FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUMAKRAS
Sotorasib
Comprimidos recubiertos 120 mg

1 INDICACIONES Y USO

LUMAKRAS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen *KRAS G12C [ver Posología y administración (2.1)]* que hayan recibido, al menos, una terapia sistémica previa.
Esta indicación se aprueba por medio de una aprobación acelerada, con base en la tasa de respuesta general (TRG) y en la duración de la respuesta (DDR) *[ver Estudios clínicos (12)]*. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos de confirmación.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de los pacientes

Seleccione a los pacientes para el tratamiento del NSCLC metastásico o localmente avanzado con LUMAKRAS con base en la presencia de la mutación del gen *KRAS G12C* en muestras tumorales o plasmáticas**, mediante un método validado** *[ver Estudios clínicos (12)]*. Si no se detecta mutación en una muestra plasmática, realizar un estudio del tejido tumoral.

2.2 Posología recomendada y administración

La posología recomendada de LUMAKRAS es de 960 mg (ocho comprimidos de 120 mg) por vía oral una vez al día hasta constatar la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
Tome la dosis diaria de LUMAKRAS a la misma hora cada día, con o sin alimentos *[ver Farmacología clínica (10.3)]*. Los comprimidos deberán ser ingeridos enteros. No masticar, triturar ni dividir. Si se omite una dosis de LUMAKRAS durante más de 6 horas, tome la próxima dosis al día siguiente según lo recetado. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.
Si se presentan vómitos después de tomar LUMAKRAS, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis al día siguiente según lo recetado.

Administración a pacientes que tienen dificultad para tragar sólidos
Disperse los comprimidos en 120 mL (4 onzas) de agua sin gas a temperatura ambiente, sin triturarlos. No se deben utilizar líquidos de otro tipo. Se deberá revolver o batir la taza durante aproximadamente 3 minutos hasta la dispersión de los comprimidos en piezas pequeñas (los comprimidos no se disolverán por completo). El líquido resultante deberá ingerirse inmediatamente o en un plazo de 2 horas. El aspecto de la mezcla puede variar de amarillo pálido a amarillo brillante. Trague la dispersión de los comprimidos. No mastique los trozos de los comprimidos. Enjuague el envase con 120 mL (4 onzas) de agua adicionales y beba. Si la mezcla no se consume de inmediato, revuelva la mezcla nuevamente para asegurarse de que los comprimidos se dispersen.

2.3 Modificaciones de la posología para reacciones adversas

Los niveles de reducción de la dosis de LUMAKRAS se resumen en la Tabla 1. Las modificaciones de la posología para reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.
Si se presentan reacciones adversas, se permite un máximo de dos reducciones de la dosis. Interrumpa el uso de LUMAKRAS si los pacientes no pueden tolerar la dosis mínima de 240 mg una vez al día.

Tabla 1. Niveles de reducción de la dosis de LUMAKRAS recomendadas debido a reacciones adversas

Nivel de reducción de la dosis	Dosis
Primera reducción de la dosis	480 mg (cuatro comprimidos de 120 mg) una vez al día
Segunda reducción de dosis	240 mg (dos comprimidos de 120 mg) una vez al día

Tabla 2. Modificaciones de la posología de LUMAKRAS recomendadas debido a reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad[a]	Modificación de la posología
Hepatotoxicidad *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*	ALT o AST de Grado 2 con síntomas o ALT o AST de Grado 3 a 4	• Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a ≤ Grado 1 o al valor basal. • Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
	ALT o AST > 3 × LSN con bilirrubina total > 2 × LSN en ausencia de causas alternativas	• Interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*	Cualquier grado	• Suspenda el uso de LUMAKRAS si se sospecha de EPI/neumonitis. • Interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS si se confirma una EPI/neumonitis.
Náuseas o vómitos a pesar del tratamiento complementario apropiado (incluida la terapia antiemética) *[ver Reacciones adversas (6.1)]*	Grado 3 a 4	• Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a ≤ Grado 1 o al valor basal. • Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Diarrea a pesar del tratamiento de soporte apropiado (incluida la terapia antidiarreica) *[ver Reacciones adversas (6.1)]*	Grado 3 a 4	• Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a ≤ Grado 1 o al valor basal. • Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Otras reacciones adversas *[ver Reacciones adversas (6.1)]*	Grado 3 a 4	• Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a ≤ Grado 1 o al valor basal. • Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad
[a] Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 5.0

2.4 Administración simultánea de LUMAKRAS con agentes inhibidores de la secreción ácida.
Evite la administración simultánea de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas del receptor H_2 con LUMAKRAS. Si no se puede evitar el tratamiento con un agente inhibidor de la secreción ácida, tome LUMAKRAS 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido local *[ver Interacciones medicamentosas (7.1) y Farmacología clínica (10.3)]*.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
Comprimidos recubiertos: 120 mg, de color amarillo, con forma oblonga, de liberación inmediata, recubiertas con película y grabadas en bajorrelieve con las letras “AMG” en un lado y el número “120” en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hepatotoxicidad

