

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VIZIMPRO® 15 mg comprimidos recubiertos**

**VIZIMPRO® 30 mg comprimidos recubiertos**

**VIZIMPRO® 45 mg comprimidos recubiertos**

**(Dacomitinib)**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

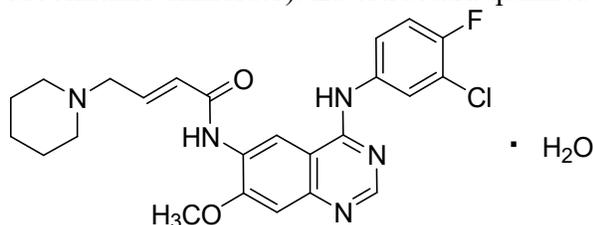
Vizimpro 15 mg comprimidos recubiertos

Vizimpro 30 mg comprimidos recubiertos

Vizimpro 45 mg comprimidos recubiertos

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Dacomitinib monohidrato es un inhibidor de la cinasa cuya fórmula molecular es  $C_{24}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot H_2O$  y su peso molecular es de 487,95 Daltons (o 469,94 Daltons como dacomitinib anhidrato). La estructura química de dacomitinib monohidrato es:



Dacomitinib es un polvo de color blanco a amarillo pálido con valores de constante de disociación (pKa) de 5,0 y 8,5.

Cada comprimido recubierto contiene dacomitinib monohidrato equivalente a 15 mg o 30 mg o 45 mg de dacomitinib. Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1 (Lista de excipientes).

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto de 15 mg, 30 mg, 45 mg

### **PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

#### **3.1. Indicaciones terapéuticas**

Vizimpro se indica para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) avanzado a nivel local o metastásico con



mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), detectado por un test apropiado.

### 3.2. Posología y método de administración

El tratamiento con Vizimpro se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Antes de comenzar el tratamiento con Vizimpro, se debe establecer si existe mutación del EGFR.

#### Posología

La dosis recomendada de Vizimpro es de 45 mg administrada por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presente un grado de toxicidad inaceptable. Vizimpro se puede administrar con o sin alimentos.

Se debe incentivar a los pacientes a que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe tomar una dosis adicional y la dosis siguiente recetada se debe tomar al día siguiente a la hora habitual.

#### *Modificaciones de la dosis*

Es posible que sea necesario modificar la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individuales. Si es necesario reducir la dosis, esta se debe reducir tal como se indica en la Tabla 1. Las directrices de manejo terapéutico y modificación de la dosis en caso de Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) específicas se proporcionan en la Tabla 2.

No es necesario hacer ajustes de la dosis según la edad, la raza, el sexo o el peso corporal del paciente (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

**Tabla 1 Modificaciones de la Dosis Recomendadas en Caso de Reacciones Adversas al Medicamento Vizimpro**

Nivel de Dosis	Dosis (Una Vez al Día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de la dosis	30 mg
Segunda reducción de la dosis	15 mg

**Tabla 2 Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis en Caso de Reacciones Adversas al Medicamento Vizimpro**

Reacciones Adversas al Medicamento	Modificación de la Dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/Neumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspenda el tratamiento con Vizimpro durante la evaluación diagnóstica de la EPI/Neumonitis.</li> <li>• Suspenda permanentemente el tratamiento con Vizimpro si se confirma la EPI/Neumonitis.</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de diarrea de Grado 1, no es necesario modificar la dosis. Ante la primera aparición de diarrea, inicie un tratamiento con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida). Indique al paciente que tome abundante líquido durante su diarrea.</li> <li>• En caso de diarrea de Grado 2, si no mejora a Grado <math>\leq 1</math> en el plazo de 24 horas con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) e ingesta adecuada de líquidos, suspnda el tratamiento con Vizimpro. Una vez que el paciente se recupere al Grado <math>\leq 1</math>, reanude el tratamiento con Vizimpro en el mismo nivel de dosis o considere reducirla en un nivel de dosis.</li> <li>• En caso de diarrea de Grado <math>\geq 3</math>, suspnda el tratamiento con Vizimpro. Administre medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y líquidos adecuados por vía oral o intravenosa o electrolitos, según corresponda. Una vez que el paciente se recupere al Grado <math>\leq 1</math>, reanude el tratamiento con Vizimpro y reduzca 1 nivel de dosis.</li> </ul>
Erupción y afecciones cutáneas eritematosas y exfoliativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de erupción o afecciones cutáneas eritematosas de Grado 1, no es necesario modificar la dosis. Inicie un tratamiento (p. ej., antibióticos, esteroides de uso tópico y emolientes).</li> <li>• En caso de afecciones cutáneas exfoliativas de Grado 1, no es necesario modificar la dosis. Inicie un tratamiento (p. ej., antibióticos orales y esteroides de uso tópico).</li> <li>• En caso de erupción o afecciones cutáneas eritematosas o exfoliativas de Grado 2, no es necesario modificar la dosis. Inicie un tratamiento y administre un tratamiento adicional (p. ej., antibióticos orales y esteroides de uso tópico).</li> <li>• Si la erupción eritematosa o las afecciones cutáneas eritematosas o exfoliativas de Grado 2 persisten por 72 horas a pesar del tratamiento, suspnda la administración de Vizimpro. Una vez que el paciente se recupere al Grado <math>\leq 1</math>, reanude el tratamiento con Vizimpro en el mismo nivel de dosis o considere reducirla en 1 nivel de dosis.</li> <li>• En caso de erupción o afecciones cutáneas eritematosas o exfoliativas de Grado <math>\geq 3</math>, suspnda el tratamiento con Vizimpro. Inicie o continúe el tratamiento y/o administre un tratamiento adicional (p. ej., antibióticos orales o intravenosos de amplio</li> </ul>

	<p>espectro y esteroides de uso tópico). Una vez que el paciente se recupere al Grado <math>\leq 1</math>, reanude el tratamiento con Vizimpro y reduzca 1 nivel de dosis.</p>
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de toxicidad de Grado 1 o 2, no es necesario modificar la dosis.</li> <li>• En caso de toxicidad de Grado <math>\geq 3</math>, suspenda el tratamiento con Vizimpro hasta que los síntomas mejoren al Grado <math>\leq 2</math>. Una vez que el paciente se recupere, reanude el tratamiento con Vizimpro y reduzca 1 nivel de dosis.</li> </ul>

### Poblaciones especiales

*Deterioro hepático:* No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra Vizimpro a pacientes con deterioro hepático leve (clase A de Child-Pugh), moderado (clase B de Child-Pugh) o severo (clase C de Child-Pugh). La dosis inicial de Vizimpro debe ajustarse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh). La dosis puede aumentarse a 45 mg una vez al día en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales después de al menos 4 semanas de tratamiento (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

*Deterioro renal:* No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra Vizimpro a pacientes con deterioro renal leve o moderado ( $\text{CrCl} \geq 30$  mL/min). No existen datos suficientes disponibles en pacientes con deterioro renal severo ( $\text{CrCl} < 30$  mL/min) o que requieran hemodiálisis para entregar recomendaciones para la dosificación en esta población de pacientes (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

*Población de adultos de edad avanzada:* No es necesario ajustar la dosis inicial de Vizimpro en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).



