

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vizimpro 15 mg compresse rivestite con film  
Vizimpro 30 mg compresse rivestite con film  
Vizimpro 45 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Vizimpro 15 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene dacomitinib monoidrato, equivalente a 15 mg di dacomitinib.

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di lattosio monoidrato.

### Vizimpro 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene dacomitinib monoidrato, equivalente a 30 mg di dacomitinib.

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ogni compressa rivestita con film contiene 81 mg di lattosio monoidrato.

### Vizimpro 45 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene dacomitinib monoidrato, equivalente a 45 mg di dacomitinib.

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ogni compressa rivestita con film contiene 121 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

### Vizimpro 15 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda biconvessa, rivestita con film blu di 6,35 mm, con impresso "Pfizer" su un lato e "DCB15" sull'altro.

### Vizimpro 30 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda biconvessa, rivestita con film blu di 7,5 mm, con impresso "Pfizer" su un lato e "DCB30" sull'altro.

### Vizimpro 45 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda biconvessa, rivestita con film blu di 9,0 mm, con impresso "Pfizer" su un lato e "DCB45" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Vizimpro, in monoterapia, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vizimpro deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Lo stato di mutazione dell'EGFR deve essere stabilito prima dell'inizio della terapia con dacomitinib (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

La dose raccomandata di Vizimpro è di 45 mg assunta per via orale una volta al giorno, fino a progressione di malattia, o a tossicità inaccettabile.

I pazienti devono essere incoraggiati ad assumere la dose approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Se il paziente vomita o dimentica una dose, non deve essere assunta una dose aggiuntiva e la successiva dose prescritta deve essere assunta alla solita ora del giorno successivo.

#### *Modifiche della dose*

In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali, possono essere necessarie modifiche della dose. Se è necessaria una riduzione della dose, la dose di Vizimpro deve essere ridotta come descritto nella Tabella 1. Le linee guida di modifica e gestione della dose per reazioni avverse specifiche sono fornite nella Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

**Tabella 1. Modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse a Vizimpro**

Livello della dose	Dose (una volta al giorno)
Dose iniziale raccomandata	45 mg
Prima riduzione della dose	30 mg
Seconda riduzione della dose	15 mg

**Tabella 2. Modifica e gestione della dose per le reazioni avverse a Vizimpro**

Reazioni avverse	Modifica della dose
Malattia polmonare interstiziale ( <i>Interstitial Lung Disease</i> , ILD/polmonite)	<ul style="list-style-type: none"><li>Sospendere l'assunzione di dacomitinib durante la valutazione diagnostica di ILD/polmonite.</li><li>Interrompere definitivamente dacomitinib se viene confermata ILD/polmonite.</li></ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"><li>Per la diarrea di grado 1 non è richiesta alcuna modifica della dose. Iniziare il trattamento con medicinali antidiarroici (ad es. loperamide) alla prima insorgenza della diarrea. Incoraggiare un'adeguata assunzione di liquidi per via orale durante la diarrea.</li><li>Per la diarrea di grado 2, se non migliora passando a grado <math>\leq 1</math> entro 24 ore durante l'assunzione di medicinali antidiarroici (ad es. loperamide) e un'adeguata assunzione di liquidi per via orale, sospendere l'assunzione di dacomitinib. Dopo il miglioramento al grado <math>\leq 1</math>, ricominciare ad assumere dacomitinib allo stesso livello di dose o considerare una riduzione di 1 livello di dose.</li></ul>

Reazioni avverse	Modifica della dose
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per la diarrea di grado <math>\geq 3</math>, sospendere l'assunzione di dacomitinib. Trattare con medicinali antidiarroici (ad es. loperamide) e un'adeguata assunzione di liquidi per via orale o fluidi o elettroliti per via endovenosa, a seconda dei casi. Dopo il miglioramento al grado <math>\leq 1</math>, ricominciare ad assumere dacomitinib con una riduzione di 1 livello di dose.</li> </ul>
Reazioni avverse correlate alla pelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per le eruzioni cutanee o condizioni cutanee eritematose di grado 1, non è richiesta alcuna modifica della dose. Iniziare il trattamento (ad es. antibiotici, steroidi topici ed emollienti).</li> <li>• Per le condizioni cutanee esfoliative di grado 1, non è richiesta alcuna modifica della dose. Iniziare il trattamento (ad es. antibiotici per via orale e steroidi topici).</li> <li>• Per le eruzioni cutanee, condizioni cutanee eritematose o esfoliative di grado 2, non è richiesta alcuna modifica della dose. Iniziare il trattamento o predisporre un ulteriore trattamento (ad es. antibiotici per via orale e steroidi topici).</li> <li>• Se le eruzioni cutanee, condizioni cutanee eritematose o esfoliative di grado 2 persistono per 72 ore nonostante il trattamento, sospendere l'assunzione di dacomitinib. Dopo il miglioramento al grado <math>\leq 1</math>, ricominciare ad assumere dacomitinib allo stesso livello di dose o considerare una riduzione di 1 livello di dose.</li> <li>• Per le eruzioni cutanee, condizioni cutanee eritematose o esfoliative di grado <math>\geq 3</math>, sospendere l'assunzione di dacomitinib. Iniziare o continuare il trattamento e/o predisporre un ulteriore trattamento (ad es. antibiotici per via orale o endovenosa ad ampio spettro e steroidi topici). Dopo il miglioramento al grado <math>\leq 1</math>, ricominciare ad assumere dacomitinib con una riduzione di 1 livello di dose.</li> </ul>
Altro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In caso di tossicità di grado 1 o 2, non è richiesta alcuna modifica della dose.</li> <li>• Per tossicità di grado <math>\geq 3</math>, sospendere l'assunzione di dacomitinib fino al miglioramento dei sintomi al grado <math>\leq 2</math>. Dopo il miglioramento, ricominciare ad assumere dacomitinib con una riduzione di 1 livello di dose.</li> </ul>

### Popolazioni particolari

#### *Compromissione epatica*

Non sono necessari aggiustamenti della dose iniziale nel somministrare Vizimpro a pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). La dose iniziale di Vizimpro deve essere aggiustata a 30 mg una volta al giorno nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C). La dose può essere aumentata a 45 mg una volta al giorno in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuale dopo almeno 4 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non sono necessari aggiustamenti della dose iniziale nel somministrare Vizimpro a pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina [CrCl]  $\geq 30$  mL/min). Sono disponibili dati limitati in pazienti con compromissione renale grave (CrCl  $< 30$  mL/min). Non sono disponibili dati in pazienti che necessitano di emodialisi. Pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni posologiche per nessuna delle due popolazioni di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione anziana*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Vizimpro nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni di età) (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Vizimpro nella popolazione pediatrica (< 18 anni di età) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Vizimpro è per uso orale. Le compresse devono essere ingerite con acqua e possono essere assunte a digiuno o durante i pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Valutazione dello stato di mutazione dell'EGFR

Nel valutare lo stato di mutazione dell'EGFR di un paziente, è importante scegliere una metodologia solida e ben convalidata per evitare le determinazioni di falsi negativi o falsi positivi.

#### Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease, ILD*)/polmonite

ILD/polmonite, potenzialmente fatale, è stata riportata in pazienti in trattamento con Vizimpro (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con un'anamnesi di ILD non sono stati studiati.

Occorre valutare attentamente tutti i pazienti con insorgenza acuta o peggioramento inspiegabile dei sintomi polmonari (ad es. dispnea, tosse, febbre) per escludere ILD/polmonite. Il trattamento con dacomitinib deve essere sospeso in attesa di un esame di questi sintomi. Se viene confermata ILD/polmonite, l'assunzione di dacomitinib deve essere sospesa definitivamente e deve essere istituito un trattamento appropriato in base alle esigenze (vedere paragrafo 4.2).

#### Diarrea

La diarrea, inclusa diarrea grave, è stata riportata molto comunemente durante il trattamento con Vizimpro (vedere paragrafo 4.8). La diarrea può causare disidratazione con o senza compromissione renale, potenzialmente fatale se non adeguatamente trattata.

Il trattamento preventivo della diarrea dovrebbe iniziare al primo segno di diarrea, specialmente nelle prime 2 settimane dell'assunzione iniziale di dacomitinib, compresa un'adeguata idratazione in associazione a medicinali antidiarroici e proseguire fino alla scomparsa delle evacuazioni liquide per 12 ore. Dovrebbero essere usati medicinali antidiarroici (ad es. loperamide) e, se necessario, aumentati alla dose massima raccomandata approvata. I pazienti possono richiedere l'interruzione della somministrazione e/o la riduzione della dose della terapia con dacomitinib. I pazienti devono mantenere un'adeguata idratazione per via orale e i pazienti che vanno incontro a disidratazione possono richiedere la somministrazione di liquidi ed elettroliti per via endovenosa (vedere paragrafo 4.2).

#### Reazioni avverse correlate alla pelle

Nei pazienti trattati con Vizimpro sono stati segnalati casi di eruzione cutanea, condizioni cutanee eritematose ed esfoliative (vedere paragrafo 4.8).

Per prevenire la secchezza della cute, iniziare il trattamento con creme idratanti e, al momento dello sviluppo di eruzioni cutanee, iniziare il trattamento con antibiotici topici, emollienti e steroidi topici. Iniziare la somministrazione di antibiotici per via orale e steroidi topici in pazienti che sviluppano condizioni cutanee esfoliative. Se una qualsiasi di queste condizioni peggiora o raggiunge o supera il grado 2, valutare l'opportunità di aggiungere antibiotici ad ampio spettro per via orale o endovenosa.

Eruzioni cutanee, condizioni cutanee eritematose ed esfoliative possono verificarsi o peggiorare in aree esposte al sole. Consigliare ai pazienti di utilizzare indumenti protettivi e protezione solare prima di esporsi al sole. I pazienti possono richiedere l'interruzione della somministrazione e/o la riduzione della dose della terapia con dacomitinib (vedere paragrafo 4.2).

#### Epatotossicità e innalzamento delle transaminasi

Durante il trattamento con Vizimpro, è stato riportato un innalzamento delle transaminasi (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento delle transaminasi) (vedere paragrafo 4.8). Tra i pazienti affetti da NSCLC trattati con dacomitinib 45 mg su base giornaliera, vi sono state segnalazioni isolate di epatotossicità in 4 (1,6%) pazienti. Durante il programma con dacomitinib, l'insufficienza epatica ha portato ad esito fatale di 1 paziente. Pertanto, si raccomandano analisi periodiche della funzionalità epatica. In pazienti che sviluppano grave innalzamento delle transaminasi durante l'assunzione di dacomitinib, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

#### Medicinali metabolizzati dal citocromo P450 (CYP)2D6

Vizimpro può aumentare l'esposizione (o diminuire l'esposizione dei metaboliti attivi) di altri medicinali metabolizzati da CYP2D6. L'uso concomitante di medicinali prevalentemente metabolizzati da CYP2D6 deve essere evitato a meno che tali medicinali non siano considerati necessari (vedere paragrafo 4.5).

#### Altre forme di interazione

Evitare l'uso concomitante di inibitori della pompa protonica (IPP) con dacomitinib (vedere paragrafo 4.5).

#### Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Somministrazione concomitante di dacomitinib con agenti che aumentano il pH gastrico

La solubilità acquosa di dacomitinib dipende dal pH, con una maggiore solubilità in un pH basso (acido). I dati di uno studio condotto su 24 soggetti sani hanno indicato che la somministrazione concomitante di una singola dose di dacomitinib da 45 mg con 40 mg di rabeprazolo IPP una volta al giorno per 7 giorni ha diminuito  $C_{max}$  e  $AUC_{0-96 h}$  di dacomitinib (area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 a 96 ore), e  $AUC_{inf}$  ( $AUC$  dal tempo 0 al tempo infinito) ( $n=14$ ) del 51%, del 39% e del 29% circa, rispettivamente, rispetto ad una singola dose da 45 mg di dacomitinib somministrata da sola. Gli IPP devono essere evitati durante il trattamento con dacomitinib (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dei dati osservati in 8 pazienti dallo studio A7471001, non vi è stato alcun effetto evidente della somministrazione di antiacido ad azione locale su  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  di dacomitinib. Sulla base di dati aggregati nei pazienti, non vi è stato alcun effetto apparente degli antagonisti del recettore dell'istamina 2 (H2) sulla concentrazione minima allo stato stazionario di dacomitinib (rapporto medio geometrico dell'86% (IC al 90%: 73; 101). Se necessario, possono essere usati antiacidi ad azione locale e antagonisti del recettore H2. Dacomitinib deve essere somministrato 2 ore prima o almeno

10 ore dopo l'assunzione di antagonisti del recettore H2.

### Somministrazione concomitante di dacomitinib e substrati di CYP2D6

La somministrazione concomitante di una singola dose da 45 mg per via orale di dacomitinib ha aumentato l'esposizione media ( $AUC_{last}$  e  $C_{max}$ ) di destrometorfano, un substrato di CYP2D6, rispettivamente dell'855% e dell'874%, rispetto alla somministrazione di destrometorfano da solo. Questi risultati suggeriscono che dacomitinib può aumentare l'esposizione di altri medicinali (o ridurre l'esposizione a metaboliti attivi) metabolizzati principalmente da CYP2D6. L'uso concomitante di medicinali prevalentemente metabolizzati da CYP2D6 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante di tali medicinali è considerato necessario, si devono seguire le rispettive etichette per la raccomandazione posologica relativa alla somministrazione concomitante con forti inibitori di CYP2D6.

### Effetto di dacomitinib sui trasportatori di farmaci

Sulla base di dati in vitro, dacomitinib può potenzialmente inibire l'attività di P-glicoproteina (P-gp) (nel tratto gastrointestinale [GI]), proteina di resistenza del tumore della mammella (BCRP) (a livello sistemico e tratto GI) e trasportatore di cationi organici (OCT)1 a concentrazioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/Contracezione

Informare le donne in età fertile di evitare gravidanze durante l'assunzione di Vizimpro. Le donne in età fertile che stanno ricevendo questo medicinale devono usare metodi contraccettivi adeguati durante la terapia e per almeno 17 giorni (5 emivite) dal completamento della terapia.

