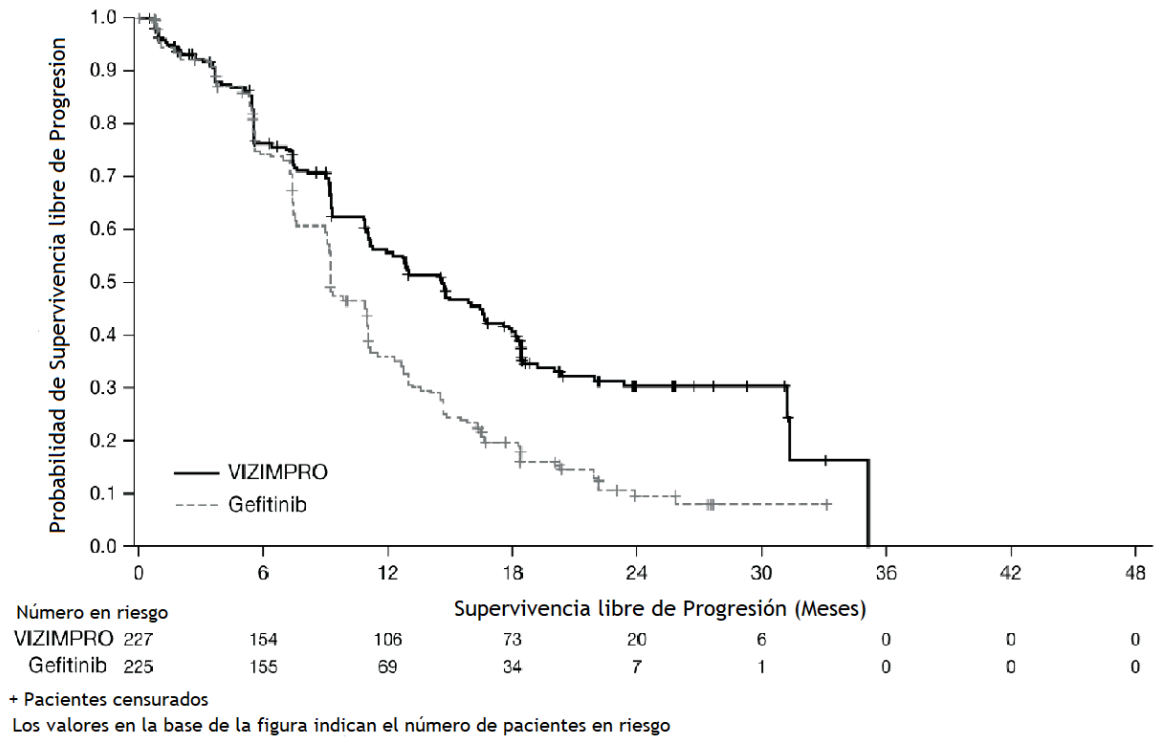
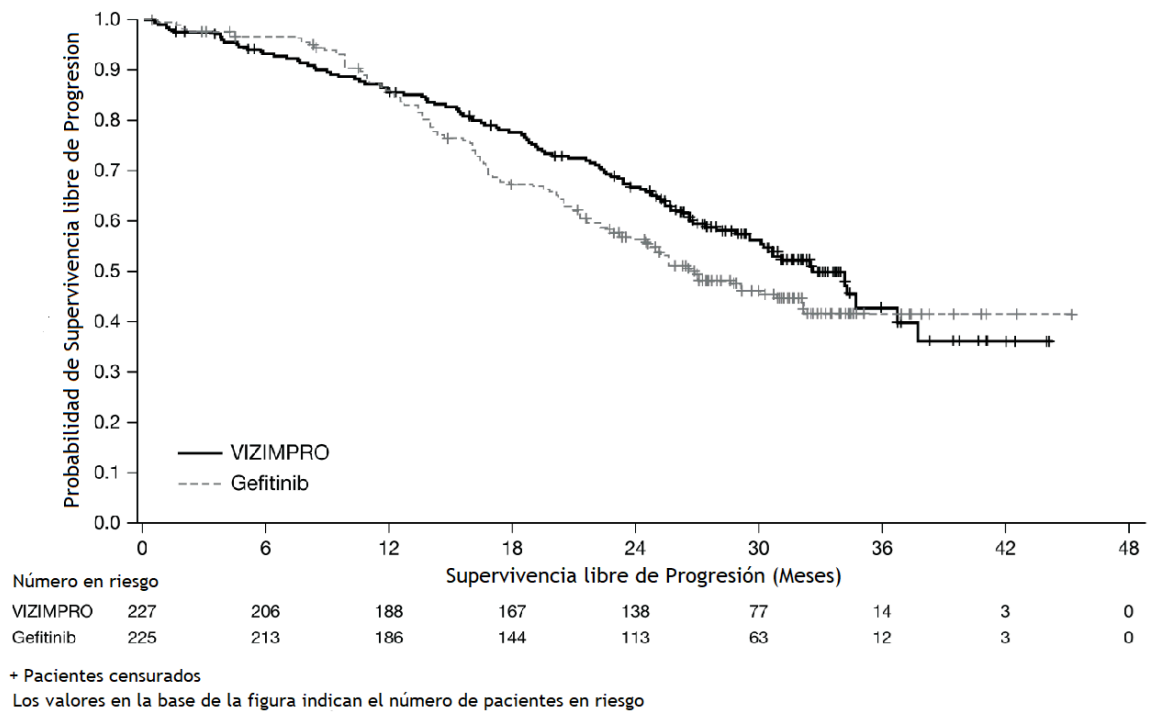