*Población pediátrica:* No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Vizimpro en niños (<18 años de edad). No se dispone de datos.

### **3.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

### **3.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**

Las advertencias y precauciones que se enumeran a continuación se basan en los datos combinados de 255 pacientes que recibieron Vizimpro 45 mg una vez al día para el tratamiento de primera línea del NSCLC con mutaciones activadoras del EGFR entre los estudios clínicos.

#### Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

#### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Se ha informado EPI/neumonitis, incluido un evento mortal, en pacientes tratados con Vizimpro (consulte la Sección 4.8 Reacciones adversas – Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis).

Se debe evaluar cuidadosamente a todos los pacientes con aparición aguda y/o empeoramiento sin explicación de los síntomas pulmonares (p. ej., disnea, tos, fiebre) para descartar una EPI/neumonitis. Se debe suspender el tratamiento con Vizimpro mientras se investigan estos síntomas. Si se confirma la EPI/neumonitis, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Vizimpro y se debe administrar un tratamiento adecuado según necesidad (consulte la Sección 4.2 Posología y método de administración – Tabla 2).

#### Diarrea

Se ha informado diarrea, incluida diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Vizimpro. La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada. En la experiencia clínica de 255 pacientes, hubo un caso (0,4%) de diarrea que no se trató adecuadamente y fue mortal (consulte la Sección 4.8 Efectos indeseables – Diarrea).

Se debe tratar proactivamente la diarrea ante el primer signo, en especial en el plazo de las primeras 2 semanas desde que comenzó el tratamiento con Vizimpro, incluida la hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y el tratamiento debe continuar hasta que cesen las deposiciones blandas por 12 horas. Se deben administrar medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, se debe aumentar la dosis hasta el máximo recomendado y



aprobado. Es posible que se deba interrumpir la dosificación o reducir la dosis del tratamiento con Vizimpro. Los pacientes se deben mantener debidamente hidratados por vía oral y aquellos que presenten deshidratación podrían requerir líquidos y electrolitos por vía intravenosa (consulte la Sección 4.2 Posología y método de administración – Tabla 2).

#### Erupción y afecciones cutáneas eritematosas y exfoliativas

Se han informado erupción y afecciones eritematosas y exfoliativas en pacientes tratados con Vizimpro (consulte la Sección 4.8 Efectos indeseables – Erupción y afecciones cutáneas eritematosas y exfoliativas).

Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden presentar casos de erupción y afecciones cutáneas eritematosas y exfoliativas o empeoramiento en las zonas expuestas al sol. Para pacientes expuestos al sol, se recomienda usar ropa protectora y bloqueador solar. Se recomienda la intervención temprana. Es posible que se deba interrumpir la dosificación y/o reducir la dosis del tratamiento con Vizimpro (consulte la Sección 4.2 Posología y método de administración – Tabla 2).

#### Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Vizimpro, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas) (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Entre los pacientes con NSCLC tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

#### Medicamentos metabolizados por el CYP2D6

Vizimpro puede aumentar la exposición (o reducir la exposición de los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se deben evitar los sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (consulte la Sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) con



dacomitinib (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **3.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efecto de los inhibidores del citocromo P450 (CYP)2D6 sobre dacomitinib

La administración simultánea de dacomitinib con inhibidores potentes del CYP2D6 no causó cambios clínicamente relevantes en la exposición a dacomitinib. No es necesario ajustar la dosis de Vizimpro en pacientes tratados con un inhibidor potente del CYP2D6.

#### Efecto de Vizimpro sobre los medicamentos metabolizados por el CYP2D6

Dacomitinib es un inhibidor potente del CYP2D6 (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Es posible que sea necesario reducir la dosis de los medicamentos coadministrados que son metabolizados principalmente por el CYP2D6, tales como, entre otros, amitriptilina, atomoxetina, desipramina, dextrometorfano, doxepina, fluvoxamina, metoxifenamina, metoprolol o nebivolol. Se debe evitar la administración simultánea de Vizimpro con sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho, tales como, entre otros, procainamida, pimozida y tioridazina. Los medicamentos con metabolitos activos que se forman a través del CYP2D6, tales como codeína y tramadol, se deben sustituir por una alternativa dentro de la clase terapéutica, ya que su exposición con la administración simultánea de dacomitinib puede ser subterapéutica.

#### Administración simultánea con medicamentos que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib depende del pH, y el pH bajo (ácido) genera una mayor solubilidad. Se deben evitar los inhibidores de bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con Vizimpro.

Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el PPI rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de dacomitinib, el  $ABC_{0-96\text{ h}}$  (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el  $AUC_{inf}$  ( $AUC$  de 0 a infinito) ( $n=14$ ) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib.

De ser necesario, se pueden administrar antiácidos locales. Según los datos de las observaciones en 8 pacientes del estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{inf}$  de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas del receptor de histamina-2 (H2) en la concentración mínima de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Si es necesario el uso de un antagonista del receptor de histamina-2 (H2), dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H2 (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).



### **3.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad con Vizimpro. Los estudios de seguridad preclínicos mostraron una atrofia epitelial reversible en el cuello uterino y la vagina de ratas, y ningún efecto sobre los órganos reproductores de ratas o perros macho (consulte la Sección 5.3 Datos de seguridad preclínica).

