



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vizimpro® 15 mg
Vizimpro® 30 mg
Vizimpro® 45 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vizimpro® 15 mg

Cada tableta recubierta contiene dacomitinib monohidrato equivalente a 15 mg de dacomitinib.

Vizimpro® 30 mg

Cada tableta recubierta contiene dacomitinib monohidrato equivalente a 30 mg de dacomitinib.

Vizimpro® 45 mg

Cada tableta recubierta contiene dacomitinib monohidrato equivalente a 45 mg de dacomitinib.

Para conocer el listado completo de los excipientes, consulte la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Vizimpro®, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

4.2 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.

Se debe establecer el estado de mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con dacomitinib (consulte la sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada de Vizimpro® es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes a que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Puede ser necesario realizar modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, se debe reducir la dosis de Vizimpro® como se describe en la Tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para reacciones adversas específicas se proporcionan en la Tabla 2 (consulte las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 1. Modificaciones de Dosis Recomendadas para las Reacciones Adversas de Vizimpro®

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de Dosis y Tratamiento de las Reacciones Adversas de Vizimpro®

Reacciones adversas	Modificaciones de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/Neumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación diagnóstica de EPI/Neumonitis. • Suspenda permanentemente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/Neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de diarrea de Grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta adecuada de líquidos por vía oral durante la diarrea. • En caso de diarrea de Grado 2, si no mejora a Grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y una ingesta adecuada de líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Luego de la recuperación al Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En el caso de diarrea de Grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y una ingesta adecuada de líquidos por vía oral o líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Luego de la recuperación al Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Reacciones Adversas Relacionadas con la Piel	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones o afecciones cutáneas eritematosas de Grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento (p. ej., antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones cutáneas exfoliativas de Grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento (p. ej., antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones cutáneas eritematosas o exfoliativas de Grado 2, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (p. ej., antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones cutáneas eritematosas o exfoliativas de Grado 2, persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Luego de la recuperación al Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones cutáneas eritematosas o exfoliativas de Grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione un tratamiento adicional (p. ej., antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Luego de la recuperación al Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Otro	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de toxicidad de Grado 1 o 2, no se requiere modificación de la dosis. • En caso de toxicidad de Grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a Grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
------	---

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

No se requieren ajustes a la dosis inicial cuando se administra dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). La dosis inicial de Vizimpro debe ajustarse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). 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).

Insuficiencia Renal

No se requieren ajustes en la dosis inicial de Vizimpro[®] en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eliminación de creatinina [CrCl] ≥ 30 mL/min). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl < 30 mL/min). No hay datos disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden realizar recomendaciones posológicas para estas poblaciones de pacientes (consulte la sección 5.2).

Población de Edad Avanzada

No se requieren ajustes en la dosis inicial de Vizimpro[®] en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (consulte la sección 5.2).

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Vizimpro[®] en pacientes pediátricos (< 18 años de edad). No existen datos disponibles.

Método de Administración

Vizimpro[®] se administra por vía oral. Las tabletas se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes detallado en la Sección 6.1.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Evaluación del Estado de Mutación de EGFR

Cuando se evalúa el estado de mutación de EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones con resultados que sean falsos negativos o falsos positivos.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis

Se ha informado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Vizimpro[®] (consulte la sección 4.8). No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con una aparición aguda y/o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (p. ej., disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas.

Si se confirma EPI/neumonitis, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario (consulte la sección 4.2).

Diarrea

Se ha informado con mucha frecuencia diarrea, incluida diarrea grave, durante el tratamiento con Vizimpro® (consulte la sección 4.8). La diarrea puede provocar deshidratación con o sin insuficiencia renal, lo que podría ser mortal si no se trata adecuadamente.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar con el primer signo de diarrea, especialmente en las primeras 2 semanas tras iniciar el tratamiento con dacomitinib. Esto incluye la hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos y debe continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben administrar medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, si es necesario, se deben aumentar a la dosis más alta recomendada aprobada. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada y los que se deshidratan pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa (consulte la sección 4.2).