Figura 2: Curva Kaplan-Meier para SG en ARCHER 1050



POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Selección de los pacientes

Los pacientes se deben seleccionar para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico con VIZIMPRO en base a la presencia de una deleción EGFR del exón 19 o una mutación por sustitución del exón 21 L858R en muestras de tumores.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de VIZIMPRO es 45 mg oral en una toma diaria, hasta que la enfermedad progrese o se manifieste una toxicidad inaceptable. VIZIMPRO puede tomarse con o sin comida (ver Posología y Forma de Administración y Propiedades Farmacológicas)

Tome VIZIMPRO a la misma hora, cada día. Si el paciente vomita u omite una dosis, no tomar una dosis adicional o repita una dosis olvidada, pero continúe con la siguiente dosis programada.

Modificación de la dosis a causa de Reacciones Adversas

La dosis de VIZIMPRO se debe reducir a causa de Reacciones Adversas de acuerdo con la tabla 2. Las modificaciones de la dosis a causa de Reacciones Adversas específicas, se describen en la tabla 3.

Tabla 2: Reducción de dosis de VIZIMPRO recomendada por Reacciones Adversas

Nivel de dosis	Dosis (Una vez al día)
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 3: Modificación de la dosis de VIZIMPRO a causa de Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis
Enfermedad Pulmonar Intersticial (ver Advertencias y Precauciones)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none">Discontinuar VIZIMPRO permanentemente.
Diarrea (ver Advertencias y Precauciones)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none">Detener la administración de VIZIMPRO hasta que la recuperación sea menor o igual al Grado 1; luego reanudar VIZIMPRO a la misma dosis.Para diarrea recurrente de Grado 2, Detener la administración de VIZIMPRO hasta que la recuperación sea menor o igual al Grado 1; luego reanudar VIZIMPRO a dosis reducida.
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none">Detener la administración de VIZIMPRO hasta que la recuperación sea menor o igual al Grado 1; luego reanudar VIZIMPRO a dosis reducida.
Reacciones Adversas Dermatológicas (ver Advertencias y Precauciones)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none">Detener la administración de VIZIMPRO por Reacciones Adversas dermatológicas persistentes; hasta que la recuperación sea menor o igual al Grado 1, y luego reanudar VIZIMPRO a la misma dosis.Para Reacciones Adversas dermatológicas recurrentes de Grado 2, detener la administración hasta que la recuperación sea menor o igual al Grado 1; luego reanudar VIZIMPRO a dosis reducida.
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none">Detener la administración de VIZIMPRO hasta que la recuperación sea menor o igual al Grado 1; luego reanudar VIZIMPRO a dosis reducida.
Otras	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none">Detener la administración de VIZIMPRO hasta que la recuperación sea menor o igual al Grado 2; luego reanudar VIZIMPRO a dosis reducida.

Criterio de Terminología para Reacciones Adversas según el Instituto Nacional del Cáncer Versión 4.03.