#### Embarazo

Debido a su mecanismo de acción, Vizimpro puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En ratas o conejas preñadas, los efectos se limitaron a un menor aumento de peso corporal y menor consumo de alimentos de la madre en ratas y conejas, y a un menor aumento de peso corporal del feto solamente en las ratas (consulte la Sección 5.3 Datos de seguridad preclínica).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con Vizimpro. Se debe indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que no queden embarazadas durante su tratamiento con Vizimpro. Las mujeres con capacidad reproductiva en tratamiento con este medicamento deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y, como mínimo, durante 17 días (5 vidas medias) después de completar el tratamiento.

A las pacientes de sexo femenino que tomen Vizimpro durante el embarazo, o que queden embarazadas durante el tratamiento, se les debe informar sobre el posible peligro para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si dacomitinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna humana y debido a su potencial de RAM serias producto de la exposición a dacomitinib en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las madres que eviten amamantar mientras estén en tratamiento con Vizimpro.

### **3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de Vizimpro sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes que presenten fatiga durante el tratamiento con Vizimpro deben tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

### **3.8. Reacciones adversas**

Las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) que se describen en esta sección se basan en los datos combinados de 255 pacientes tratados con Vizimpro 45 mg una vez al día como dosis inicial para el tratamiento de primera línea del NSCLC con mutaciones activadoras del EGFR entre los

estudios clínicos, según lo definido en las notas al pie de la Tabla 3 desde <sup>a</sup> hasta <sup>i</sup>. La duración mediana del tratamiento con Vizimpro en el conjunto de datos combinados fue de 66,7 semanas.

Las RAM más comunes (>20%) en los pacientes tratados con Vizimpro fueron diarrea (88,6%), erupción (82,4%), estomatitis (71,8%), trastorno de las uñas (65,5%), sequedad cutánea (33,3%), disminución del apetito (31,8%), conjuntivitis (25,5%), pérdida de peso (24,3%), alopecia (23,1%) y náuseas (20,4%). Se informaron RAM serias en el 6,7% de los pacientes tratados con Vizimpro. Las RAM serias informadas con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ ) en los pacientes tratados con Vizimpro fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y disminución del apetito (1,2%).

Se informaron RAM que llevaron a la reducción de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con Vizimpro. Los motivos de reducción de la dosis debido a RAM informados con mayor frecuencia (>5%) en los pacientes tratados con Vizimpro fueron erupción (32,9%), trastorno de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se informaron RAM que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con Vizimpro. Los motivos de interrupción permanente del tratamiento asociada a RAM más comunes (>0,5%) en los pacientes tratados con Vizimpro fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

#### Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas al medicamento de Vizimpro dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en orden de gravedad médica descendente dentro de cada SOC.

**Tabla 3 Reacciones adversas al medicamento por Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y categoría de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en orden de gravedad médica o importancia clínica descendente dentro de cada categoría de frecuencia y SOC informadas en pacientes con mutaciones activadoras del EGFR tratados con Vizimpro 45 mg como tratamiento de primera línea**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Hipopotasemia <sup>a</sup>	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis <sup>b</sup>	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar intersticial* <sup>c</sup>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Estomatitis <sup>d</sup>	

**Tabla 3 Reacciones adversas al medicamento por Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y categoría de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en orden de gravedad médica o importancia clínica descendente dentro de cada categoría de frecuencia y SOC informadas en pacientes con mutaciones activadoras del EGFR tratados con Vizimpro 45 mg como tratamiento de primera línea**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10
	Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>e</sup> Fisuras cutáneas Sequedad cutánea <sup>f</sup> Trastorno de las uñas <sup>g</sup> Alopecia	Exfoliación de la piel <sup>h</sup> Hipertrichosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia	
Pruebas complementarias	Aumento de transaminasas <sup>i</sup> Disminución de peso	

Abreviaturas: CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas;  
SOC=Clasificación por Órganos y Sistemas.

Las reacciones adversas al medicamento incluyen los eventos de toda causa emergentes del tratamiento que se presentaron después del comienzo del tratamiento del estudio y en el plazo de 28 días después de la dosis final del tratamiento del estudio.

Los términos preferentes (TP) se obtuvieron mediante la aplicación del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 19.1.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (≥1/10), común (≥1/100 a <1/10), poco común (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1000)

\*: Evento mortal.

<sup>a</sup>. La hipopotasemia incluye los siguientes TP: Disminución del potasio en sangre, Hipopotasemia.

<sup>b</sup>. La conjuntivitis incluye los siguientes TP: Conjuntivitis, Sequedad ocular, Blefaritis, Queratitis, Conjuntivitis no infecciosa.

<sup>c</sup>. La enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: Enfermedad pulmonar intersticial, Neumonitis.

<sup>d</sup>. La estomatitis incluye los siguientes TP: Úlcera aftosa, Queilitis, Sequedad bucal, Inflamación de la mucosa, Úlcera bucal, Dolor oral, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

<sup>e</sup>. La erupción (también conocida como Erupción y Afecciones cutáneas eritematosas) incluye los siguientes TP: Acné, Dermatitis acneiforme, Eritema, Eritema multiforme, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Prurito, erupción, Erupción eritematosa, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Erupción papular, Erupción prurítica.

<sup>f</sup>. La sequedad cutánea incluye los siguientes TP: Sequedad cutánea, Xerosis.

<sup>g</sup>. El trastorno de las uñas incluye los siguientes TP: Uña encarnada, Sangrado del lecho ungueal, Inflamación del lecho ungueal, Decoloración de las uñas, Trastorno de las uñas, Infección de las uñas, Onicoclasia, Onicólisis, Onicomadecis, Paroniquia.

<sup>h</sup>. La exfoliación de la piel (también conocida como Afecciones cutáneas exfoliativas) incluye los siguientes TP: Erupción exfoliativa, Exfoliación de la piel.

**Tabla 3 Reacciones adversas al medicamento por Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y categoría de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en orden de gravedad médica o importancia clínica descendente dentro de cada categoría de frecuencia y SOC informadas en pacientes con mutaciones activadoras del EGFR tratados con Vizimpro 45 mg como tratamiento de primera línea**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10
--------------------------------------	--------------------	-------------------------

<sup>1</sup>. El aumento de transaminasas incluye los siguientes TP: Alanina aminotransferasa aumentada, Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de las transaminasas.