### Gravidanza

I dati sull'uso di dacomitinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi condotti su animali hanno mostrato effetti limitati sulla tossicità riproduttiva (ridotti aumento del peso corporeo materno e consumo di cibo nei ratti e nei conigli, ridotto peso corporeo fetale e maggiore incidenza di metatarsi non ossificati solo nei ratti) (vedere paragrafo 5.3). Sulla base del suo meccanismo d'azione, dacomitinib può causare danno al feto quando somministrato a donne in gravidanza. Dacomitinib non deve essere usato durante la gravidanza. Le donne che assumono dacomitinib durante la gravidanza o che rimangono incinte durante l'assunzione di dacomitinib devono essere informate del potenziale pericolo per il feto.

### Allattamento

Non è noto se dacomitinib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte umano e a causa del potenziale rischio di reazioni avverse gravi nei bambini allattati al seno dall'esposizione a dacomitinib, le madri devono essere informate di evitare l'allattamento al seno durante l'assunzione di questo medicinale.

### Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con dacomitinib. Gli studi di sicurezza non clinica hanno mostrato un'atrofia epiteliale reversibile nella cervice e nella vagina dei ratti (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Vizimpro altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano stanchezza o reazioni avverse oculari durante l'assunzione di dacomitinib devono prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La durata mediana del trattamento con Vizimpro nel set di dati aggregati è stata di 66,7 settimane.

Le reazioni avverse più comuni (> 20%) nei pazienti trattati con dacomitinib sono state diarrea (88,6%), eruzioni cutanee (79,2%), stomatite (71,8%), patologia delle unghie (65,5%), cute secca (33,3%), appetito ridotto (31,8%), congiuntivite (24,7%), calo ponderale (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasi aumentate (22,0%) e nausea (20,4%).

Reazioni avverse gravi sono state riportate nel 6,7% dei pazienti trattati con dacomitinib. Le più frequenti ( $\geq 1\%$ ) reazioni avverse gravi riportate nei pazienti trattati con dacomitinib sono state diarrea (2,0%), malattia polmonare interstiziale (1,2%), eruzione cutanea (1,2%) e appetito ridotto (1,2%).

Reazioni avverse che hanno portato a riduzioni della dose sono state riportate nel 52,2% dei pazienti trattati con dacomitinib. I motivi più frequentemente riportati (> 5%) di riduzione della dose a causa di eventuali reazioni avverse nei pazienti trattati con dacomitinib sono stati eruzioni cutanee (32,2%), patologia delle unghie (16,5%) e diarrea (7,5%).

Reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente sono state riportate nel 6,7% dei pazienti trattati con dacomitinib. I motivi più comuni (> 0,5%) di interruzioni permanenti associate a reazioni avverse in pazienti trattati con dacomitinib sono stati: eruzioni cutanee (2,4%), malattia polmonare interstiziale (2,0%) e diarrea (0,8%).

### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 presenta le reazioni avverse per Vizimpro. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC). All'interno di ciascuna SOC, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti per prime, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10); non comune ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3. Reazioni avverse riportate negli studi clinici di dacomitinib (N = 255)**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto Ipokaliemia <sup>a</sup>	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia
Patologie dell'occhio	Congiuntivite <sup>b</sup>	Cheratite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Malattia polmonare interstiziale* <sup>c</sup>
Patologie gastrointestinali	Diarrea* Stomatite <sup>d</sup> Vomito Nausea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea <sup>e</sup> Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare Fissurazioni della cute Cute secca <sup>f</sup> Prurito <sup>g</sup> Patologia delle unghie <sup>h</sup>	Esfoliazione della cute <sup>i</sup> Ipertricosi



Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
	Alopecia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Astenia	
Esami diagnostici	Transaminasi aumentate <sup>j</sup> Peso diminuito	

Dati basati su pool di 255 pazienti che hanno ricevuto Vizimpro 45 mg una volta al giorno come dose iniziale per il trattamento di prima linea di NSCLC con mutazioni attivanti l'EGFR negli studi clinici.

\* Sono stati segnalati eventi fatali.

<sup>a</sup> L'ipokaliemia include i seguenti termini preferiti (PT): potassio ematico diminuito, ipokaliemia.

<sup>b</sup> La congiuntivite include i seguenti PT: blefarite, congiuntivite, secchezza oculare, congiuntivite non infettiva.

<sup>c</sup> La malattia polmonare interstiziale include i seguenti PT: malattia polmonare interstiziale, polmonite.

<sup>d</sup> La stomatite include i seguenti PT: ulcera aftosa, cheilite, bocca secca, infiammazione della mucosa, ulcerazione della bocca, dolore orale, dolore orofaringeo, stomatite.

<sup>e</sup> L'eruzione cutanea (nota anche come eruzioni cutanee e condizioni cutanee eritematose) include i seguenti PT: acne, dermatite acneiforme, eritema, eritema multiforme, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema papulare.

<sup>f</sup> La cute secca include i seguenti PT: cute secca, xerosi.

<sup>g</sup> Il prurito include i seguenti PT: prurito, esantema pruriginoso.

<sup>h</sup> La patologia delle unghie include i seguenti PT: unghia incarnita, sanguinamento del letto ungueale, infiammazione del letto ungueale, alterazione del colore delle unghie, patologia delle unghie, infezione delle unghie, tossicità ungueale, onicoclasia, onicolisi, onicomadesi, paronichia.

<sup>i</sup> L'esfoliazione della cute (indicata anche come condizioni cutanee esfoliative) include i seguenti PT: eruzione esfoliativa, esfoliazione della cute.

<sup>j</sup> Transaminasi aumentate comprendono i seguenti PT: alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, transaminasi aumentate.

#### Descrizione di reazioni avverse specifiche

Le reazioni avverse molto comuni che si verificano almeno nel 10% dei pazienti nello studio ARCHER 1050 sono riassunte per grado secondo i criteri comuni di tossicità del National Cancer Institute (NCI-CTC) nella Tabella 4.

**Tabella 4. Reazioni avverse molto comuni nello studio di fase 3 ARCHER 1050 (N = 451)**

Reazioni avverse <sup>a</sup>	Dacomitinib (N=227)			Gefitinib (N=224)		
	Tutti i gradi %	Grado 3 %	Grado 4 %	Tutti i gradi %	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						
Appetito ridotto	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Ipokaliemia <sup>b</sup>	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Patologie dell'occhio</i>						
Congiuntivite <sup>c</sup>	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Patologie gastrointestinali</i>						
Diarrea <sup>d</sup>	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Stomatite <sup>e</sup>	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Nausea	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>						
Eruzione cutanea <sup>f</sup>	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Sindrome da eritrodiseestesia palmo-plantare	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Cute secca <sup>g</sup>	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito <sup>h</sup>	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0

Reazioni avverse <sup>a</sup>	Dacomitinib (N=227)			Gefitinib (N=224)		
	Tutti i gradi %	Grado 3 %	Grado 4 %	Tutti i gradi %	Grado 3 %	Grado 4 %
Patologia delle unghie <sup>i</sup>	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>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Esami diagnostici</i>						
Transaminasi aumentate <sup>j</sup>	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Peso diminuito	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

<sup>a</sup> Sono incluse solo le reazioni avverse con un'incidenza  $\geq 10\%$  nel braccio di dacomitinib.