Modificación de la dosis a causa de agentes antiácidos

Evite el uso concomitante de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) mientras toma VIZIMPRO. Como alternativa a los IBP, use antiácidos de acción local o si usa un antagonista del receptor de histamina 2 (H2), administre VIZIMPRO al menos 6 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista del receptor H2 (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo y a los excipientes detallados en la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Se reportó EPI/neumonitis severa y fatal en pacientes tratados con VIZIMPRO, en un 0,5% de los 394 pacientes tratados con VIZIMPRO; 0,3 % de estos casos fueron fatales

Se debe controlar a los pacientes en busca de síntomas indicativos de EPI/neumonitis. Detener la administración de VIZIMPRO e investigar de inmediato a los pacientes que presentan empeoramiento de los síntomas respiratorios que pueden ser indicativos de la ILD (ej. Disnea, tos, y fiebre). Discontinuar permanentemente si se confirma EPI (ver Reacciones Adversas).

Diarrea

Se reportó diarrea severa y fatal en pacientes tratados con VIZIMPRO. La diarrea ocurrió en un 86% de los 394 pacientes tratados con VIZIMPRO; se reportó diarrea de Grado 3 o 4 en 11% de los pacientes, y en 0,3% de los casos, fue fatal.

Detener la administración de VIZIMPRO en caso de diarrea de Grado 2 o mayor, hasta la que la recuperación sea menor o igual al Grado 1 de severidad, luego reanudar VIZIMPRO a la misma dosis o dosis reducida, dependiendo de la severidad de la diarrea (ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas). Iniciar de inmediato tratamiento antidiarreico (loperamida o clorhidrato de difenoxilato con sulfato de atropina) para la diarrea.

Reacciones Adversas Dermatológicas

Se reportó erupción y reacciones exfoliativas de la piel en paciente tratados con VIZIMPRO. La erupción ocurrió en un 78% de los 394 pacientes tratados con VIZIMPRO; se reportó erupción de Grado 3 o 4 en un 21% de los pacientes. Se reportaron reacciones exfoliativas de la piel de cualquier severidad en 7% de los pacientes. Se reportaron reacciones exfoliativas de la piel de Grado 3 o 4 en un 1,8% de los pacientes.

Detener la administración de VIZIMPRO en caso de reacciones adversas dermatológicas persistentes de Grado 2 o cualquier Grado 3 o 4, hasta que la recuperación sea menor o igual al Grado 1 de severidad, luego reanudar VIZIMPRO a la misma dosis o a dosis reducida, dependiendo de la severidad de las reacciones adversas dermatológicas (ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas). La incidencia y severidad de la erupción y las reacciones exfoliativas de la piel pueden incrementarse por la exposición al sol. Al momento de iniciar el tratamiento con VIZIMPRO, comience a implementar el uso de humectantes y medidas para limitar la exposición al sol. Tras el desarrollo de la erupción de Grado 1, iniciar el tratamiento con antibióticos tópicos y esteroides tópicos. Iniciar antibióticos orales para Grado 2 o más reacciones adversas dermatológicas graves.

Toxicidad embrio-fetal

En base a los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción, VIZIMPRO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de dacomitinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio como resultado un aumento en la incidencia de pérdida post-implantación y una reducción del peso corporal fetal en dosis que resultaron en exposiciones cercanas a la exposición a la dosis humana de 45 mg. Se ha demostrado que la ausencia de señalización de EGFR da como resultado embrioletalidad y muerte postnatal en animales. Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad reproductiva, de usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VIZIMPRO y durante al menos 17 días después de la dosis final (ver Uso en Poblaciones Específicas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de otros medicamentos sobre VIZIMPRO

El uso concomitante de IBP disminuye las concentraciones de dacomitinib, que puede reducir la eficacia de VIZIMPRO. Evitar el uso concomitante de IBPs con VIZIMPRO. Una alternativa a los IBPs es el uso de antiácidos de acción local o un antagonista de los receptores H2. Administrar VIZIMPRO por lo menos 6

horas antes o 10 horas después de haber tomado un antagonista de los receptores H2 (ver Posología y Forma de Administración y Propiedades Farmacológicas)

Efecto de VIZIMPRO sobre sustratos de CYP2D6

El uso concomitante de VIZIMPRO aumenta la concentración de los medicamentos que son sustratos del CYP2D6 (ver Propiedades Farmacológicas), que pueden aumentar el riesgo de toxicidad de estos medicamentos. Evite el uso concomitante de VIZIMPRO con sustratos de CYP2D6 donde los aumentos mínimos en la concentración del sustrato de CYP2D6 pueden conducir a toxicidades graves o potencialmente mortales.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