### Descripción de las reacciones adversas al medicamento seleccionadas

#### *Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis*

Se informaron reacciones adversas al medicamento de EPI/Neumonitis en el 2,7% de los pacientes tratados con Vizimpro y se informaron reacciones adversas al medicamento de EPI/neumonitis de Grado ≥3 en el 0,8%, incluido un evento mortal (0,4%) (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana del tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en los pacientes que recibieron Vizimpro. La duración mediana de la EPI/neumonitis de cualquier grado y de Grado ≥3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

#### *Diarrea*

La diarrea fue la reacción adversa al medicamento informada con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Vizimpro (88,6%) y se informaron reacciones adversas de diarrea de Grado ≥3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) recibió un tratamiento inadecuado y tuvo un resultado mortal (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y el tiempo mediano hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en los pacientes que recibieron Vizimpro. La duración mediana de la diarrea de cualquier grado y de Grado ≥3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

#### *Erupción y afecciones cutáneas eritematosas y exfoliativas*

Se informaron RAM de erupción y afecciones cutáneas eritematosas y exfoliativas en el 82,4% y el 5,5%, respectivamente, de los pacientes tratados con Vizimpro. Las RAM de erupción y afección cutánea eritematosa de Grado 3 fueron las reacciones adversas de Grado 3 informadas con mayor

frecuencia (26,3%). Se informaron afecciones cutáneas exfoliativas de Grado 3 en el 0,8% de los pacientes. No se informaron RAM de erupción y afecciones cutáneas eritematosas y exfoliativas de Grado 4 o 5 (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afecciones cutáneas eritematosas de cualquier grado fue de aproximadamente 2 semanas y el tiempo mediano hasta el peor episodio de erupción y afecciones cutáneas eritematosas fue de 7 semanas en los pacientes tratados con Vizimpro. La duración mediana de la erupción y las afecciones eritematosas de cualquier grado y de Grado  $\geq 3$  fue de 58 semanas y 2 semanas, respectivamente. El tiempo mediano hasta el primer episodio de afección cutánea exfoliativa de cualquier grado fue de 6 semanas y el tiempo mediano hasta el peor episodio de afección cutánea exfoliativa fue de 6 semanas. La duración mediana de las afecciones cutáneas exfoliativas de cualquier grado y de Grado  $\geq 3$  fue de 10 semanas y de aproximadamente 2 semanas, respectivamente (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

#### *Transaminasas elevadas*

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Vizimpro, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%) (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado  $\geq 3$  fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

#### *Notificación de sospechas de reacciones adversas*

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

### **3.9. Sobredosis**

La mayor dosis de dacomitinib estudiada en una cantidad limitada de pacientes fue 105 mg (6 dosis cada 12 horas cada 14 días). Las reacciones adversas al medicamento observadas en dosis mayores a 45 mg una vez al día fueron principalmente gastrointestinales, dermatológicas y constitucionales (p. ej., fatiga, malestar y pérdida de peso) No se informaron sobredosis en los ensayos clínicos con dacomitinib.

No existe un antídoto conocido para dacomitinib. El tratamiento de la sobredosis de Vizimpro debe constar de un tratamiento sintomático y medidas de asistencia generales.

## **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**



## 4.1. Propiedades farmacodinámicas

### Mecanismo de acción

Dacomitinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico panhumano (HER) (EGFR/HER1, HER2 y HER4) que posee actividad clínica contra el EGFR mutado con deleciones en el exón 19 o la sustitución L858R en el exón 21. Dacomitinib se une de manera selectiva e irreversible a sus objetivos de la familia HER, lo que confiere una inhibición prolongada. Dacomitinib demuestra una inhibición y eficacia antitumoral objetivo que dependen de la dosis en ratones portadores de xenotransplantes de tumores humanos potenciados por los objetivos de la familia HER, incluido el EGFR mutado.

Dacomitinib se distribuye al cerebro de ratones, con concentraciones promedio cerebrales y plasmáticas aproximadamente iguales después de la dosificación oral. Dacomitinib exhibe una inhibición y eficacia antitumoral objetivo en ratones tratados por vía oral con dacomitinib en comparación con ratones de control, ambos grupos portadores de xenotransplantes de tumores humanos intracraneales potenciados por el EGFR.

### Eficacia clínica

*Vizimpro en el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC con mutaciones activadoras del EGFR (ARCHER 1050)*

La eficacia y la seguridad de Vizimpro se demostraron en un estudio de Fase 3 (ARCHER 1050) realizado en pacientes con NSCLC avanzado a nivel local o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. En un estudio de Fase 3 multicéntrico, multinacional, con aleatorización y abierto, se aleatorizó a un total de 452 pacientes en una proporción de 1:1 a Vizimpro o gefitinib. El tratamiento se administró a diario por vía oral de manera continua hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de un nuevo tratamiento anticancerígeno, un grado de toxicidad intolerable, el retiro del consentimiento, la muerte o por decisión del investigador motivada por el cumplimiento del protocolo, lo que ocurriese primero. Los factores de estratificación en la aleatorización fueron la raza (japoneses frente a chinos continentales frente a otros asiáticos orientales frente a asiáticos no orientales, según lo declarado por el paciente) y el estado de mutación del EGFR (deleción del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21). El estado de mutación del EGFR se determinó mediante un kit de prueba estandarizado disponible en el mercado (p. ej., *therascreen*<sup>®</sup>, Cobas<sup>®</sup>).

El criterio primario de valoración del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) determinada según la revisión Central de Radiología Independiente (IRC) ciega. Los criterios de valoración secundarios clave incluyen la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR), la Duración de la Respuesta (DoR), la Supervivencia en General (OS) y los resultados comunicados por el paciente (RCP).

Las características demográficas de la población general del estudio correspondieron a un 60% de sujetos de sexo femenino, una edad mediana de 62 años al momento de la inscripción, una escala de estado funcional (PS) inicial del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (30%) o 1



(70%), un 59% de sujetos con eliminación del exón 19 y un 41% con mutación L858R en el exón 21; respecto a la raza, un 23% de los sujetos era de raza blanca, un 77% de raza asiática y menos del 1% era de raza negra.

Se demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la PFS, determinada según la revisión IRC en pacientes aleatorizados para recibir Vizimpro, en comparación con aquellos aleatorizados para recibir gefitinib; consulte la Tabla 4 y la Figura 1.

Los análisis de subgrupos de la PFS según la revisión IRC basados en las características iniciales fueron coherentes con aquellos del análisis primario de la PFS.

El análisis final previamente especificado de la OS demostró que dacomitinib provocó una mejoría significativa en la OS en comparación con gefitinib; consulte la Tabla 4 y la Figura 2.

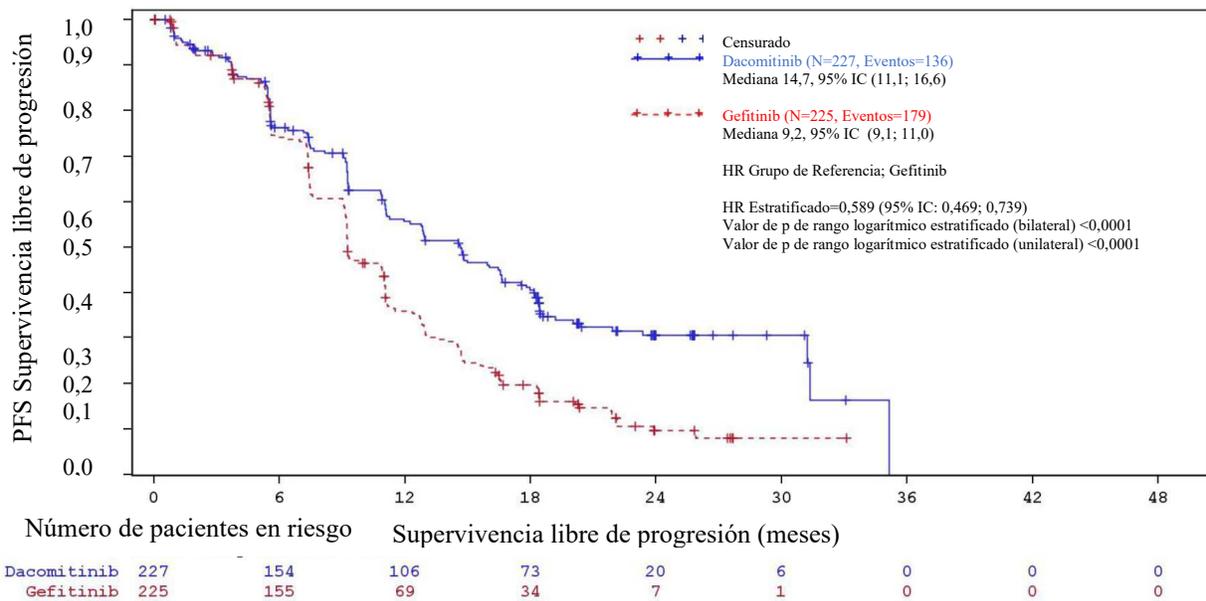
**Tabla 4. Resultados de Eficacia del Estudio ARCHER 1050 en Pacientes con NSCLC Previamente no Tratado con Mutaciones Activadoras del EGFR – Población con IDT\***

	<b>Dacomitinib N=227</b>	<b>Gefitinib N=225</b>
<b>Supervivencia Libre de Progresión (según la revisión IRC)</b>		
Cantidad de pacientes con evento, n (%)	136 (59,9%)	179 (79,6%)
Mediana de la PFS en meses (IC del 95%)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,589 (0,469; 0,739)	
Valor p bilateral <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Supervivencia Libre de Progresión (según la evaluación del Investigador)</b>		
Cantidad de pacientes con evento, n (%)	140 (61,7%)	177 (78,7%)
Mediana de la PFS en meses (IC del 95%)	16,6 (12,9; 18,4)	11,0 (9,4; 12,1)
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,622 (0,497; 0,779)	
Valor p bilateral <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Supervivencia en General</b>		
Cantidad de pacientes con evento, n (%)	103 (45,4)	117 (52,0)
Mediana de la OS en meses (IC del 95%)	34,1 (29,5; 37,7)	26,8 (23,7; 32,1)
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,760 (0,582; 0,993)	
Valor p bilateral <sup>b</sup>	0,0438	
<b>Tasa de Respuesta Objetiva (según la revisión IRC)</b>		
% de la Tasa de Respuesta Objetiva (IC del 95%)	74,9% (68,7; 80,4)	71,6% (65,2; 77,4)
Valor p bilateral <sup>c</sup>	0,3883	
<b>Duración de la Respuesta en los Sujetos con Respuesta (según la revisión IRC)</b>		
Cantidad de sujetos con respuesta según la revisión IRC, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)
Mediana de la DoR en meses (IC del 95%)	14,8 (12,0; 17,4)	8,3 (7,4; 9,2)
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,403 (0,307; 0,529)	
Valor p bilateral <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Duración de la Respuesta<sup>d</sup> (según la revisión IRC)</b>		
Mediana de la DoR en meses (IC del 95%)	9,3 (8,2; 12,0)	6,4 (4,6; 6,5)
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,530 (0,426; 0,659)	
Valor p bilateral <sup>b</sup>	<0,0001	

\*Los datos se basan en la fecha del valor de corte de los datos del 2016-07-29, excepto el análisis final previamente especificado de la OS, que se basa en la fecha del valor de corte de los datos del 2017-02-17. Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; EGFR=receptor del factor de crecimiento epidérmico; HR=cociente de riesgos instantáneos; IRC=central radiológica independiente; IDT=intención de tratar; IWRS=sistema interactivo de respuesta por internet; N/n=cantidad total; NSCLC=cáncer de pulmón de células no pequeñas; OS=supervivencia en general; PFS=supervivencia libre de progresión; DoR=duración de la respuesta.

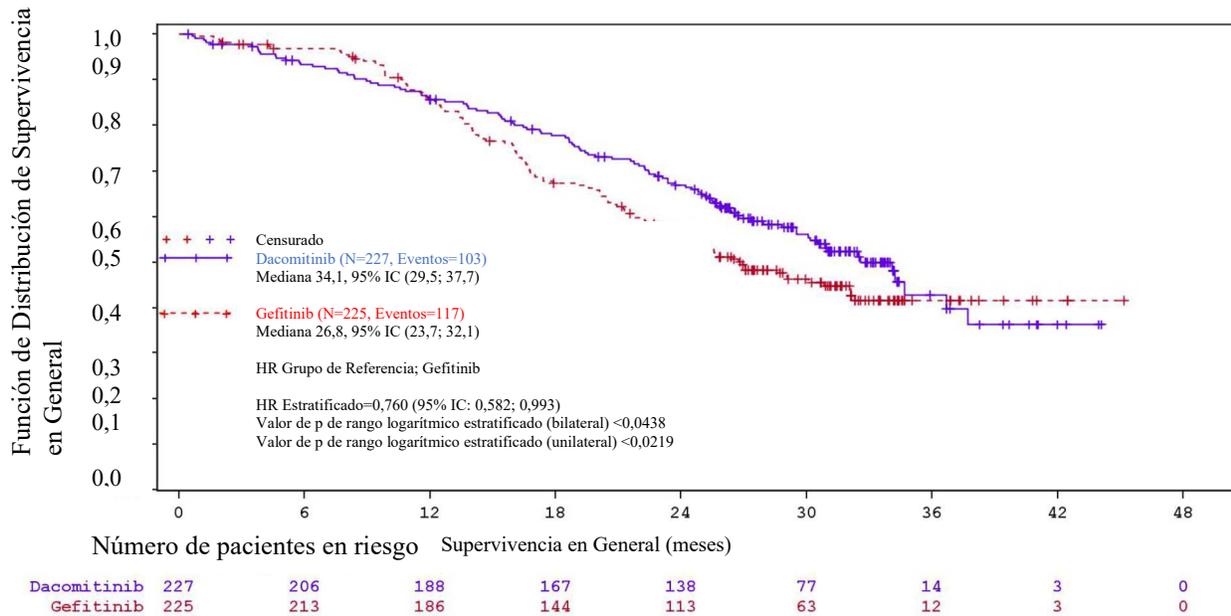
- a. A partir de la Regresión de Cox estratificada. Los factores de estratificación fueron la Raza (japoneses frente a chinos continentales y otros asiáticos orientales frente a asiáticos no orientales) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a mutación L858R en el exón 21) en la aleatorización mediante el IWRS.
- b. Con base en la prueba de rangos logarítmicos estratificada. Los factores de estratificación fueron la Raza (japoneses frente a chinos continentales y otros asiáticos orientales frente a asiáticos no orientales) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a mutación L858R en el exón 21) en la aleatorización mediante el IWRS.
- c. Con base en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada. Los factores de estratificación fueron la Raza (japoneses frente a chinos continentales y otros asiáticos orientales frente a asiáticos no orientales) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a mutación L858R en el exón 21) en la aleatorización mediante el IWRS.
- d. El análisis se basó en la población con IDT con pacientes sin respuesta a los que se les asignó una duración de cero y se les consideró como un evento.

**Figura 1. ARCHER 1050 – Curva de Kaplan-Meier para la PFS según la Revisión IRC – Población con IDT**



Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; HR=cociente de riesgos instantáneos; IRC=central radiológica independiente; IDT=intención de tratar; N=cantidad total; PFS=supervivencia libre de progresión.

**Figura 2. ARCHER 1050 – Curva de Kaplan-Meier para la OS – Población con IDT**



Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; HR=cociente de riesgos instantáneos; IDT=intención de tratar; N=cantidad total; OD=supervivencia en general .

Los resultados comunicados por el paciente se obtuvieron mediante el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer – CORE 30 (identificadores) (EORTC-QLQ-C30) y su módulo sobre cáncer pulmonar Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer – Módulo 13 (identificadores) (EORTC-QLQ-LC13) de Cáncer de Pulmón . La administración de dacomitinib dio como resultado una mejoría en el síntoma relacionado con la enfermedad de dolor de pecho ( $p=0,0235$ ), en comparación con gefitinib. La mejoría a partir del periodo inicial fue clínicamente significativa (cambio  $\geq 10$  puntos a partir del periodo inicial) en el dolor de pecho de los sujetos en el grupo con dacomitinib.

Se observó una mejoría clínicamente significativa a partir del periodo inicial (cambio  $\geq 10$  puntos a partir del periodo inicial) en el síntoma relacionado con la enfermedad de tos en el grupo con dacomitinib, que fue similar a la mejoría observada en el grupo con gefitinib ( $p=0,3440$ ):

Se observaron mejorías a partir del periodo inicial que no fueron estadísticamente distintas entre el grupo con dacomitinib y el grupo con gefitinib en los síntomas relacionados con la enfermedad de disnea ( $p=0,9411$ ), fatiga ( $p=0,5490$ ), dolor en el brazo o el hombro ( $p=0,2854$ ) y dolor en otras partes del cuerpo ( $p=0,3288$ ).

## 4.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Luego de la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib comprimidos, la media de la biodisponibilidad oral de dacomitinib es del 80% en comparación con la administración intravenosa, y la  $C_{máx}$  se produce 5 a 6 horas después de la dosificación oral. Una vez administrada la dosis diaria de 45 mg, el estado de equilibrio se alcanzó en el plazo de 14 días. Los alimentos no alteran la biodisponibilidad a un nivel clínicamente significativo. Dacomitinib se puede administrar con o sin alimentos. Dacomitinib es un sustrato para la proteína transportadora de membrana P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Sin embargo, con base en la biodisponibilidad oral del 80%, es improbable que estas proteínas transportadoras de membrana afecten la absorción de dacomitinib.

### Distribución

Dacomitinib se distribuye extensamente por todo el cuerpo con una media del volumen de distribución en estado de equilibrio de 1889 L luego de la administración intravenosa. La unión in vitro de dacomitinib a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 98% y es independiente de las concentraciones del medicamento.

### Metabolismo

En los seres humanos, las vías metabólicas más importantes de dacomitinib son la oxidación y la conjugación de glutaciones. Luego de la administración oral de una dosis única de 45 mg de [ $^{14}C$ ] dacomitinib, el metabolito circulante más abundante fue O-desmetil. Este metabolito exhibió actividad farmacológica in vitro similar a aquella de dacomitinib en los ensayos bioquímicos in vitro. En las deposiciones, los componentes más importantes relacionados con el medicamento fueron dacomitinib, O-desmetil dacomitinib, un conjugado con cisteína de dacomitinib, y un metabolito monooxigenado de dacomitinib. Los estudios in vitro indicaron que el CYP2D6 fue la isoenzima CYP más importante involucrada en la formación de O-desmetil dacomitinib, mientras que el CYP3A4 contribuyó a la formación de otros metabolitos oxidantes menores. O-desmetil dacomitinib representó el 16% de la radioactividad del plasma humano y se produce principalmente a través del CYP2D6 y, en menor medida, el CYP2C9. La inhibición del CYP2D6 se tradujo en una reducción del 90%, aproximadamente, en la exposición al metabolito y un aumento aproximado del 37% en la exposición a dacomitinib.

### Eliminación

La vida media plasmática de dacomitinib oscila entre 54 y 80 horas. Dacomitinib mostró un aclaramiento de 20,0 L/h con un coeficiente de variabilidad interindividual del 32% (CV%). En seis sujetos de sexo masculino sanos que recibieron una dosis oral única de [ $^{14}C$ ] dacomitinib radiomarcado, se recuperó una mediana del 82% de la radioactividad total administrada en 552 horas; la vía de excreción más importante fueron las heces (79% de la dosis), y un 3% de la dosis se recuperó en la orina, de la cual <1 % de la dosis administrada fue dacomitinib inalterado.



## Interacciones medicamentosas

### *Administración simultánea de dacomitinib e inhibidores del CYP2D6*

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de dacomitinib en presencia de paroxetina (30 mg), un potente inhibidor del CYP2D6, provocó un aumento del 37% en la exposición a dacomitinib (área bajo la curva [ABC]). Es improbable que el cambio en la disposición de dacomitinib debido a la administración simultánea de paroxetina sea de importancia clínica y, por tanto, no se requiere del ajuste de la dosis cuando existe una administración concomitante con un inhibidor del CYP2D6.

### *Administración simultánea de dacomitinib y sustratos del CYP2D6*

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC y  $C_{\text{máx}}$ ) de dextrometorfano, un sustrato de prueba del CYP2D6, en un 855% y un 874%, respectivamente, en comparación con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición de otros medicamentos (o disminuir la exposición a metabolitos activos) metabolizados principalmente por el CYP2D6. La administración de medicamentos altamente dependientes del metabolismo del CYP2D6 puede requerir un ajuste de la dosis o la sustitución con un medicamento alternativo. También se recomienda el monitoreo clínico en busca del aumento o la disminución de los efectos del medicamento.

### *Administración simultánea de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico*

La solubilidad acuosa de dacomitinib depende del pH, y un pH bajo (ácido) genera una mayor solubilidad. Los datos de un estudio en sujetos sanos indicaron que la administración simultánea de una dosis única de 45 mg y dosis múltiples del IPP rabeprazol 40 mg disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  y la  $ABC_{\text{inf}}$  (área bajo la curva de concentración en función del tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito) de dacomitinib en un 51% y un 30%, respectivamente, cuando se comparó con una dosis única de 45 mg de Vizimpro administrado solo. Se deben evitar los PPI durante el tratamiento con Vizimpro.

Con base en los datos de observación de 8 pacientes con cáncer del estudio A7471001, se determinó que no hubo efectos aparentes de la administración de antiácidos locales sobre la  $C_{\text{máx}}$  y el  $ABC_{\text{inf}}$  de dacomitinib. Según los datos de 16 pacientes con cáncer en múltiples estudios, no hubo un efecto aparente de los antagonistas del receptor H2 sobre las concentraciones mínimas en estado estacionario de dacomitinib.

### *Efecto de dacomitinib y O-desmetil dacomitinib sobre las enzimas del CYP*

In vitro, dacomitinib y su metabolito O-desmetil dacomitinib poseen un bajo potencial para inhibir las actividades del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o del CYP3A4/5 en concentraciones clínicamente relevantes, pero pueden inhibir la actividad del CYP2D6.



In vitro, dacomitinib posee un bajo potencial para inducir el CYP1A2, CYP2B6 o el CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes.

#### *Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de medicamentos*

In vitro, dacomitinib posee un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de medicamentos P-gp (sistémicamente), los transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, los transportadores de cationes orgánicos (OCT)2, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3, pero puede inhibir la actividad de la P-gp (en el tracto gastrointestinal [GI]), la BCRP (sistemáticamente y en el tracto GI) y el OCT1 en concentraciones clínicamente relevantes.

#### *Efecto de dacomitinib sobre las enzimas UGT*

In vitro, dacomitinib posee un bajo potencial para inhibir la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B15, pero puede inhibir la UGT1A1 en concentraciones clínicamente relevantes.

### Poblaciones especiales

#### *Edad, raza, sexo, peso corporal*

Con base en los análisis de farmacocinética poblacional, se determinó que la edad, raza, sexo y peso corporal del paciente no tienen efectos clínicamente relevantes sobre el valor mínimo en estado de equilibrio previsto de la concentración de dacomitinib.

#### *Pacientes con deterioro hepático*

En un ensayo específico sobre deterioro hepático, luego de la administración de una dosis única oral de 30 mg de Vizimpro, la exposición a dacomitinib (ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) se mantuvo sin cambios en el deterioro hepático leve (clase A de Child-Pugh; N=8) y se redujo en un 15% y un 20%, respectivamente, en el deterioro hepático moderado (clase B de Child-Pugh; N=9) en comparación con los sujetos con una función hepática normal (N=8). En un segundo ensayo específico sobre insuficiencia hepática, después de una dosis oral única de 30 mg de Vizimpro, la exposición a dacomitinib se mantuvo sin cambios para el  $AUC_{inf}$  y aumentó en un 31% para la  $C_{m\acute{a}x}$  en sujetos con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh; N = 8), cuando se comparó con sujetos con función hepática normal (N=8). Además, con base en un análisis farmacocinético poblacional con datos de 1381 pacientes, incluidos 158 pacientes con deterioro hepático leve definido según los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (INC) (bilirrubina total  $\leq$  Límite Superior Normal [LSN] y Aspartato Aminotransferasa [AST]  $>$ LSN, o bilirrubina total  $>$ 1,0 a  $1,5 \times$  LSN y cualquier valor de AST; N=158), el deterioro hepático leve no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dacomitinib. A partir de la pequeña cantidad de pacientes en el grupo con deterioro hepático moderado (bilirrubina total  $>$ 1,5 a  $3 \times$  LSN y cualquier valor de AST; N=5), no se observó evidencia de cambios en la farmacocinética de dacomitinib.