<sup>b</sup> L'ipokaliemia include i seguenti PT: potassio ematico diminuito, ipokaliemia.

<sup>c</sup> La congiuntivite include i seguenti PT: blefarite, congiuntivite, secchezza oculare, congiuntivite non infettiva.

<sup>d</sup> 1 evento fatale è stato segnalato nel braccio di dacomitinib.

<sup>e</sup> La stomatite include i seguenti PT: ulcera aftosa, cheilite, bocca secca, infiammazione della mucosa, ulcerazione della bocca, dolore orale, dolore orofaringeo, stomatite.

<sup>f</sup> L'eruzione cutanea include i seguenti PT: acne, dermatite acneiforme, eritema, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema papulare.

<sup>g</sup> La cute secca include i seguenti PT: cute secca, xerosi.

<sup>h</sup> Il prurito include i seguenti PT: prurito, esantema pruriginoso.

<sup>i</sup> La patologia delle unghie include i seguenti PT: unghia incarnita, alterazione del colore delle unghie, patologia delle unghie, infezione delle unghie, tossicità ungueale, onicoclasia, onicolisi, onicomadesi, paronichia.

<sup>j</sup> Le transaminasi aumentate comprendono i seguenti PT: alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, transaminasi aumentate.

#### *Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite*

Reazioni avverse di ILD/polmonite sono state segnalate nel 2,7% dei pazienti trattati con Vizimpro e reazioni avverse di ILD/polmonite di grado  $\geq 3$  sono state segnalate nello 0,8%, compreso un evento fatale (0,4%) (vedere paragrafo 4.4).

Il tempo mediano al primo episodio di ILD/polmonite di qualsiasi grado è stato di 16 settimane e il tempo mediano al peggiore episodio di ILD/polmonite è stato di 16 settimane nei pazienti trattati con dacomitinib. La durata mediana di ILD/polmonite di qualsiasi grado e di grado  $\geq 3$  è stata rispettivamente 13 settimane e 1,5 settimane (vedere paragrafo 4.4).

#### *Diarrea*

La diarrea è stata la reazione avversa riportata più frequentemente nei pazienti trattati con Vizimpro (88,6%) e reazioni avverse da diarrea di grado  $\geq 3$  sono state riportate nel 9,4% dei pazienti. In uno studio clinico, un paziente (0,4%) ha avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Il tempo mediano al primo episodio di diarrea di qualsiasi grado è stato di 1 settimana e il tempo mediano al peggiore episodio di diarrea è stato di 2 settimane nei pazienti trattati con dacomitinib. La durata mediana di diarrea di qualsiasi grado e di grado  $\geq 3$  è stata rispettivamente 20 settimane e 1 settimana (vedere paragrafo 4.4).

#### *Reazioni avverse correlate alla pelle*

Reazioni avverse di eruzioni cutanee, condizioni cutanee eritematose ed esfoliative, sono state riportate nel 79,2% e 5,5% rispettivamente dei pazienti trattati con Vizimpro. Le reazioni avverse correlate alla pelle sono state di grado da 1 a 3. Reazioni avverse di eruzioni cutanee e condizioni cutanee eritematose di grado 3 sono state le reazioni avverse di grado 3 più frequentemente riportate (25,5%). Le condizioni cutanee esfoliative di grado 3 sono state riportate nello 0,8% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Il tempo mediano al primo episodio di eruzione cutanea e condizioni cutanee eritematose di qualsiasi grado è stato circa 2 settimane e il tempo mediano al peggior episodio di eruzione cutanea e condizioni cutanee eritematose è stato di 7 settimane nei pazienti trattati con dacomitinib. La durata mediana di eruzione cutanea e condizioni cutanee eritematose di qualsiasi grado e di grado  $\geq 3$  è stato rispettivamente 53 settimane e 2 settimane. Il tempo mediano al primo episodio di condizioni cutanee esfoliative di qualsiasi grado è stato di 6 settimane e il tempo mediano al peggior episodio di condizioni cutanee esfoliative è stato di 6 settimane. La durata mediana delle condizioni cutanee esfoliative di qualsiasi grado e di grado  $\geq 3$  è stata di 10 settimane e circa 2 settimane, rispettivamente.

#### *Transaminasi aumentate*

Transaminasi aumentate (aumento di alanina aminotransferasi, aumento di aspartato aminotransferasi, aumento delle transaminasi) sono state riportate nel 22,0% dei pazienti trattati con Vizimpro e sono risultate di grado da 1 a 3 con la maggioranza di grado 1 (18,4%) (vedere paragrafo 4.4).

Il tempo mediano al primo episodio di aumento delle transaminasi di qualsiasi grado è stato di 12 settimane e il tempo mediano al peggior episodio di aumento delle transaminasi è stato di 12 settimane nei pazienti trattati con dacomitinib. La durata mediana dell'aumento delle transaminasi di qualsiasi grado e di grado  $\geq 3$  è stata di 11 settimane e 1 settimana, rispettivamente.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Le reazioni avverse osservate a dosi superiori a 45 mg una volta al giorno sono state principalmente gastrointestinali, dermatologiche e costituzionali (ad es. stanchezza, malessere e calo ponderale).

Non si conosce l'antidoto per dacomitinib. Il trattamento del sovradosaggio da dacomitinib deve consistere in un trattamento sintomatico e in misure di supporto generiche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti anti-neoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EB07

#### Meccanismo d'azione

Dacomitinib è un inibitore del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (HER) pan-umano (EGFR/HER1, HER2 e HER4), con attività contro l'EGFR mutato con delezioni nell'esone 19 o la sostituzione L858R nell'esone 21. Dacomitinib si lega selettivamente e in modo irreversibile ai suoi bersagli della famiglia HER fornendo in tal modo un'inibizione prolungata.

#### Efficacia clinica

*Vizimpro nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da NSCLC con mutazioni attivanti l'EGFR (ARCHER 1050)*

L'efficacia e la sicurezza di Vizimpro sono state studiate in uno studio di fase 3 (ARCHER 1050) condotto in pazienti con NSCLC localmente avanzato, non idonei per intervento chirurgico o radioterapia curativi, o NSCLC metastatico presentante mutazioni attivanti dell'EGFR, per dimostrare la superiorità di dacomitinib rispetto a gefitinib. Un totale di 452 pazienti è stato randomizzato 1:1 a dacomitinib o gefitinib in uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in aperto di fase 3.

Il trattamento è stato somministrato per via orale su base giornaliera continua fino alla progressione della malattia, all'istituzione di una nuova terapia antitumorale, alla tossicità intollerabile, al ritiro del consenso, al decesso o alla decisione dello sperimentatore dettata dalla conformità al protocollo, a seconda di quale si sia verificato per primo. I fattori di stratificazione alla randomizzazione sono stati l'etnia (giapponese rispetto a cinese continentale rispetto ad altre dell'Asia orientale e non dell'Asia orientale, come affermato dal paziente), e lo stato di mutazione dell'EGFR (delezione dell'esone 19 rispetto alla mutazione L858R nell'esone 21). Lo stato di mutazione dell'EGFR è stato determinato mediante un kit di analisi standardizzato e disponibile in commercio.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) come determinato dalla revisione in cieco da parte dell'Independent Radiology Central (IRC). Gli endpoint secondari chiave includevano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta (DoR), e la sopravvivenza globale (OS).