Reacciones Adversas Relacionadas con la Piel

Se han informado erupciones, afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en pacientes tratados con Vizimpro® (consulte la sección 4.8).

Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas humectantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Inicie el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que desarrollan afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si alguna de estas afecciones empeora a una severidad mayor o igual a Grado 2. La erupción, las afecciones cutáneas eritematosas y exfoliativas pueden ocurrir o empeorar en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que utilicen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib (consulte la sección 4.2).

Hepatotoxicidad y Aumento de Transaminasas

Se ha informado aumento de transaminasas (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de transaminasas) durante el tratamiento con Vizimpro® (consulte la sección 4.8). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib diarios, hubo informes aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de dacomitinib, la insuficiencia hepática tuvo un resultado mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas de función hepática periódicas. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que desarrollan elevaciones severas de transaminasas mientras toman dacomitinib (consulte la sección 4.2).

Medicamentos Metabolizados por el Citocromo P450 (CYP) 2D6

Vizimpro® puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6. Se debe evitar la administración concomitante de medicamentos metabolizados de forma predominante por CYP2D6, a menos que tales medicamentos se consideren necesarios (consulte la sección 4.5).

Otras Formas de Interacción

Se debe evitar la administración concomitante de inhibidores de bomba de protones (PPI) con dacomitinib (consulte la sección 4.5).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta y, por lo tanto, se considera esencialmente “libre de sodio”.

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Administración de Forma Simultánea de Dacomitinib con Agentes que Aumentan el pH Gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib depende del pH; un pH bajo (ácido) provoca una mayor solubilidad. Los datos de un estudio realizado en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con 40 mg del PPI rabeprazol una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{máx}$, el ABC_{0-96h} (área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta las 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC desde el tiempo 0 hasta el infinito) ($n = 14$) de dacomitinib en aproximadamente un 51%, un 39% y un 29%, respectivamente, en comparación con una dosis única de 45 mg de dacomitinib administrado solo. Se deben evitar los PPI durante el tratamiento con dacomitinib (consulte la sección 4.4).

Según los datos observados en 8 pacientes del Estudio A7471001, no hubo ningún efecto aparente de la administración local de antiácidos sobre la $C_{máx}$ o el ABC_{inf} de dacomitinib. Según los datos combinados de los pacientes, no hubo un efecto aparente de los antagonistas del receptor de histamina-2 (H_2) sobre la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (proporción de la media geométrica del 86% [IC del 90%: 73; 101]). Si es necesario, se pueden utilizar antiácidos locales y antagonistas del receptor H_2 . Dacomitinib debe administrarse 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas del receptor H_2 .

Administración de Forma Simultánea de Dacomitinib y Sustratos de CYP2D6

La administración de forma simultánea de una dosis oral única de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media ($ABC_{última}$ y $C_{máx}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido de CYP2D6, en 855% y 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a metabolitos activos) metabolizados principalmente por CYP2D6. Se debe evitar la administración concomitante de medicamentos metabolizados predominantemente por CYP2D6 (consulte la sección 4.4). Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir sus respectivas recomendaciones de dosis con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6.

Efecto de Dacomitinib sobre los Transportadores de Medicamentos

Según los datos *in vitro*, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glucoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (sistémicamente y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1 en concentraciones clínicamente relevantes (consulte la sección 5.2).

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres con Capacidad Reproductiva/Anticoncepción

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben Vizimpro®. Las mujeres en edad fértil que están recibiendo este medicamento deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 17 días (5 vidas medias) después de la finalización del tratamiento.

Embarazo

No existen datos sobre la administración de dacomitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos limitados sobre la toxicidad reproductiva (menor aumento de peso corporal materno y menor consumo de alimentos en ratas y conejos, y peso corporal fetal bajo y mayor incidencia de metatarsos sin osificar solamente en ratas) (consulte la sección 5.3). En función de su mecanismo de acción, dacomitinib puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Dacomitinib no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. Las pacientes que tomen dacomitinib durante el embarazo o que queden embarazadas durante el tratamiento con dacomitinib deben ser advertidas sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dacomitinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y a la posibilidad de que existan reacciones adversas serias en los lactantes debido a la exposición a dacomitinib, es necesario recomendarles a las madres que no amamenten durante el tratamiento con este medicamento.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con el dacomitinib. Los estudios de seguridad no clínicos mostraron atrofia epitelial reversible en el cuello uterino y la vagina de las ratas (consulte la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

La influencia de Vizimpro[®] sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presenten fatiga o reacciones adversas oculares mientras tomen dacomitinib deben tener precaución al conducir u operar maquinaria.