LUMAKRAS puede causar hepatotoxicidad, que puede provocar lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis. Entre 357 pacientes que recibieron LUMAKRAS en CodeBreaK 100 *[ver Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo hepatotoxicidad en un 1,7% (todos los grados) y en un 1,4% (Grado 3). Un total de un 18% de los pacientes que recibieron LUMAKRAS presentaron aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)/aumento de la aspartato aminotransferasa (AST); un 6% fue de Grado 3 y un 0,6% fue de Grado 4. La mediana de tiempo a la primera aparición del aumento de la ALT/AST fue de 9 semanas (rango: de 0,3 a 42). El aumento de la ALT/AST que generó la interrupción o reducción de la dosis se produjo en un 7% de los pacientes. Se interrumpió el uso de LUMAKRAS debido a un aumento de la ALT/AST en un 2.0% de los pacientes. Además de la interrupción o reducción de la dosis, un 5% de los pacientes recibió corticosteroides para el tratamiento de la hepatotoxicidad.
Monitoree las pruebas de función hepáticas (ALT, AST y bilirrubina total) antes de comenzar con el uso de LUMAKRAS, cada 3 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, luego, una vez al mes o según la indicación clínica, con análisis más frecuentes en pacientes que desarrollen aumentos de transaminasas y/o bilirrubina. Suspenda el uso, reduzca la dosis o interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS con base en la gravedad de la reacción adversa *[ver Posología y administración (2.3) y Reacciones adversas (6.1)]*.

5.2 Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

LUMAKRAS puede provocar EPI/neumonitis, que puede ser mortal. Entre 357 pacientes que recibieron LUMAKRAS en CodeBreaK 100 *[ver Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo EPI/neumonitis en un 0,8% de los pacientes, todos los casos fueron de Grado 3 o 4 en el momento de la aparición, y 1 caso fue mortal. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la EPI/neumonitis fue de 2 semanas (rango: de 2 a 18 semanas). Se interrumpió el uso de LUMAKRAS debido a EPI/neumonitis en un 0,6% de los pacientes. Monitoree a los pacientes para detectar nuevos síntomas pulmonares que indiquen una EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre), o su empeoramiento si ya estaban presentes. Suspenda inmediatamente el uso de LUMAKRAS en los pacientes con EPI/neumonitis sospechada e interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS si no se identifican otras causas posibles de EPI/neumonitis *[ver Posología y administración (2.3) y Reacciones adversas (6.1)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.
La población de seguridad combinada descrita en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a LUMAKRAS como agente único con la dosis de 960 mg por vía oral una vez al día en 357 pacientes con NSCLC y otros tumores sólidos con mutación del gen *KRAS G12C* inscritos en CodeBreaK 100; un 28% se expuso durante 6 meses o más y un 3% se expuso durante más de un año.

<u>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</u>
La seguridad de LUMAKRAS se evaluó en un subconjunto de pacientes con NSCLC metastásico o localmente avanzado con mutación del gen *KRAS G12C* en CodeBreaK 100 *[ver Estudios clínicos (12)]*. Los pacientes recibieron LUMAKRAS 960 mg por vía oral una vez al día hasta constatar la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (n = 204). Entre los pacientes que recibieron LUMAKRAS, un 39% se expuso durante 6 meses o más y un 3% se expuso durante más de un año.
La mediana de edad de los pacientes que recibieron LUMAKRAS fue de 66 años (rango: de 37 a 86); un 55% era de sexo femenino; un 80% era de raza blanca, un 15% era de raza asiática y un 3% era de raza negra.

Se produjeron reacciones adversas graves en un 50% de los pacientes tratados con LUMAKRAS. Las reacciones adversas graves en ≥ 2% de los pacientes fueron neumonía (8%), hepatotoxicidad (3,4%) y diarrea (2%). Se produjeron reacciones adversas fatales en un 3,4% de los pacientes que recibieron LUMAKRAS debido a insuficiencia respiratoria (0,8%), neumonitis (0,4%), paro cardiorrespiratorio (0,4%), insuficiencia cardíaca (0,4%), úlcera gástrica (0,4%) y neumonía (0,4%).
Se produjo la interrupción permanente del uso de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 9% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron como resultado la interrupción permanente del uso de LUMAKRAS en ≥ 2% de los pacientes incluyeron hepatotoxicidad (4,9%).
Se produjeron interrupciones en la administración de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 34% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración de la dosis en ≥ 2% de los pacientes fueron hepatotoxicidad (11%), diarrea (8%), dolor musculoesquelético (3,9%), náuseas (2,9%) y neumonía (2,5%).
Se produjeron reducciones de la dosis de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 5% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en ≥ 2% de los pacientes incluyeron aumento de la ALT (2,9%) y aumento de la AST (2,5%).
Las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad y tos. Las anomalías más comunes en los resultados de laboratorio (≥ 25%) fueron disminución de linfocitos, disminución de hemoglobina, elevación de aspartato aminotransferasa, elevación de alanina aminotransferasa, disminución de calcio, aumento de fosfatasa alcalina, elevación de proteínas en la orina y disminución de sodio.
En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas más comunes observadas en CodeBreaK 100.