Le caratteristiche demografiche della popolazione complessiva dello studio erano per il 60% donne; l'età mediana al momento dell'arruolamento era 62 anni con il 10,8%  $\geq$  75 anni. Il 30% era caratterizzato dal performance status (PS) secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 e il 70% da ECOG PS 1; il 59% presentava una delezione dell'esone 19 e il 41% una mutazione L858R nell'esone 21. La popolazione era per il 23% bianca, per il 77% asiatica e per < 1% nera. I pazienti con metastasi cerebrali o malattia leptomeningea o ECOG PS  $\geq$  2 sono stati esclusi dallo studio.

Un miglioramento statisticamente significativo della PFS come determinato dall'IRC è stato dimostrato per i pazienti randomizzati a dacomitinib rispetto a quelli randomizzati a gefitinib, vedere Tabella 5 e Figura 1. Le analisi dei sottogruppi della PFS per revisione da parte dell'IRC basata sulle caratteristiche al basale erano coerenti con quelle dell'analisi primaria di PFS. In particolare, gli hazard ratio (HR) per PFS per revisione da parte dell'IRC in pazienti asiatici e non asiatici erano 0,509 (IC al 95%: 0,391, 0,662) e 0,889 (IC al 95%: 0,568, 1,391), rispettivamente. Nei pazienti asiatici, la PFS mediana era di 16,5 mesi per il braccio di dacomitinib e di 9,3 mesi per il braccio di gefitinib. Nei pazienti non asiatici, la PFS mediana era di 9,3 mesi per il braccio di dacomitinib e di 9,2 mesi per il braccio di gefitinib.

I risultati di OS dall'analisi finale (data di interruzione dei dati del 17-feb-2017) quando si è verificato il 48,7% degli eventi hanno indicato un HR di 0,760 (IC al 95%: 0,582, 0,993) e un incremento di 7,3 mesi di OS mediana (OS mediana: 34,1 mesi [IC al 95%: 29,5, 37,7] e 26,8 mesi [IC al 95%: 23,7, 32,1] nel braccio di dacomitinib e gefitinib, rispettivamente). Tuttavia, secondo l'approccio di test gerarchico, l'analisi è stata interrotta con il test dell'ORR, poiché la significatività statistica non era stata raggiunta. Pertanto, la significatività statistica del miglioramento della OS non poteva essere valutata formalmente.

**Tabella 5. Risultati di efficacia di ARCHER 1050 in pazienti con NSCLC con mutazioni attivanti l'EGFR precedentemente non trattato - Popolazione ITT\***

	<b>Dacomitinib N=227</b>	<b>Gefitinib N=225</b>
Sopravvivenza libera da progressione (per IRC)		
Numero di pazienti con evento, n (%)	136 (59,9%)	179 (79,6%)
PFS mediana in mesi (IC al 95%)	14,7 (11,1, 16,6)	9,2 (9,1, 11,0)
HR (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,589 (0,469, 0,739)	
Valore p a 2 code <sup>b</sup>	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva (per IRC)		
% di tasso di risposta obiettiva (IC al 95%)	74,9% (68,7, 80,4)	71,6% (65,2, 77,4)
Valore p a 2 code <sup>c</sup>	0,3883	
Durata della risposta nei pazienti responder (per IRC)		
Numero di pazienti responder per revisione dell'IRC, n (%)	170 (74,9)	161 (71,6)

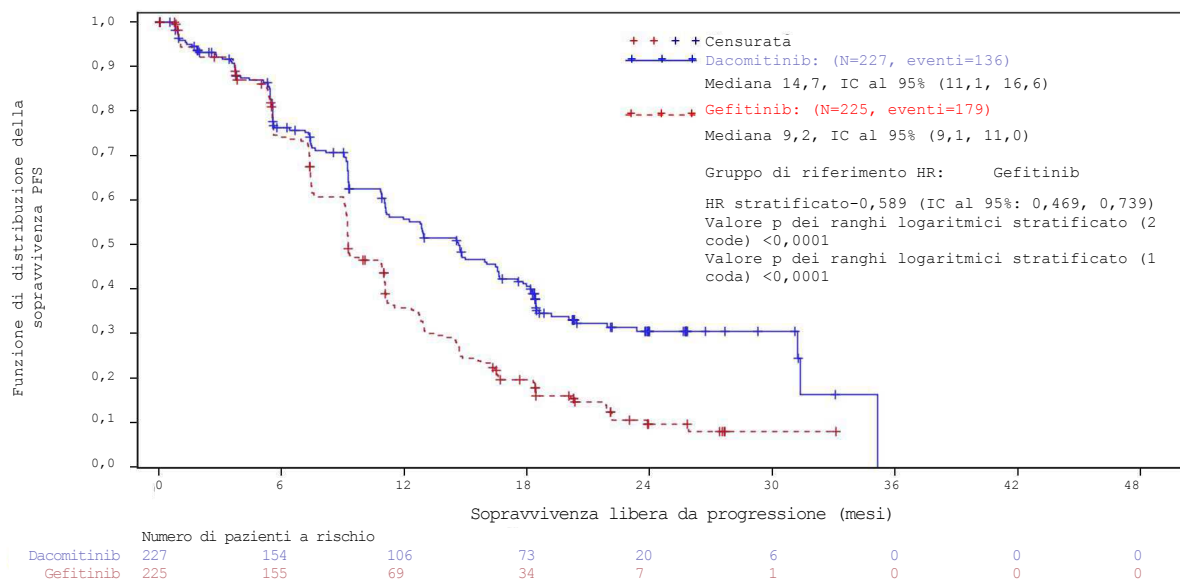
	<b>Dacomitinib</b> N=227	<b>Gefitinib</b> N=225
Sopravvivenza libera da progressione (per IRC)		
DoR mediana in mesi (IC al 95%)	14,8 (12,0, 17,4)	8,3 (7,4, 9,2)
HR (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,403 (0,307, 0,529)	
Valore p a 2 code <sup>b</sup>	< 0,0001	

\*Dati basati sulla data di interruzione dei dati del 29 luglio 2016.

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; EGFR=recettore del fattore di crescita dell'epidermide; HR=hazard ratio; IRC=Independent Radiologic Central; ITT=Intent-to-treat; IWRS=sistema di risposta Web interattiva; N/n=numero totale; NSCLC=carcinoma polmonare non a piccole cellule; PFS=sopravvivenza libera da progressione; DoR=durata della risposta.

- Dalla regressione stratificata di Cox. I fattori di stratificazione sono stati l'etnia (giapponese rispetto a cinese continentale e altre etnie dell'Asia orientale rispetto a non dell'Asia orientale) e lo stato di mutazione dell'EGFR (delezione dell'esone 19 rispetto alla mutazione L858R nell'esone 21) alla randomizzazione per IWRS.
- Basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato. I fattori di stratificazione sono stati l'etnia (giapponese rispetto a cinese continentale e altre etnie dell'Asia orientale rispetto a non dell'Asia orientale) e lo stato di mutazione dell'EGFR (delezione dell'esone 19 rispetto alla mutazione L858R nell'esone 21) alla randomizzazione per IWRS.
- Basato sul test stratificato di Cochran-Mantel-Haenszel. I fattori di stratificazione sono stati l'etnia (giapponese rispetto a cinese continentale e altre etnie dell'Asia orientale rispetto a non dell'Asia orientale) e lo stato di mutazione dell'EGFR (delezione dell'esone 19 rispetto alla mutazione L858R nell'esone 21) alla randomizzazione per IWRS.