4.8 Reacciones Adversas

Resumen del Perfil de Seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Vizimpro[®] en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastorno de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), disminución del apetito (31,8%), conjuntivitis (24,7%), disminución del peso (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), aumento de transaminasas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se informaron eventos adversos serios en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y disminución del apetito (1,2%).

Se informaron reacciones adversas que llevaron a la disminución de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Los motivos informados con mayor frecuencia (>5%) para las disminuciones de la dosis debido a cualquier reacción adversa en pacientes que recibieron dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastorno de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se informaron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Los motivos más frecuentes (>0,5%) para las interrupciones permanentes asociadas con las reacciones adversas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Lista Tabulada de Reacciones Adversas

La Tabla 3 presenta las reacciones adversas de Vizimpro®. Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia. Primero, se ubican las reacciones más frecuentes según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones Adversas Informadas en Estudios Clínicos de Dacomitinib (N = 255)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Hipopotasemia ^a	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^b	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar intersticial* ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Fisuras en la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia	
Pruebas complementarias	Aumento de transaminasas ^j Disminución de peso	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Vizimpro® una vez al día, como dosis inicial, para el tratamiento de primera línea de CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en todos los estudios clínicos.

* Se informaron eventos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): disminución del potasio en sangre, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, sequedad bucal, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor bucofaríngeo y estomatitis.

^e Erupción (también denominada erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca y xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis y paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también denominada afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP: erupción exfoliativa y exfoliación de la piel.

Tabla 3. Reacciones Adversas Informadas en Estudios Clínicos de Dacomitinib (N = 255)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
--------------------------------------	----------------	------------

^j Aumento de transaminasas incluye los siguientes TP: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de transaminasas

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes en pacientes que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes en el Estudio ARCHER 1050 se resumen por grado de los Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (CTC-NCI, por sus siglas en inglés) en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacciones Adversas Muy Comunes en el Estudio de Fase 3 ARCHER 1050 (N = 451)

Reacciones Adversas ^a	Dacomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Disminución del apetito	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Pruebas complementarias</i>						
Aumento de transaminasas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Disminución de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia del $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.

^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferentes (TP): disminución del potasio en sangre, hipopotasemia.

^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^d Se informó 1 evento mortal en el grupo de dacomitinib.

^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, sequedad bucal, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor oral, dolor bucofaríngeo y estomatitis.

^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular.

^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca y xerosis.

^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

Tabla 4. Reacciones Adversas Muy Comunes en el Estudio de Fase 3 ARCHER 1050 (N = 451)

Reacciones Adversas ^a	Dacomitinib (N = 227)			Gefitinib (N = 224)		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %

ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, decoloración de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis y paroniquia.

^j Aumento de transaminasas incluye los siguientes TP: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de transaminasas

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis

Se informaron reacciones adversas al medicamento de EPI/neumonitis en 2,7% de los pacientes que recibieron Vizimpro® y reacciones adversas al medicamento de EPI/neumonitis de Grado ≥ 3 en 0,8%, incluido un desenlace mortal (0,4%) (consulte la Sección 4.4).

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

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Vizimpro® (88,6%) y se informaron reacciones adversas de diarrea de Grado ≥ 3 en 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal (consulte la Sección 4.4).

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

Reacciones Adversas Relacionadas con la Piel

Se informaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y 5,5%, respectivamente, de los pacientes que recibieron Vizimpro®. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de Grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de Grado 3 fueron las reacciones adversas de Grado 3 informadas con mayor frecuencia (25,5%). Se informaron afecciones exfoliativas de la piel de Grado 3 en un 0,8% de los pacientes (consulte la Sección 4.4).