En base a los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción, VIZIMPRO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Propiedades Farmacológicas). No existen datos disponibles sobre el uso de VIZIMPRO en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de dacomitinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio como resultado un aumento en la incidencia de pérdida post-implantación y una reducción del peso corporal fetal en dosis que resultaron en exposiciones cercanas a la exposición a la dosis humana de 45 mg (ver Datos). Se ha demostrado que la ausencia de señalización de EGFR da como resultado embrioletalidad y muerte postnatal en animales (ver Datos). Advertir a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto (ver Uso en Poblaciones Específicas)

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

La administración oral diaria de dacomitinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a un aumento de la incidencia de pérdida post-implantación, toxicidad materna y reducción del peso corporal fetal a 5 mg/kg/día (aproximadamente 1,2 veces la exposición según el área debajo de la curva [ABC] de la dosis humana de 45 mg).

La interrupción o la merma del EGFR en modelos de ratón ha demostrado que el EGFR es sumamente importante en los procesos reproductivos y de desarrollo, incluidos la implantación de blastocitos, el desarrollo placentario y la supervivencia y el desarrollo embrio-fetal/posnatal. La reducción o eliminación de la señalización de EGFR embrio-fetal o materna en ratones puede prevenir la implantación y puede causar pérdida embrio-fetal durante varias etapas de la gestación (a través de los efectos sobre el desarrollo placentario), anomalías del desarrollo, muerte temprana en fetos supervivientes, y resultados de desarrollos adversos en múltiples órganos en embriones/neonatos.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de dacomitinib o sus metabolitos en la leche humana o sus efectos en el lactante amamantado o en la producción de leche. Debido al potencial de VIZIMPRO de reacciones adversas graves en los lactantes, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con VIZIMPRO y durante al menos 17 días después de la última dosis.

Mujeres y Hombres en edad reproductiva

Test de embarazo

Se debe verificar un embarazo de las mujeres en edad reproductiva, antes de iniciar VIZIMPRO (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Anticoncepción

VIZIMPRO puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada (ver Uso en Poblaciones Específicas)

Mujeres

Aconseje a las mujeres en edad reproductiva, de usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VIZIMPRO y durante al menos 17 días después de la dosis final.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de VIZIMPRO en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes (N=394) en cinco estudios clínicos de CPNM con mutación EGFR positiva que recibieron VIZIMPRO a una dosis de 45 mg por vía oral una vez al día [ARCHER 1050 (N= 227), Estudio A7471009 (N=38), Estudio A7471011 (N=83), Estudio A7471028 (N=16) y Estudio A7471017 (N = 30)]; el 40% eran mayores de 65 años.

Los análisis exploratorios en esta población sugieren una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3 y 4 (67% versus 56%, respectivamente), interrupciones de las dosis más frecuentes (53% versus 45%, respectivamente) y discontinuaciones más frecuentes (24% versus 10%, respectivamente) para reacciones adversas en pacientes de 65 años o más en comparación con los menores de 65 años.

Insuficiencia Renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de creatinina [CLcr] 30 a 89 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault). La dosis recomendada de VIZIMPRO no se ha establecido para pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min) (ver Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia hepática

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh A, B o C) (ver Propiedades Farmacológicas).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas están descritas en otra sección del prospecto

- Enfermedad Pulmonar Intersticial (ver Advertencias y Precauciones)
- Diarrea (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones adversas dermatológicas (ver Advertencias y Precauciones)

Experiencia en estudio clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a VIZIMPRO en 394 pacientes con CPNM con delección del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R del EGFR, en el tratamiento de primera línea o tratados previamente que recibieron VIZIMPRO en la dosis recomendada de 45 mg una vez al día en 4 ensayos controlados activos aleatorios [ARCHER 1050 (N=227), Estudio A7471009 (N=38), Estudio A7471011 (N=83) y Estudio A7471028 (N=16)] y un ensayo de un solo grupo [Estudio A7471017 (N=30)]. La mediana de duración de la exposición a VIZIMPRO fue de 10,8 meses (rango 0,07-68) (ver Advertencias y precauciones).

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a VIZIMPRO en 227 pacientes con CPNM metastásico con mutación de EGFR, inscritos en un ensayo aleatorizado, controlado con activos (ARCHER 1050); 224 pacientes recibieron gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día en el grupo de control activo (ver Estudios clínicos). Los pacientes se excluyeron si tenían antecedentes de EPI, neumonitis intersticial o metástasis cerebrales. La mediana de duración de la exposición a VIZIMPRO fue de 15 meses (rango 0,07-37).