**Figura 1. ARCHER 1050 - Curva di Kaplan-Meier di PFS per revisione dell'IRC - Popolazione ITT**



Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; IRC=independent radiologic central; ITT=Intent-To-Treat; N=numero totale; PFS=sopravvivenza libera da progressione.

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con dacomitinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione di NSCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione di una singola dose da 45 mg di compresse di dacomitinib, la biodisponibilità orale media di dacomitinib è dell'80% (intervallo: 65% a 100%) rispetto alla somministrazione endovenosa, con  $C_{max}$  che si verifica da 5 a 6 ore dopo la somministrazione orale. A seguito della somministrazione giornaliera di dacomitinib 45 mg, è stato raggiunto lo stato stazionario entro 14 giorni. Il cibo non altera la biodisponibilità in misura clinicamente significativa. Dacomitinib è un substrato per le proteine di trasporto di membrana P-gp e BCRP. Tuttavia, sulla base della biodisponibilità orale dell'80%, è improbabile che queste proteine di trasporto di membrana abbiano un impatto sull'assorbimento di dacomitinib.

### Distribuzione

Dacomitinib è ampiamente distribuito in tutto il corpo con un volume di distribuzione medio allo stato stazionario di 27 L/kg (paziente di 70 kg) [coefficiente di variazione (CV): 18%] dopo la somministrazione endovenosa. Nel plasma, il dacomitinib si lega all'albumina e alla glicoproteina  $\alpha_1$ -acida e la frazione non legata è di circa il 2% *in vitro* ed *ex vivo* in volontari sani.

### Biotrasformazione

Nell'uomo, dacomitinib viene sottoposto a ossidazione e coniugazione del glutatione come vie metaboliche principali. Dopo la somministrazione orale di una singola dose da 45 mg di [ $^{14}C$ ] dacomitinib, il metabolita circolante più abbondante era O-desmetil dacomitinib. Questo metabolita ha mostrato un'attività farmacologica *in vitro* simile a quella di dacomitinib nei saggi biochimici *in vitro*. Nelle feci, dacomitinib, O-desmetil dacomitinib, un coniugato con la cisteina di dacomitinib e un metabolita mono-ossigenato di dacomitinib erano i principali componenti correlati al farmaco. Studi *in vitro* hanno indicato che CYP2D6 era il principale isoenzima CYP coinvolto nella formazione di O-desmetil dacomitinib, mentre CYP3A4 ha contribuito alla formazione di altri metaboliti ossidativi minori. O-desmetil dacomitinib ha rappresentato il 16% della radioattività plasmatica umana ed è formato principalmente da CYP2D6 e, in misura minore, da CYP2C9. L'inibizione di CYP2D6 si è tradotta in una riduzione del 90% circa dell'esposizione ai metaboliti e un aumento approssimativo del 37% nell'esposizione a dacomitinib.

### Altre informazioni sulle interazioni farmaco-farmaco

#### *Effetto di dacomitinib e O-desmetil dacomitinib sugli enzimi CYP*

*In vitro*, dacomitinib e il suo metabolita O-desmetil dacomitinib hanno un basso potenziale di inibire le attività di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5 a concentrazioni clinicamente rilevanti. *In vitro*, dacomitinib ha un basso potenziale di indurre CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

#### *Effetto di dacomitinib sui trasportatori di farmaci*

*In vitro*, dacomitinib ha un basso potenziale di inibire le attività dei trasportatori di farmaci P-gp (a livello sistemico), dei trasportatori di anioni organici (OAT)1 e OAT3, OCT2, del polipeptide di trasporto di anioni organici (OATP)1B1 e OATP1B3, ma può inibire l'attività di P-gp (nel tratto GI), BCRP (a livello sistemico e tratto GI) e OCT1 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

#### *Effetto di dacomitinib sugli enzimi UGT*

*In vitro*, dacomitinib ha un basso potenziale di inibizione dell'uridina-difosfato glucuronosiltrasferasi (UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 e UGT2B15.

### Eliminazione

L'emivita plasmatica di dacomitinib varia da 54 a 80 ore. Dacomitinib ha mostrato una clearance di 20,0 L/ora con una variabilità interindividuale del 32% (CV). In 6 soggetti maschi sani ai quali è stata

somministrata una singola dose orale di [<sup>14</sup>C] dacomitinib radiomarcato, una mediana dell'82% della radioattività totale somministrata è stata recuperata in 552 ore; le feci (79% della dose) sono state la principale via di escrezione, con il 3% della dose recuperata nelle urine, di cui < 1% della dose somministrata era dacomitinib invariato.

### Popolazioni particolari

#### *Età, etnia, sesso, peso corporeo*

Sulla base di analisi farmacocinetiche condotte sulla popolazione, l'età, l'etnia (asiatica e non asiatica), il sesso e il peso corporeo del paziente non hanno un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione predetta allo stato stazionario di dacomitinib.

Circa il 90% dei pazienti incluso in questa analisi era asiatico o bianco.

#### *Compromissione epatica*

In uno studio di compromissione epatica dedicato, dopo una singola dose orale di 30 mg di Vizimpro, l'esposizione a dacomitinib ( $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$ ) era invariata nella compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A; N=8) e ridotta del 15% e del 20%, rispettivamente, nella compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B; N=9) rispetto ai soggetti con funzione epatica normale (N=8). In un secondo studio di compromissione epatica dedicato, dopo una singola dose orale di 30 mg di Vizimpro, l'esposizione a dacomitinib è rimasta invariata per  $AUC_{inf}$  ed è aumentata del 31% per  $C_{max}$  in soggetti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C; N=8) rispetto ai soggetti con funzione epatica normale (N=8). Inoltre, sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione che utilizzava dati di 1.381 pazienti, inclusi 158 pazienti con compromissione epatica lieve definiti secondo i criteri del National Cancer Institute (NCI) [bilirubina totale  $\leq$  limite superiore della norma (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST)  $>$  ULN, o bilirubina totale da  $>$  1,0 a  $1,5 \times$  ULN e qualsiasi AST; N=158], la compromissione epatica lieve non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di dacomitinib. Dal piccolo numero di pazienti nel gruppo moderato [bilirubina totale da  $>$  1,5 a  $3 \times$  ULN e qualsiasi AST; N=5], non vi sono prove di un cambiamento nella farmacocinetica di dacomitinib.

#### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con funzionalità renale compromessa. Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione, la compromissione renale lieve ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$ ; N=590) e moderata ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ ; N=218), non ha alterato la farmacocinetica di dacomitinib, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$ ; N=567). Sono disponibili dati di farmacocinetica limitati in pazienti con compromissione renale grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) (N=4). La farmacocinetica nei pazienti che richiedono emodialisi non è stata studiata.

#### *Relazioni esposizione risposta*

Non è stato possibile identificare una chiara relazione tra l'esposizione a dacomitinib e l'efficacia rispetto all'intervallo di esposizione studiato. Una significativa relazione di sicurezza-esposizione è stata definita per eruzione cutanea/dermatite acneiforme di grado  $\geq 3$ , altre tossicità cutanee, diarrea e stomatite di grado  $\geq 1$ .

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità a dosi ripetute

In studi di tossicità orale a dosi ripetute per un massimo di 6 mesi nei ratti e 9 mesi nei cani, le tossicità primarie sono state identificate in pelle/capelli (cambiamenti cutanei nei ratti e nei cani, atrofia/displosia dei follicoli piliferi nei ratti), rene (necrosi papillare spesso accompagnata da degenerazione tubulare, rigenerazione, dilatazione e/o atrofia e cambiamenti nei marcatori urinari indicativi di danno renale nei ratti, erosione o ulcerazione dell'epitelio pelvico con infiammazione associata senza alterazioni indicative di disfunzione renale nei cani), occhio (atrofia epiteliale della cornea in ratti e cani, ulcere/erosioni della cornea con congiuntiva rossa/gonfia, congiuntivite, terza palpebra sollevata, occhi socchiusi, lacrimazione e/o secrezioni oculari nei cani) e sistema digestivo

(enteropatia in ratti e cani, erosioni/ulcere della bocca con mucose arrossate nei cani) e atrofia delle cellule epiteliali di altri organi nei ratti. Inoltre, necrosi epatocellulare con aumenti delle transaminasi e vacuolizzazione epatocellulare sono state osservate solo nei ratti. Questi effetti erano reversibili ad eccezione delle alterazioni a carico dei follicoli piliferi e dei reni. Tutti gli effetti si sono verificati a un'esposizione sistemica al di sotto di quella negli esseri umani alla dose raccomandata di 45 mg al giorno.

#### Genotossicità

Dacomitinib è stato testato utilizzando una serie di saggi di tossicologia genetica. Dacomitinib non era mutageno in un test di reversione della mutazione batterica (Ames) e non era clastogenico o aneugenico nel test *in vivo* del micronucleo del midollo osseo in ratti maschi e femmine. Dacomitinib era clastogenico nel test *in vitro* di aberrazione cromosomica dei linfociti umani a concentrazioni citotossiche. Dacomitinib non è direttamente reattivo verso il DNA come evidenziato dalla risposta negativa nel test di reversione della mutazione batterica e non ha indotto danno cromosomico in un test del micronucleo del midollo osseo a concentrazioni fino a circa 60-70 volte l'AUC non legata o la  $C_{max}$  alla dose raccomandata nell'uomo. Pertanto, non ci si aspetta che dacomitinib sia genotossico a concentrazioni di esposizione clinicamente rilevanti.

#### Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità con dacomitinib.

#### Compromissione della fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con dacomitinib. Negli studi di tossicità a dosi ripetute con dacomitinib, sono stati osservati effetti su organi riproduttivi in ratti femmine con circa 0,3 volte l'AUC non legata alla dose raccomandata nell'uomo (per 6 mesi) e limitati all'atrofia epiteliale reversibile nella cervice e nella vagina. Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi nei ratti maschi a cui sono stati somministrati  $\leq 2$  mg/kg/die per 6 mesi (circa 1,1 volta l'AUC non legata alla dose raccomandata nell'uomo) o nei cani a cui sono stati somministrati  $\leq 1$  mg/kg/giorno per 9 mesi (circa 0,3 volte l'AUC non legata alla dose raccomandata nell'uomo).

#### Tossicità dello sviluppo

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli, gli animali in gravidanza hanno ricevuto dosi per via orale fino a circa 2,4 volte e 0,3 volte, rispettivamente, l'AUC non legata alla dose raccomandata nell'uomo durante il periodo di organogenesi. L'aumento del peso corporeo materno e il consumo di cibo erano più bassi nei ratti e nei conigli gravidi. La dose tossica per la madre era fetotossica nei ratti, con conseguente riduzione del peso corporeo fetale e maggiore incidenza di metatarsi non ossificati.

#### Fototossicità

Uno studio di fototossicità con dacomitinib in ratti pigmentati non ha mostrato potenziale di fototossicità.

#### Valutazione del rischio ambientale

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che dacomitinib ha il potenziale per essere molto persistente, bioaccumulativo e tossico per l'ambiente (vedere paragrafo 6.6).



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio amido glicolato  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Opadry II blu 85F30716 contenente:  
Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (E1521)  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio contenente 10 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 30 compresse rivestite con film.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Dacomitinib ha il potenziale per essere una sostanza molto persistente, bioaccumulativa e tossica (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02 aprile 2019

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
      DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
      COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
      L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germany

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vizimpro 15 mg compresse rivestite con film  
dacomitinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 15 mg di dacomitinib (sotto forma di dacomitinib monoidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il medicinale non utilizzato in conformità con i requisiti locali.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1354/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Vizimpro 15 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vizimpro 15 mg compresse  
dacomitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (come logo titolare MA)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vizimpro 30 mg compresse rivestite con film  
dacomitinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 30 mg di dacomitinib (sotto forma di dacomitinib monoidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il medicinale non utilizzato in conformità con i requisiti locali.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1354/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Vizimpro 30 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vizimpro 30 mg compresse  
dacomitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (come logo titolare MA)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vizimpro 45 mg compresse rivestite con film  
dacomitinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 45 mg di dacomitinib (sotto forma di dacomitinib monoidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il medicinale non utilizzato in conformità con i requisiti locali.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1354/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Vizimpro 45 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vizimpro 45 mg compresse  
dacomitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (come logo titolare MA)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Vizimpro 15 mg compresse rivestite con film**  
**Vizimpro 30 mg compresse rivestite con film**  
**Vizimpro 45 mg compresse rivestite con film**  
dacomitinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Vizimpro e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vizimpro
3. Come prendere Vizimpro
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vizimpro
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Vizimpro e a cosa serve**

Vizimpro contiene il principio attivo dacomitinib, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "inibitori della proteina tirosin-chinasi", utilizzati per trattare il cancro.

Vizimpro è usato per il trattamento di adulti con un tipo di carcinoma polmonare chiamato "carcinoma polmonare non a piccole cellule". Se un'analisi ha evidenziato che il cancro da cui è affetto/a presenta determinate variazioni (mutazioni) in un gene chiamato "EGFR" (recettore del fattore di crescita dell'epidermide) e si è diffuso all'altro polmone o ad altri organi, è probabile che il suo cancro risponda al trattamento con Vizimpro.

Vizimpro può essere utilizzato come primo trattamento quando il carcinoma polmonare si è diffuso all'altro polmone o ad altri organi.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Vizimpro**

##### **Non prenda Vizimpro**

- se è allergico a dacomitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Vizimpro:

- se ha mai avuto altri problemi ai polmoni. Alcuni problemi polmonari possono peggiorare durante il trattamento con Vizimpro, poiché quest'ultimo può causare infiammazione dei polmoni durante il trattamento. I sintomi possono essere simili a quelli del carcinoma

polmonare. Informi immediatamente il medico se manifesta sintomi nuovi o in peggioramento tra cui difficoltà a respirare, respiro corto o tosse con o senza catarro (muco) o febbre.