La mediana del tiempo hasta el primer episodio de erupción y afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana del tiempo hasta el peor episodio de erupción y afecciones eritematosas de la piel fue de 7 semanas en los pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la erupción y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y de Grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el primer episodio de cualquier grado de afecciones cutáneas exfoliativas fue de 6 semanas y la mediana del tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel cualquier grado y de Grado ≥ 3 fue de 10 semanas y aproximadamente 2 semanas, respectivamente.

Aumento de Transaminasas

Se informó aumento de transaminasas (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de transaminasas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Vizimpro® y la mayoría fueron de Grado 1 (18,4%) (consulte la sección 4.4).

La mediana del tiempo hasta el primer episodio de aumento de transaminasas de cualquier grado fue de aproximadamente 12 semanas y la mediana del tiempo hasta el peor episodio de aumento de transaminasas

fue de 12 semanas en los pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del aumento de transaminasas de cualquier grado y de Grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Informe de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

4.9 Sobredosis

Las reacciones adversas al medicamento observadas a dosis superiores a 45 mg diarios fueron principalmente gastrointestinales, dermatológicas e inespecíficas (p. ej., fatiga, malestar general y pérdida de peso).

No se conoce ningún antídoto para dacomitinib. El tratamiento para la sobredosis de dacomitinib debe constar de un tratamiento sintomático y medidas de apoyo generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01XE47

Mecanismo de Acción

Dacomitinib es un inhibidor universal del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) (EGFR/HER1, HER2 y HER4), con actividad contra el EGFR mutado con deleciones en exón 19 o la sustitución de L858R en exón 21. Dacomitinib se une selectiva e irreversiblemente a sus dianas de la familia HER, lo que produce una inhibición prolongada.

Eficacia Clínica

Vizimpro® en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR (ARCHER 1050)

Se estudió la eficacia y la seguridad de Vizimpro® en un ensayo de Fase 3 (ARCHER 1050) realizado en pacientes con CPNM localmente avanzado, no susceptible de cirugía o radioterapia curativa, o CPNM metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, para demostrar la superioridad de dacomitinib frente a gefitinib. Un total de 452 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a dacomitinib o gefitinib en un estudio de Fase 3 abierto, multicéntrico, multinacional y aleatorizado.

El tratamiento se administró por vía oral y de forma continua todos los días hasta la progresión de la enfermedad, el inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer, toxicidad intolerable, retiro del consentimiento, muerte o la decisión del investigador impuesta por el protocolo, lo que ocurriera primero. Los factores de estratificación en la aleatorización fueron la raza (japoneses frente a chinos continentales y otros asiáticos orientales frente a asiáticos no orientales, según lo declarado por el paciente) y el estado de mutación de EGFR (deleción del exón 19 frente a la mutación de L858R en el exón 21). El estado de la mutación de EGFR se determinó mediante un kit de prueba estandarizado y disponible comercialmente.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), según lo determinado por la revisión radiológica central independiente y ciega (IRC, por sus siglas en inglés). Las variables secundarias clave incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés), la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés) y la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés).

Las características demográficas de la población general del estudio fueron un 60% mujeres; la mediana de edad al momento de la inscripción fue de 62 años, y el 10,8% tenía ≥ 75 años de edad. El treinta por ciento tenía un estado funcional (PS, por sus siglas en inglés) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) inicial 0 y el 70% tenía un PS del ECOG de 1; el 59% tenía una delección del exón 19 y el 41% tenía una mutación del L858R en el exón 21. La raza fue 23% blanca, 77% asiática y <1% negra. Se excluyó del ensayo a los pacientes con metástasis cerebral, enfermedad leptomenígea o PS del ECOG de ≥ 2 .