#### *Pacientes con deterioro renal*

Aproximadamente el 3% de una dosis única de 45 mg de [<sup>14</sup>C] se excretó en la orina. No se han realizado estudios clínicos en pacientes con un deterioro de la función renal. Con base en los análisis farmacocinéticos poblacionales, el deterioro renal leve ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$ ; N=590) y moderado ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ ; N=218) no alteraron la farmacocinética de dacomitinib, en comparación con los sujetos con una función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$ ; N=567). A partir de la pequeña cantidad de pacientes con deterioro renal severo ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ; N=4), no se observó evidencia de cambios en la farmacocinética de dacomitinib. No se ha estudiado la farmacocinética de dacomitinib en pacientes que requieren hemodiálisis.

#### Electrofisiología cardiaca

El efecto de dacomitinib sobre el intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardiaca (QTc) se evaluó mediante electrocardiogramas (ECG) emparejados por tiempo en los que se evaluó el cambio a partir del periodo inicial y los datos farmacocinéticos correspondientes de 32 pacientes con NSCLC avanzado. Dacomitinib no prolongó el QTc a un nivel clínicamente relevante en las concentraciones máximas terapéuticas previstas luego de la administración de 45 mg una vez al día.

#### Relaciones entre exposición y respuesta

No se pudo caracterizar una relación clara entre la exposición a dacomitinib y la eficacia en el rango de exposición estudiado. Se determinó una relación significativa entre la exposición y la seguridad en el caso de la erupción/dermatitis acneiforme, otras toxicidades de la piel y diarrea, todas de grado  $\geq 3$ , y estomatitis de grado  $\geq 1$ .

### **4.3. Datos de seguridad preclínica**

#### Toxicidad a dosis repetidas

En estudios de toxicidad a dosis repetidas orales de hasta 6 meses en ratas y 9 meses en perros, las toxicidades principales se identificaron en la piel/cabello (cambios dérmicos en ratas y perros, atrofia/displasia de los folículos pilosos en ratas), riñón (necrosis papilar a menudo acompañada de degeneración tubular, regeneración, dilatación y/o atrofia y cambios en los marcadores urinarios indicativos de lesión renal en ratas, y erosión o ulceración del epitelio pélvico con inflamación relacionada sin cambios indicativos de disfunción renal en perros), ojos (atrofia del epitelio corneal en ratas y perros, úlceras/erosiones corneales y conjuntiva(s) roja(s)/inflamada(s), conjuntivitis, membrana nictitante elevada, estrabismo, ojos parcialmente cerrados, lagrimeo y/o descarga ocular en perros) y sistema digestivo (enteropatía en ratas y perros, erosiones/ulceración de la boca con mucosas enrojecidas en perros) y atrofia de las células epiteliales de otros órganos en ratas. Además, se observó necrosis hepatocelular con transaminasas elevadas y vacuolación hepatocelular solo en ratas. Estos efectos fueron reversibles con la excepción de los folículos pilosos y los cambios renales. Todos los efectos se produjeron con una exposición sistémica inferior a la de los humanos a la dosis recomendada de 45 mg una vez al día.

#### Genotoxicidad



Dacomitinib se evaluó mediante una serie de ensayos de toxicología genética. Dacomitinib no es mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias (Ames), ni tampoco clastogénico o aneugénico en el ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratas macho y hembra. Dacomitinib fue clastogénico en el ensayo in vitro de aberración cromosómica de linfocitos humanos en concentraciones citotóxicas. Dacomitinib no es directamente reactivo al ADN, como se evidencia por la respuesta negativa en el ensayo de mutación inversa en bacterias, y no indujo daño cromosómico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea en concentraciones de hasta aproximadamente 60 a 70 veces la ABC no unida y la  $C_{m\acute{a}x}$  en la dosis recomendada para seres humanos. Por consiguiente, no se prevé que dacomitinib sea genotóxico en concentraciones de exposición clínicamente relevantes.

### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios sobre la carcinogenicidad con Vizimpro.

### Deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad con Vizimpro. En los estudios de toxicidad de repetición de dosis con Vizimpro, se observaron efectos sobre los órganos reproductores de ratas hembra que recibieron  $\geq 0,5$  mg/kg/día durante 6 meses (aproximadamente 0,3 veces la ABC no unida en la dosis recomendada para seres humanos), que se limitaron a una atrofia epitelial reversible en el cuello uterino y la vagina. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores de ratas macho que recibieron  $\leq 2$  mg/kg/día durante 6 meses (aproximadamente 1,1 veces la ABC no unida en la dosis recomendada para seres humanos) o en perros que recibieron  $\leq 1$  mg/kg/día durante 9 meses (aproximadamente 0,3 veces la ABC no unida en la dosis recomendada para seres humanos).

### Toxicidad del desarrollo

En estudios del desarrollo embrionofetal, se administraron dosis orales de hasta 5 mg/kg/día y 4 mg/kg/día de dacomitinib a ratas y conejas preñadas, respectivamente, durante el periodo de organogénesis. El aumento de peso corporal y el consumo de alimento maternos fueron más bajos con las dosis de 5 mg/kg/día y 4 mg/kg/día en las ratas y conejas preñadas, respectivamente. La dosis maternalmente tóxica de 5 mg/kg/día fue fetotóxica en las ratas y provocó la disminución del peso corporal de los fetos. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo con la dosis maternalmente tóxica de 4 mg/kg/día administrada a conejas. Las dosis de 5 mg/kg/día en ratas y 4 mg/kg/día en conejas dio como resultado exposiciones sistémicas maternas aproximadamente 2,4 y 0,3 veces, respectivamente, el ABC no unida en la dosis recomendada para seres.



## Fototoxicidad

Un estudio de fototoxicidad con dacomitinib en ratas pigmentadas no mostró evidencia de una posible fototoxicidad.

## **5. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

### **5.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Glicolato sódico de almidón de papa  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Composición del Recubrimiento polimérico azul Opadry II (85F30716):  
Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado  
Talco  
Dióxido de titanio  
Macrogol 3350  
Colorante FD&C azul N°2, laca alumínica

### **5.2. Incompatibilidades**

No aplicable

### **5.3. Período de eficacia**

60 meses.

### **5.4. Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenado a no más de 30°C

### **5.5. Naturaleza y contenido del envase**

Estuche de cartón, impreso y/o etiquetado, que contiene blíster Alu/ Alu, impreso.

### **5.6. Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación**

Cualquier producto no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDSv2.0**



**Para mayor información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.  
Depto. Médico.  
Teléfono: 2-22412035