- Se è in trattamento con uno qualsiasi dei medicinali elencati nella sezione *Altri medicinali e Vizimpro*.

Informi immediatamente il medico durante l'assunzione di questo medicinale:

- se sviluppa diarrea. Il trattamento immediato della diarrea è importante.
- se sviluppa un'eruzione cutanea. Il trattamento precoce dell'eruzione cutanea è importante.
- se ha sintomi di un problema al fegato che possono includere: ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), urina scura o marrone (color tè), evacuazioni (feci) di colore chiaro.

### **Bambini e adolescenti**

Vizimpro non è stato studiato nei bambini o negli adolescenti e non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e Vizimpro**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, gli effetti di alcuni medicinali possono aumentare se assunti con Vizimpro. Sono inclusi, tra gli altri:

- Procainamide, usata per il trattamento di aritmie cardiache
- Pimozide e tioridazina, usate per il trattamento di schizofrenia e psicosi

Non deve assumere questi medicinali durante il trattamento con Vizimpro.

I seguenti medicinali possono ridurre il livello di efficacia di Vizimpro:

- Farmaci ad azione prolungata per ridurre l'acidità di stomaco, come gli inibitori della pompa protonica (per le ulcere, l'indigestione e il bruciore di stomaco)

Non deve assumere questi medicinali durante il trattamento con Vizimpro. In alternativa, può prendere un medicinale ad azione rapida, come un antiacido o un bloccante H2. Se prende un bloccante H2, assumi la dose di Vizimpro almeno 2 ore prima o 10 ore dopo l'assunzione del bloccante H2.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Gravidanza

Non deve rimanere incinta durante il trattamento con Vizimpro poiché questo medicinale potrebbe danneggiare il bambino. Se esiste la possibilità che Lei possa iniziare una gravidanza, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno i successivi 17 giorni. Se rimane incinta durante l'assunzione di questo medicinale, deve immediatamente parlare con il medico.

#### Allattamento

Non allatti con latte materno durante l'assunzione di questo medicinale poiché non è noto se possa danneggiare il bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Nei pazienti che assumono Vizimpro possono verificarsi stanchezza e irritazione oculare. Se avverte stanchezza o gli occhi sono irritati, deve prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

### **Vizimpro contiene lattosio e sodio**

Questo medicinale contiene lattosio (presente nel latte o nei prodotti lattiero-caseari). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come prendere Vizimpro**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose raccomandata è di 45 mg assunti per via orale ogni giorno.
- Assuma la compressa all'incirca alla stessa ora ogni giorno.
- Ingoi la compressa intera con un bicchiere d'acqua.
- Può assumere la compressa a digiuno o durante i pasti.

Il medico può ridurre la dose del medicinale a seconda del suo livello di tolleranza.

#### **Se prende più Vizimpro di quanto deve**

Se ha preso troppo Vizimpro, consulti un medico o si rechi immediatamente in ospedale.

#### **Se dimentica di assumere Vizimpro**

Se dimentica una dose o vomita, prenda la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

#### **Se interrompe il trattamento con Vizimpro**

Non interrompa il trattamento con Vizimpro se non indicato dal suo medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati (potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente):

- **Infiammazione dei polmoni (comune, può interessare fino a 1 persona su 10)**  
Difficoltà nella respirazione, respiro corto, possibilmente con tosse o febbre. Ciò può essere sintomo di un'infiammazione dei polmoni meglio nota come malattia polmonare interstiziale e può essere fatale.
- **Diarrea (molto comune, può interessare più di 1 persona su 10)**  
La diarrea può portare alla perdita di liquidi (comune), a bassi livelli di potassio nel sangue (molto comune) e a un peggioramento della funzione renale e può essere fatale. Ai primi segni di maggiore frequenza dei movimenti intestinali, contattare immediatamente il medico, bere molti liquidi e iniziare il trattamento antidiarroico il più presto possibile. Prima di iniziare a prendere Vizimpro, si assicuri di avere a disposizione un medicinale antidiarroico.
- **Eruzione cutanea (molto comune)**  
È importante trattare l'eruzione tempestivamente. Informi il medico se inizia a manifestare un'eruzione cutanea. Se il trattamento per l'eruzione cutanea non funziona o se l'eruzione cutanea sta peggiorando (ad esempio, si ha desquamazione o screpolatura della pelle), informi immediatamente il medico, poiché il medico può decidere di sospendere il trattamento con Vizimpro. L'eruzione può verificarsi o peggiorare in aree esposte al sole. Si consiglia di proteggersi dal sole con indumenti protettivi e protezione solare.

Informi il medico appena possibile se nota uno qualsiasi degli altri effetti indesiderati seguenti:

*Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):*

- Infiammazione della bocca e delle labbra

- Problemi alle unghie
- Cute secca
- Perdita di appetito
- Occhi secchi, arrossati o pruriginosi
- Perdita di peso
- Perdita di capelli
- Sensazione di prurito
- Esami del sangue degli enzimi del fegato anomali
- Nausea o vomito
- Palmi delle mani o piante dei piedi arrossati o dolorosi
- Stanchezza
- Debolezza
- Fissurazioni nella pelle

*Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):*

- Alterazione del gusto
- Desquamazione cutanea
- Infiammazione degli occhi
- Crescita anomala dei peli del corpo

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Vizimpro**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Vizimpro**

- Il principio attivo è dacomitinib (sotto forma di dacomitinib monoidrato). Le compresse di Vizimpro sono disponibili in diversi dosaggi.

Vizimpro 15 mg compressa: ogni compressa contiene 15 mg di dacomitinib

Vizimpro 30 mg compressa: ogni compressa contiene 30 mg di dacomitinib

Vizimpro 45 mg compressa: ogni compressa contiene 45 mg di dacomitinib

- Gli altri componenti sono:

*Nucleo della compressa:* lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, magnesio stearato (vedere il paragrafo 2 *Vizimpro contiene lattosio e sodio*).

*Film di rivestimento:* Opadry II blu 85F30716 contenente alcool polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203), talco (E553b), titanio diossido (E171), macrogol (E1521), lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).

### **Descrizione dell'aspetto di Vizimpro e contenuto della confezione**

- Vizimpro 15 mg compresse rivestite con film è fornito sotto forma di compresse rotonde biconvesse rivestite con film blu, con impresso "Pfizer" su un lato e "DCB15" sull'altro.
- Vizimpro 30 mg compresse rivestite con film è fornito sotto forma di compresse rotonde biconvesse, rivestite con film blu, con impresso "Pfizer" su un lato e "DCB30" sull'altro.
- Vizimpro 45 mg compresse rivestite con film è fornito sotto forma di compresse rotonde biconvesse, rivestite con film blu, con impresso "Pfizer" su un lato e "DCB45" sull'altro.

È disponibile in blister da 30 compresse rivestite con film (compresse).

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België /Belgique//Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel.: +420 283 004 111

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 666 7500

#### **Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

#### **Nederland**

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z.o.o  
Tel.:+48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel.: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.