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS según lo determinado por el IRC para los pacientes aleatorizados a dacomitinib en comparación con aquellos aleatorizados a gefitinib; consulte la Tabla 5 y la Figura 1. Los análisis de subgrupos de la PFS según la revisión del IRC de acuerdo a las características iniciales fueron concordantes con los análisis primarios de la PFS. En particular, los cocientes de riesgos (HR) para la PFS según la revisión del IRC en pacientes asiáticos y no asiáticos fueron de 0,509 (IC del 95%: 0,391; 0,662) y 0,889 (IC del 95%: 0,568; 1,391), respectivamente. En los pacientes asiáticos, la mediana de la PFS fue de 16,5 meses para el grupo de dacomitinib y de 9,3 meses para el grupo de gefitinib. En pacientes no asiáticos, la mediana de la PFS fue de 9,3 meses para el grupo de dacomitinib y de 9,2 meses para el grupo de gefitinib.

Los resultados de la OS del análisis final (fecha del valor de corte de datos del 17 de febrero de 2017) cuando se había producido el 48,7% de los eventos mostraron un HR de 0,760 (IC del 95%: 0,582; 0,993) y un aumento de 7,3 meses en la mediana de la OS (mediana de OS: 34,1 meses [IC del 95%: 29,5; 37,7] y 26,8 meses [IC del 95%: 23,7; 32,1] en los grupos de dacomitinib y gefitinib, respectivamente). Sin embargo, de acuerdo con el criterio jerárquico de las evaluaciones, el análisis se detuvo con la evaluación de la ORR, ya que no se alcanzó la significación estadística. Por lo tanto, no se pudo evaluar formalmente la significación estadística de la mejora de la OS.

Tabla 5. Resultados de Eficacia de ARCHER 1050 en Pacientes con CPNM No Tratados Previamente con Mutaciones Activadoras de EGFR-Población ITT*

	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 225
Supervivencia libre de progresión (según la IRC)		
Número de pacientes con evento, n (%)	136 (59,9%)	179 (79,6%)
Mediana de PFS en meses (IC del 95%)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)
HR (IC del 95%) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
Valor p bilateral ^b	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (según la IRC)		
% de tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	74,9% (68,7; 80,4)	71,6% (65,2; 77,4)
Valor p bilateral ^c	0,3883	
Duración de la respuesta en pacientes con respuesta (según IRC)		
Número de pacientes con respuesta según la revisión del 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%) ^a	0,403 (0,307; 0,529)	
Valor p bilateral ^b	<0,0001	

*Los datos se basan en la fecha de corte de datos del 29 de julio de 2016.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; HR = cociente de riesgos; IRC = central radiológica independiente; ITT = intención de tratar; IWRS = sistema interactivo de respuesta en línea; N/n = cantidad total; CPNM = cáncer pulmonar no microcítico; PFS = supervivencia libre de progresión; DoR = duración de la respuesta.

a. Según la regresión de Cox estratificada. Los factores de estratificación fueron raza (japonesa frente a china continental y otros asiáticos orientales frente a asiáticos no orientales) y estado de mutación de EGFR (delección del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21) en la aleatorización según IWRS.

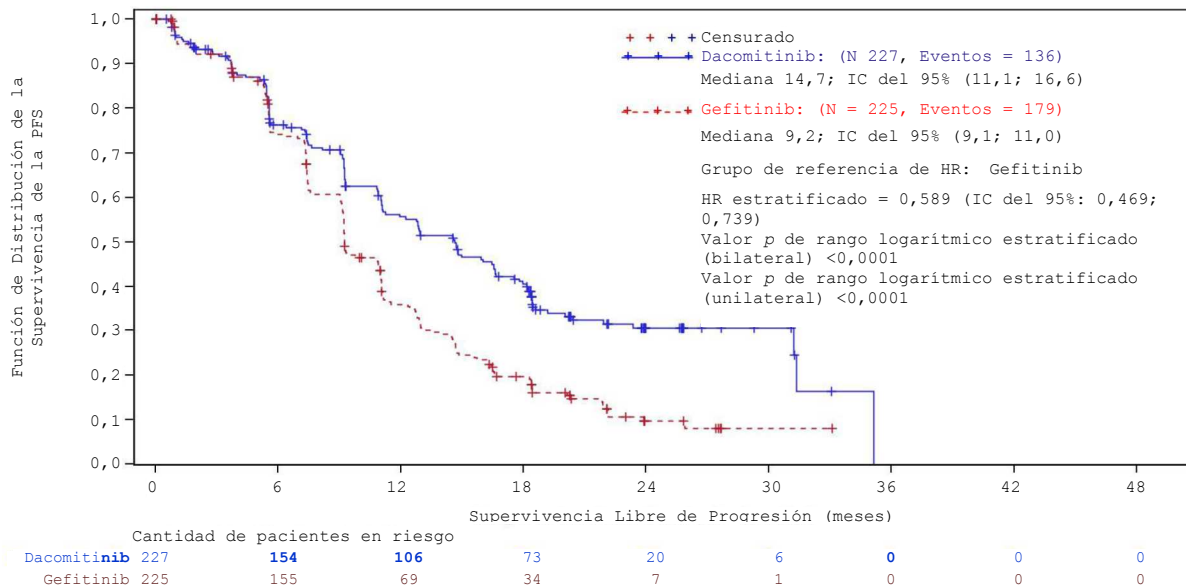
b. Según el análisis de rangos logarítmicos estratificado. Los factores de estratificación fueron raza (japonesa frente a china continental y otros asiáticos orientales frente a asiáticos no orientales) y estado de mutación de EGFR (delección del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21) en la aleatorización según IWRS.