Tabla 3. Reacciones adversas (≥ 10%) de los pacientes con NSCLC con mutación del gen *KRAS G12C* que recibieron LUMAKRAS en CodeBreaK 100*

Reacción adversa	LUMAKRAS N = 204	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	42	5
Náuseas	26	1
Vómitos	17	1,5
Estreñimiento	16	0,5
Dolor abdominal[a]	15	1,0
Trastornos hepatobiliares		
Hepatotoxicidad[b]	25	12
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos[c]	20	1,5
Disnea[d]	16	2,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético[e]	35	8
Artralgia	12	1,0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga[f]	26	2,0
Edema[g]	15	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	13	1,0
Infecciones e infestaciones		
Neumonía[h]	12	7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción[i]	12	0

* Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 5.0.
[a] Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.
[b] Hepatotoxicidad incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis, hepatotoxicidad, prueba de función hepática aumentada y transaminasa elevada.
[c] Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
[d] Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.
[e] Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, dolor de huesos, dolor musculoesquelético de pecho, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor no cardíaco de pecho y dolor en las extremidades.
[f] Fatiga incluye fatiga y astenia.
[g] Edema incluye edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital y edema testicular.
[h] Neumonía incluye neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía estafilocócica.
[i] Erupción incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas en los resultados de laboratorio seleccionados observadas en CodeBreaK 100.

Tabla 4. Anomalías en los resultados de laboratorio seleccionadas (≥ 20%) que empeoraron respecto del valor basal en los pacientes con NSCLC con mutación del gen *KRAS G12C* que recibieron LUMAKRAS en CodeBreaK 100

Anomalías en los resultados de laboratorio	LUMAKRAS N = 204*	
	Grados 1 a 4 (%)	Grados 3 a 4 (%)
Química		
Elevación de aspartato aminotransferasa	39	9
Elevación de alanina aminotransferasa	38	11
Disminución de calcio	35	0
Elevación de fosfatasa alcalina	33	2,5
Elevación de proteínas en la orina	29	3,9
Disminución de sodio	28	1,0
Disminución de albúmina	22	0,5

Anomalías en los resultados de laboratorio	LUMAKRAS N = 204*	
	Grados 1 a 4 (%)	Grados 3 a 4 (%)
Hematología		
Disminución de linfocitos	48	2
Disminución de hemoglobina	43	0,5
Elevación del tiempo de tromboplastina parcial activada	23	1,5

* N = cantidad de pacientes que tenían al menos una evaluación en estudio para el parámetro de interés.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre LUMAKRAS

Agentes reductores de ácidos

La solubilidad de sotorasib depende del pH. La administración simultánea de LUMAKRAS con agentes inhibidores de la secreción ácida gástrica disminuyó las concentraciones de sotorasib *[ver Farmacología clínica (10.3)]*, lo que puede reducir la eficacia de sotorasib. Evite la administración simultánea de LUMAKRAS con inhibidores de la bomba de protones (IBP), antagonistas del receptor H_2 y antiácidos de acción local. Si no se puede evitar la administración simultánea con un agente inhibidor de secreción ácida gástrica, administre LUMAKRAS 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido de acción local *[ver Posología y administración (2.4)]*.

Inductores fuertes del CYP3A4

Sotorasib es un sustrato del CYP3A4. La administración simultánea de LUMAKRAS con un inductor fuerte del CYP3A4 disminuyó las concentraciones de sotorasib *[ver Farmacología clínica (10.3)]*, lo que puede reducir la eficacia de sotorasib. Evite la administración de forma simultánea de LUMAKRAS con inductores fuertes del CYP3A4.

7.2 Efectos de LUMAKRAS sobre otros fármacos

Sustratos del CYP3A4

Sotorasib es un inductor del CYP3A4. La administración simultánea de LUMAKRAS con un sustrato del CYP3A4 disminuyó sus concentraciones plasmáticas *[ver Farmacología clínica (10.3)]*, lo que puede reducir la eficacia del sustrato. Evite la administración de forma simultánea de LUMAKRAS con sustratos sensibles del CYP3A4, para los cuales cambios mínimos en la concentración pueden generar la falla terapéutica del sustrato. