



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Dacomitinib
Fecha de SmPC reemplazado: N/A
Versión SmPC: Abril 2019

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vizimpro.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vizimpro 15 mg tableta recubierta

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

Vizimpro 30 mg tableta recubierta

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

Vizimpro 45 mg tableta recubierta

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.

4.2 Posología y forma de administración

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

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib (ver sección 4.4).

Posología

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

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2 (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

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 Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. • Suspenda de forma permanente 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 (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes 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 (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. • En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

<p>Reacciones adversas relacionadas con la piel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a 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 exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
<p>Otros</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una 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 de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib (ver sección 4.8). No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, 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 suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario (ver sección 4.2).

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

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

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib (ver sección 4.8).

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 producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen 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 (ver sección 4.2).

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas) (ver sección 4.8). Entre los pacientes con CPNM 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).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios (ver sección 4.5).

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib (ver sección 4.5).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. 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 IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{máx}$, el $ABC_{0-96 h}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC 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. Se deben evitar los IBP durante

el tratamiento con dacomitinib (ver sección 4.4).

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el 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 de los receptores histamínicos-2 (H2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H2.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media ($ABC_{\acute{u}ltima}$ y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 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 los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 (ver sección 4.4). Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos *in vitro*, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con Dacomitinib. Las mujeres en edad fértil que estén tomando este medicamento deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 17 días (5 semividas) tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de dacomitinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos limitados sobre la toxicidad para la reproducción (menor ganancia 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 solo en ratas) (ver sección 5.3). En función de su mecanismo de acción, dacomitinib puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se debe utilizar dacomitinib durante el embarazo. Se debe informar a las pacientes que tomen dacomitinib durante el embarazo o que se queden embarazadas mientras toman dacomitinib sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dacomitinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes por la exposición a dacomitinib, se debe advertir a las madres que no den el pecho mientras reciben este medicamento.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dacomitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que experimenten fatiga o reacciones adversas oculares mientras toman dacomitinib deben tener precaución al conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib 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%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco

frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^b	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertriosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

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

* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, 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, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, 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, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitinib (n = 227)			Gefitinib (n = 227)		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	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
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 administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

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

^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

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

^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.

^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

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

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

ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis,

onicomadesis, paroniquia.

j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%) (ver 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 la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente (ver sección 4.4).

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal (ver 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 pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente (ver sección 4.4).

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. 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 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes (ver sección 4.4).

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

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 Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%) (ver sección 4.4).

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 ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

4.9 Sobredosis

Las reacciones adversas observadas a dosis superiores a 45 mg una vez al día fueron principalmente gastrointestinales, dermatológicas e inespecíficas (por ejemplo, cansancio, malestar general y pérdida de peso).

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.

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 el exón 19 o la sustitución L858R en el exón 21. Dacomitinib se une de forma selectiva e irreversible a sus dianas de la familia HER, lo que produce una inhibición prolongada.

Eficacia clínica

Dacomitinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM con mutaciones activadoras del EGFR (ARCHER 1050).

La eficacia y la seguridad de Dacomitinib se estudiaron en un ensayo en fase 3 (ARCHER 1050) realizado en pacientes con CPNM localmente avanzado, no susceptible de cirugía o radioterapia curativa, o metastásico con mutaciones activadoras del 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 en fase 3 abierto, multicéntrico, aleatorizado y multinacional.

El tratamiento se administró 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, retirada 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 (japonés frente a chino continental y otros asiáticos orientales frente a no asiáticos, 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 la mutación del EGFR se determinó mediante un kit de prueba comercializado y estandarizado.

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 edad media en el momento del reclutamiento era de 62 años, y el 10,8% tenía ≥ 75 años. El treinta por ciento tenía al inicio del estudio un estado funcional (PS, por sus siglas en inglés) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0, y el 70% tenía un ECOG PS de 1; el 59% tenía una delección del exón 19 y el 41% tenía una mutación L858R en el exón 21. La raza fue 23% blanca, 77% asiática y <1% negra. Los pacientes con metástasis cerebrales o carcinomatosis leptomeningea o con un estado ECOG PS ≥ 2 se excluyeron del ensayo.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS según IRC para los pacientes aleatorizados a dacomitinib comparado con los aleatorizados a gefitinib, ver tabla 5 y figura 1. Los análisis de subgrupos de la PFS según la revisión IRC de acuerdo a las características al inicio del estudio fueron concordantes con los análisis primarios de la PFS. En particular, los *hazard ratio* (HR) de la PFS según la revisión IRC en pacientes asiáticos y no asiáticos fueron 0,509 (IC del 95%: 0,391; 0,662) y 0,889 (IC del 95%: 0,568; 1,391), respectivamente. En pacientes asiáticos, la mediana de la PFS fue de 16,5 meses en el grupo de dacomitinib y de 9,3 meses en el grupo de gefitinib. En pacientes no asiáticos, la mediana de la PFS fue de 9,3 meses en el grupo de dacomitinib y de 9,2 meses en el grupo de gefitinib.

Los resultados de OS del análisis final (fecha de corte de datos del 17 de febrero de 2017) cuando se había producido el 48,7% de los acontecimientos mostraron un HR de 0,760 (IC del 95%: 0,582; 0,993) y un aumento de 7,3 meses en la mediana de 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 el grupo de dacomitinib y de gefitinib, respectivamente). Sin embargo, de acuerdo con el criterio jerárquico de las evaluaciones, el análisis se detuvo con evaluación de la ORR dado 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 del estudio ARCHER 1050 en pacientes con CPM sin tratamiento previo y mutaciones activadoras del EGFR – población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)*

	Dacomitini b N =	Gefitini b N =
Supervivencia libre de progresión (según la revisión radiológica central)		
Número de pacientes con acontecimientos,	136 (59,9%)	179 (79,6%)
Mediana de PFS en meses (IC del	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 revisión radiológica central)		
% de la 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 los pacientes que respondieron (según la revisión radiológica central)		
Número de pacientes que respondieron según la revisión radiológica central independiente,	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	

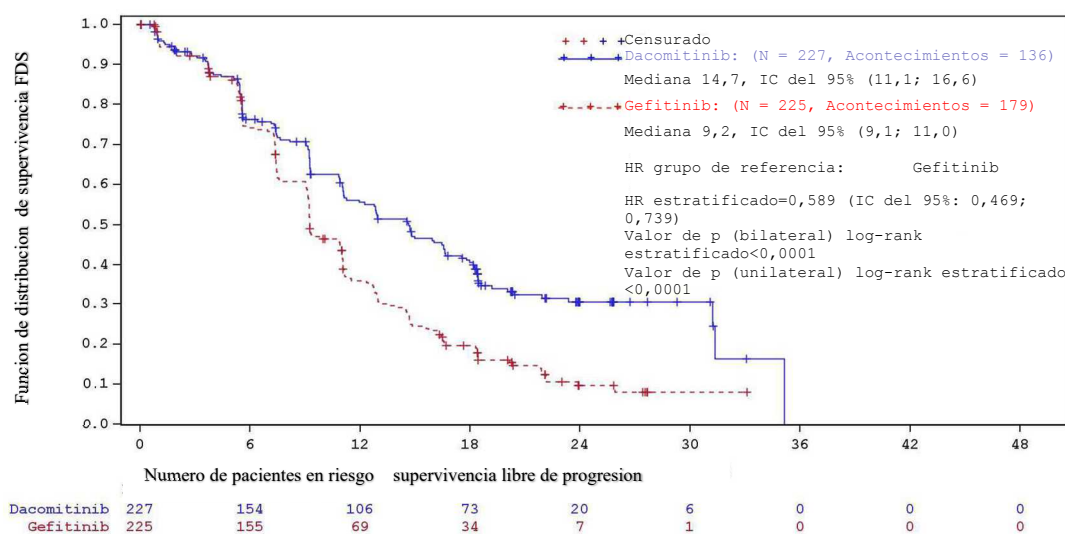
Datos basados en la fecha de corte de datos del 29 de julio de 2016.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; HR = *hazard ratio*; ITT = intención de tratar; IWRS = sistema interactivo de respuesta por web;

N/n = número total; CPNM = cáncer de pulmón no microcítico; PFS = supervivencia libre de progresión; DR = duración de la respuesta.

- Según la regresión de Cox estratificado. En la aleatorización por medio del IWRS, los factores de estratificación fueron la raza (japonés frente a chino continental y otros asiáticos orientales frente a no asiáticos) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).
- Según el análisis log-rank estratificado. En la aleatorización por medio del IWRS, los factores de estratificación fueron la raza (japonés frente a chino continental y otros asiáticos orientales frente a no asiáticos) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).
- Según el análisis Cochran-Mantel-Haenszel estratificado. En la aleatorización por medio del IWRS, los factores de estratificación fueron la raza (japonés frente a chino continental y otros asiáticos orientales frente a no asiáticos) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).

Figura 1. ARCHER 1050 – Curva de Kaplan-Meier para PFS según IRC – población por intención de tratar (ITT)



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*; ITT = intención de tratar; N = número total; PFS = supervivencia libre de progresión.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con dacomitinib en todos los grupos de población pediátrica en CPNM (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib comprimidos, la biodisponibilidad oral media de dacomitinib es del 80% (intervalo: 65% a 100%) comparada con la administración intravenosa, y la $C_{m\acute{a}x}$ se produce entre 5 y 6 horas tras la administración oral. Tras la administración de 45 mg de dacomitinib al día, 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 de transporte de membrana P-gp y BCRP. Sin embargo, debido a la biodisponibilidad oral del 80%, es poco probable que estas proteínas de transporte de membrana tengan algún efecto en la absorción de dacomitinib.

Distribución

Dacomitinib se distribuye ampliamente por el cuerpo, con un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 27 l/kg (paciente de 70 kg) [coeficiente de variación (CV%): 18%] tras la administración intravenosa. En plasma, dacomitinib se une a la albúmina y a la α_1 -glicoproteína ácida y la fracción libre es de forma aproximada del 2% *in vitro* y *ex vivo* en voluntarios sanos.

Biotransformación

En los seres humanos, dacomitinib sufre la oxidación y la conjugación con glutatión como principales vías metabólicas. Tras la administración oral de una dosis única de 45 mg de [^{14}C] dacomitinib, el metabolito circulante más abundante fue el O-desmetil dacomitinib. Este metabolito mostró una actividad farmacológica *in vitro* que fue similar a la de dacomitinib en los ensayos bioquímicos *in vitro*. En 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 el CYP2D6 fue la principal isoenzima del CYP involucrada en la formación de O-desmetil dacomitinib, y que el CYP3A4 contribuía a la formación de otros metabolitos oxidativos secundarios. 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.

Información adicional sobre interacciones medicamentosas

Efecto de dacomitinib y O-desmetil dacomitinib sobre las enzimas del 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 o CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

In vitro, dacomitinib tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármacos P-gp (a nivel sistémico), los transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, el OCT2

y los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3, pero puede inhibir la actividad de la P-gp (en el tracto GI), la BCRP (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el OCT1 a 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 semivida plasmática de dacomitinib oscila entre las 54 y 80 horas. Dacomitinib mostró un aclaramiento de 20,0 l/h con un coeficiente de variabilidad interindividual del 32% (CV%). En 6 voluntarios masculinos sanos que recibieron una dosis oral única de [¹⁴C] dacomitinib radiomarcado, se recuperó una media del 82% de la radioactividad total administrada en 552 horas, la vía principal de excreción fueron las heces (79% de la dosis), y el 3% de la dosis se recuperó en la orina, de la cual <1% de la dosis administrada fue dacomitinib inalterado.

Poblaciones especiales

Edad, raza, sexo, peso corporal

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad del paciente, la raza (asiática y no asiática), el sexo y el peso corporal no tienen ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición prevista de dacomitinib en el estado estacionario. Aproximadamente, el 90% de los pacientes incluidos en este análisis eran de raza asiática o blanca.

Insuficiencia hepática

En un ensayo especializado en insuficiencia hepática, la exposición a dacomitinib (ABC_{inf} y $C_{máx}$) tras una dosis única de 30 mg de Dacomitinib se mantuvo sin cambios con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh; N = 8) y disminuyó en un 15% y 20%, respectivamente, con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh; N = 9) comparado con pacientes con una función hepática normal (N = 8). La farmacocinética de dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Además, según un análisis farmacocinético poblacional que utilizó datos de 1.381 pacientes y que incluyó a 158 pacientes con insuficiencia hepática leve definida según los criterios del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (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 tiene ningún efecto 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 hay 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 farmacocinéticos poblacionales, la insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$; N = 590) y moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$; N = 218) no alteró la farmacocinética de dacomitinib, comparado con pacientes con una función renal normal ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$; N = 567). En pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) (N = 4), los datos farmacocinéticos disponibles son limitados. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes que requieren hemodiálisis.

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 la erupción/dermatitis acneiforme, otras toxicidades de la piel y diarrea, todas de grado ≥ 3 , y estomatitis de grado ≥ 1 .

5.3 Datos preclínicos sobre 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 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 y 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 utilizando 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 provocó alteración cromosómica en un ensayo de micronúcleos de médula ósea a concentraciones de hasta 60-70 veces, aproximadamente, el valor del AUC o la $C_{m\acute{a}x}$ del medicamento libre a la dosis recomendada en humanos. Por lo tanto, no se espera que dacomitinib sea genotóxico a concentraciones de exposición clínicamente relevantes.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con dacomitinib.

Alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con dacomitinib. En estudios de toxicidad a dosis repetidas con dacomitinib, se observaron efectos en los órganos reproductores en ratas hembra a las que se les administró de manera aproximada 0,3 veces el valor del ABC del medicamento libre a la dosis recomendada en humanos (durante 6 meses) y se limitaron a atrofia epitelial reversible en el cuello uterino y la vagina. No hubo ningún efecto en los órganos reproductores en ratas macho que recibieron ≤ 2 mg/kg/día durante 6 meses (1,1 veces, aproximadamente, el valor del ABC del medicamento libre a la dosis recomendada en humanos), o en perros que recibieron ≤ 1 mg/kg/día durante 9 meses (0,3 veces, aproximadamente, el valor del ABC del medicamento libre a la dosis recomendada en 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 valor del ABC del medicamento libre a la dosis recomendada en humanos durante el periodo de organogénesis. El aumento del peso materno y la ingesta de alimentos fueron menores en ratas y conejas gestantes. La dosis tóxica para la madre fue fetotóxica en ratas, lo que redujo los pesos corporales fetales y aumentó la incidencia de metatarsos sin osificar.

Fototoxicidad

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