Las reacciones adversas más comunes (>20%) en pacientes tratados con VIZIMPRO comprendieron diarrea (87%), erupción (69%), paroniquia (64%), estomatitis (45%), disminución del apetito (31%), piel seca (30%), disminución del peso (26%), alopecia (23%) y prurito (21%).

Las reacciones adversas severas se manifestaron en un 27% de los pacientes tratados con VIZIMPRO. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) comprendieron diarrea (2,2%) y enfermedad pulmonar intersticial (1,3%). Se interrumpió la dosis en un 57% de los pacientes tratados con VIZIMPRO. Las reacciones adversas más comunes (>5%) que resultaron en la interrupción de la dosis comprendieron erupción (23%), paroniquia (13%) y diarrea (10%). La reducción de la dosis ocurrió en un 66% de los pacientes tratados con VIZIMPRO. Las reacciones adversas más comunes (>5%) que resultaron en reducción de la dosis comprendieron erupción (29%), paroniquia (17%) y diarrea (8%).

Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación permanente de VIZIMPRO, se manifestaron en un 18% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes (>0,5%) que resultaron en la interrupción permanente de VIZIMPRO fueron: erupción (2,6%), enfermedad pulmonar intersticial (1,8%), estomatitis (0,9%) y diarrea (0,9%).

Las tablas 4 y 5 resumen las reacciones adversas más frecuentes y anomalías de laboratorio, respectivamente, en ARCHER 1050. El estudio ARCHER 1050 no fue diseñado para demostrar una diferencia significativa estadísticamente en la proporción de las reacciones adversas de VIZIMPRO o gefitinib, para cualquier valor de reacción adversa o valor de laboratorio, enlistado en tablas 4 y 5.

Tabla 4: Reacciones adversas que se manifestaron en ≥10% de los pacientes que recibieron VIZIMPRO en el estudio ARCHER 1050*

Reacción Adversa	VIZIMPRO (N=227)		Gefitinib (N=224)	
	Todos los Grados ^a (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Gastrointestinal				
Diarrea ^b	87	8	56	0,9
Estomatitis ^c	45	4,4	19	0,4
Nausea	19	1,3	22	0,4
Constipación	13	0	14	0
Úlcera en la boca	12	0	6	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	69	23	47	0,4
Paroniquia ^e	64	8	21	1,3
Piel seca ^f	30	1,8	19	0,4
Alopecia	23	0,4	13	0
Prurito ^g	21	0,9	15	1,3
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	15	0,9	3,1	0
Dermatitis	11	1,8	4	0,4
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	31	3,1	25	0,4
Disminución de peso	26	2,2	17	0,4
Respiratorio				
Tos	21	0	19	0,4
Trastorno de la mucosa nasal ^h	19	0	4,9	0
Disnea	13	2,2	13	1,8
Infección del tracto respiratorio superior	12	1,3	13	0
Dolor en el pecho	10	0	14	0
Ojo				
Conjuntivitis	19	0	4	0
Músculo-esquelético				
Dolor en las extremidades	14	0	12	0
Dolor músculo-esquelético	12	0,9	13	0
General				
Astenia	13	2,2	13	1,3
Psiquiátricos				
Insomnio	11	0,4	15	0

* Criterio para terminología de reacciones adversas según el Instituto de Cáncer Nacional (NCI CTCAE) v4.03.

^a Grados 1 a 5 se incluyeron en "Todos los Grados".

^b Un evento Grado 5 fatal en el grupo VIZIMPRO.

^c La estomatitis incluye inflamación de la mucosa y estomatitis.

^d La erupción incluye dermatitis acneiforme, erupción y erupción maculo-papular.

^e La paroniquia incluye infección de la uña, toxicidad de la uña, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.

^f La piel seca incluye piel seca y xerosis.

^g El prurito incluye prurito, prurito generalizado, erupción prurítica.

^h Los trastornos de la mucosa nasal incluyen epistaxis, inflamación nasal, trastornos de la mucosa nasal, úlcera de la mucosa nasal, rinitis.