Tabla 5. Resultados de Eficacia de ARCHER 1050 en Pacientes con CPNM No Tratados Previamente con Mutaciones Activadoras de EGFR-Población ITT*

	Dacomitinib N = 227	Gefitinib N = 225
--	-------------------------------	-----------------------------

c. Según el análisis Cochran-Mantel-Haenszel estratificada. Los factores de estratificación fueron raza (japonesa frente a china continental y otros asiáticos orientales frente a asiáticos no orientales) y estado de mutación de EGFR (deleción del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21) en la aleatorización según IWRS.

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



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

Población Pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha eximido la obligación de presentar los resultados de estudios con dacomitinib en todos los subgrupos de la población pediátrica para el CPNM (consulte la Sección 4.2 para obtener información sobre la administración pediátrica).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib tabletas, la biodisponibilidad oral media de dacomitinib es del 80% (rango: 65% a 100%) en comparación con la administración intravenosa, con una $C_{m\acute{a}x}$ de 5 a 6 horas después de la administración oral. Después de la administración diaria de 45 mg de dacomitinib, el estado estacionario se alcanzó en 14 días. Los alimentos no alteran la biodisponibilidad en un grado clínicamente significativo. Dacomitinib es un sustrato para las proteínas transportadoras de membrana (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Sin embargo, debido a la biodisponibilidad oral del 80%, es poco probable que estas proteínas de transporte de membrana tengan algún efecto sobre la absorción de dacomitinib.

Distribución

Dacomitinib se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen de distribución medio en estado estacionario de 27 L/kg (paciente de 70 kg) [coeficiente de variación (CV%): 18%] después de la

administración intravenosa. En plasma, dacomitinib se une a la albúmina y a la α_1 -glucoproteína ácida y la fracción libre es de aproximadamente el 2% *in vitro* y *ex vivo* en voluntarios sanos.

Biotransformación

En humanos, dacomitinib sufre oxidación y conjugación con glutatión como las principales vías metabólicas. Después de la administración oral de una dosis única de 45 mg de [¹⁴C] dacomitinib, el metabolito circulante más abundante fue O-desmetil dacomitinib. Este metabolito exhibió una actividad farmacológica *in vitro* que fue similar a la de dacomitinib en los ensayos bioquímicos *in vitro*. En las heces, dacomitinib, O-desmetil dacomitinib, un conjugado de cisteína de dacomitinib y un metabolito monooxigenado de dacomitinib fueron los principales componentes relacionados con el medicamento. Los estudios *in vitro* indicaron que CYP2D6 era la principal isoenzima del CYP involucrada en la formación de O-desmetil dacomitinib, mientras que CYP3A4 contribuyó a la formación de otros metabolitos oxidativos secundarios. O-desmetil dacomitinib representó el 16% de la radioactividad del plasma humano y se forma principalmente por CYP2D6 y en menor medida por CYP2C9. La inhibición de CYP2D6 se tradujo en una reducción aproximada del 90% en la exposición al metabolito y un aumento aproximado del 37% en la exposición a dacomitinib.

Información adicional sobre interacciones medicamentosas

Efecto de Dacomitinib y O-desmetil Dacomitinib sobre las Enzimas CYP

In vitro, dacomitinib y su metabolito O-desmetil dacomitinib tienen un bajo potencial para inhibir las actividades de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, dacomitinib tiene un bajo potencial para inducir CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de Dacomitinib sobre los Transportadores de Medicamentos

In vitro, dacomitinib tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de medicamentos P-gp (a nivel sistémico), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT2), y los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3, pero puede inhibir la actividad de P-gp (en el tracto GI), BCRP (a nivel sistémico y en el tracto GI) y OCT1 en concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de Dacomitinib sobre las Enzimas UGT

In vitro, dacomitinib tiene un bajo potencial para inhibir las uridinadifosfato glucuronosiltransferasas (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B15.

Eliminación

La vida media plasmática de dacomitinib oscila entre 54 y 80 horas. Dacomitinib mostró una depuración de 20,0 L/h con una variabilidad interindividual del 32% (CV%). En 6 voluntarios masculinos sanos que recibieron una única dosis oral de dacomitinib radiomarcado con [¹⁴C], se recuperó una media del 82% de la radioactividad total administrada en 552 horas; la principal vía de excreción fueron las heces (79% de la dosis), y el 3% de la dosis se recuperó en la orina, del cual <1% de la dosis administrada era dacomitinib inalterado.

Poblaciones Especiales

Edad, Raza, Sexo, Peso Corporal

Con base en los análisis de farmacocinética poblacional, la edad del paciente, la raza (asiática y no asiática), el sexo y el peso corporal no tienen un efecto clínicamente relevante de la exposición mínima prevista en estado de equilibrio de dacomitinib. Aproximadamente el 90% de los pacientes incluidos en este análisis eran de raza asiática o blanca.

Insuficiencia Hepática

En un ensayo dedicado a la insuficiencia hepática, después de una dosis oral única de 30 mg de Vizimpro[®], la exposición a dacomitinib (ABC y C_{máx}) no se modificó con la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh

Clase A; N = 8) y disminuyó en un 15% y 20%, respectivamente, en la insuficiencia renal moderada (Child-Pugh Clase B; N = 9) en comparación con sujetos con función hepática normal (N = 8). En un segundo ensayo específico para insuficiencia hepática, la exposición a dacomitinib tras una dosis oral única de 30 mg de Vizimpro® se mantuvo sin cambios para el ABC_{inf} y aumentó en un 31% para la C_{max} en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C; N = 8), comparado con pacientes con una función hepática normal (N = 8). Además, con base en un análisis de farmacocinética poblacional con datos de 1381 pacientes, que incluyó a 158 pacientes con insuficiencia hepática leve definida según los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) [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], la insuficiencia hepática leve no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dacomitinib. A partir del pequeño número de pacientes en el grupo con insuficiencia hepática moderada [bilirrubina total $>1,5$ a $3 \times$ LSN y cualquier AST; N = 5], no existe evidencia de un cambio en la farmacocinética de dacomitinib.

Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Según los análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia renal leve ($60 \text{ mL/min} \leq CrCl < 90 \text{ mL/min}$; N = 590) y moderada ($30 \text{ mL/min} \leq CrCl < 60 \text{ mL/min}$; N = 218) no alteró la farmacocinética de dacomitinib, en relación con los sujetos con función renal normal ($CrCl \geq 90 \text{ mL/min}$; N = 567). En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30 \text{ mL/min}$) (N = 4), los datos farmacocinéticos disponibles son limitados. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes que requieren hemodiálisis.

Relaciones de Respuesta y Exposición

No se pudo establecer una relación clara entre la exposición a dacomitinib y la eficacia en el rango de exposición estudiado. Se definió una relación significativa entre la exposición y la seguridad en el caso de erupción/dermatitis acneiforme, otras toxicidades cutáneas y diarrea, todas de Grado ≥ 3 , y estomatitis de Grado ≥ 1 .

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

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 folículos pilosos en ratas), riñones (necrosis papilar a menudo acompañada por 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 asociada sin cambios indicativos de disfunción renal en perros), ojos (atrofia epitelial de la córnea en ratas y perros, úlceras/erosiones corneales con conjuntiva roja/inflamada, conjuntivitis, membrana nictitante elevada, estrabismo, ojos parcialmente cerrados, lagrimeo, y/o descarga ocular en perros) y sistema digestivo (enteropatía en ratas y perros, erosiones/úlceras en la boca con membranas mucosas rojas en perros) y atrofia de las células epiteliales de otros órganos en ratas. Además, se observó necrosis hepatocelular con aumentos de transaminasas y vacuolización 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 seres humanos a la dosis recomendada de 45 mg una vez al día.

Genotoxicidad

Dacomitinib se analizó mediante una serie de ensayos de toxicología genética. Dacomitinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue clastogénico ni aneugénico en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratas macho y hembra. Dacomitinib fue clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro* a concentraciones citotóxicas. Dacomitinib no reacciona directamente con el ADN, como lo demuestra la respuesta negativa en el ensayo de mutación inversa bacteriana, y no indujo daño cromosómico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea en concentraciones de hasta aproximadamente 60 a 70 veces el ABC no unida o la C_{max} a las dosis

recomendadas en seres humanos. Por lo tanto, no se espera que dacomitinib sea genotóxico a concentraciones de exposición clínicamente relevantes.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis con dacomitinib.

Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con dacomitinib. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas con dacomitinib, se observaron efectos sobre los órganos reproductores de ratas hembra que recibieron aproximadamente 0,3 veces el ABC del medicamento libre a la dosis recomendada en seres humanos (durante 6 meses) y se limitaron a atrofia epitelial reversible en el cuello uterino y la vagina. No hubo efectos sobre los órganos reproductores de ratas macho que recibieron ≤ 2 mg/kg/día durante 6 meses (aproximadamente 1,1 veces el ABC del medicamento libre a la dosis recomendada en seres humanos), ni de perros que recibieron ≤ 1 mg/kg/día durante 9 meses (aproximadamente 0,3 veces el ABC del medicamento libre a la dosis recomendada en seres humanos).

Toxicidad para el desarrollo

En estudios para el desarrollo embriofetal en ratas y conejos, las hembras gestantes recibieron dosis orales de hasta aproximadamente 2,4 veces y 0,3 veces, respectivamente, el ABC del medicamento libre a la dosis humana recomendada durante el periodo de organogénesis. El aumento de peso corporal y el consumo de alimentos de la madre fueron menores en ratas y conejos hembra gestantes. La dosis tóxica para la madre fue fetotóxica en ratas, lo que resultó en una disminución de los pesos corporales de los fetos y una mayor incidencia de metatarsos sin osificar.

Fototoxicidad

Un estudio de fototoxicidad con dacomitinib en ratas pigmentadas no mostró potencial fototóxico.

Evaluación del Riesgo Ambiental

Los estudios de evaluación del riesgo ambiental han demostrado que dacomitinib tiene el potencial de ser muy persistente, bioacumulativo y tóxico para el medio ambiente (consulte la Sección 6.6).

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Lista de Excipientes

Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Glicolato sódico de almidón, Estearato de Magnesio, Opadry® II Azul 85F30716 (que contiene Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Talco, Dióxido de Titanio, Macrogol/PEG 3350 y Laca de aluminio carmín índigo).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a temperatura menor a 30 °C.

“Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños”

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Presentaciones Comerciales:

Caja x 3 blísteres x 10 tabletas recubiertas c/u + prospecto

6.6 Precauciones Especiales de Eliminación

Dacomitinib tiene el potencial de ser una sustancia muy persistente, bioacumulativa y tóxica (consulte la sección 5.3). Cualquier medicamento residual o que no se administre debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador

Basado en Documento de Producto SPC de la Unión Europea del 22 de Enero de 2021

Nombre genérico: Dacomitinib

Fecha: 22 de Enero de 2021

Reemplaza: N/A