Las Reacciones Adversas adicionales (Todos los Grados) que se reportaron en <10% de los pacientes que recibieron VIZIMPRO en el estudio ARCHER 1050, incluyeron:

General: fatiga (9%)

Piel y tejido subcutáneo: fisuras en la piel (9%), hipertrichosis (1,3%), exfoliación de la piel/reacciones exfoliativas de la piel (3,5%)

Gastrointestinal: vómitos (9%)

Sistema Nervioso: disgeusia (7%)

Respiratorio: enfermedad pulmonar intersticial (2,6%)

Oculares: queratitis (1,8%)

Metabolismo y nutrición: deshidratación (1,3%)

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio que empeoraron a partir de la línea base en >20% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050*

Anormalidad de la prueba de laboratorio ^a	VIZIMPRO		Gefitinib	
	Cambio desde la línea base Todos los Grados (%)	Cambio desde la línea base Grado 3 o Grado 4 (%)	Cambio desde la línea base Todos los Grados (%)	Cambio desde la línea base Grado 3 o Grado 4 (%)
Hematología				
Anemia	44	0,9	26	2,7
Linfopenia	42	6	35	2,7
Química				
Hipoalbuminemia	44	0	34	0
Aumento de la ALT	40	1,4	63	13
Hiperglucemia	36	1,0	38	2,5
Aumento de la AST	35	0,5	57	8
Hipocalcemia	33	1,4	28	2,0
Hipopotasemia	29	7	18	2,0
Hiponatremia	26	2,9	20	1,5
Aumento de la creatinina	24	0	16	0,5
Aumento de la fosfatasa alcalina	22	0,5	21	2,0
Hipomagnesemia	22	0,5	9	0
Hiperbilirrubinemia	16	0,5	22	0,5

ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa.

*NCI CTCAE v4.03, con excepción del aumento de creatinina, que solo incluye pacientes con aumentos de creatinina, en base la definición del Límite Superior Normal.

^a En base al número de pacientes con línea de base disponible y al menos una prueba de laboratorio en tratamiento.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

- Aconsejar a los pacientes de los riesgos de la EPI severa o fatal, incluyendo la neumonitis. Aconseje a los pacientes de contactar a su médico inmediatamente para reportar nuevos síntomas respiratorios o empeoramientos de estos (ver Advertencias y Precauciones).

Diarrea

- Aconseje a los pacientes de contactar a su médico al primer signo de diarrea. Avise a los pacientes que se puede requerir hidratación endovenosa o medicación antidiarreica (ej. loperamida), para el manejo de la diarrea (ver Advertencias y Precauciones).

Reacciones Adversas Dermatológicas

- Aconseje a los pacientes de utilizar cremas hidratantes y minimizar la exposición al sol, utilizando ropa de protección y pantalla solar al momento de utilizar VIZIMPRO. Aconseje a los pacientes de contactar a su médico inmediatamente para reportar nuevas erupciones, reacciones exfoliativas y reacciones eritematosas, o empeoramiento de estas (ver Advertencias y Precauciones).

Interacciones medicamentosas

- Avise a los pacientes de evitar el uso de Inhibidores de la bomba de protones mientras esté tomando VIZIMPRO. Se deben utilizar antiácidos de corta duración o antagonistas de los receptores H2, de ser necesario. Avise a los pacientes de tomar VIZIMPRO al menos 6 horas antes o 10 horas después, luego de tomar un antagonista de los receptores H2 (ver Interacciones Medicamentosas).

Toxicidad Embrio-fetal

- Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que VIZIMPRO puede causar daño fetal, y se debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con VIZIMPRO y por lo menos hasta 17 días luego de la última dosis de VIZIMPRO. Aconseje a las mujeres en edad reproductiva de contactar a su médico, si se tiene conocimiento o se sospecha de un embarazo (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Lactancia

- Aconseje a las mujeres que no den de amamantar durante el tratamiento con VIZIMPRO y por lo menos 17 días luego de la última dosis de VIZIMPRO (ver Uso en Poblaciones Específicas).

SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis de VIZIMPRO y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis, suspenda el tratamiento con VIZIMPRO, considere lavado gástrico, siga las medidas de apoyo generales y trate los síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES

VIZIMPRO 15 mg se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

VIZIMPRO 30 mg se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

VIZIMPRO 45 mg se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura entre 20°C y 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldalle 1, Freiburg, Baden-Wurtemberg, Alemania.

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, K.M 1.9 Rd 689, Vega Baja, Puerto Rico 693, Estados Unidos y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o alternativamente Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

Fecha última revisión:

LPD: 21/Dic/2020

En Uruguay:

Importa y representa: Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 WTC Torre IV – Montevideo – DT: QF Laura Conti

En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT: Tel. 1722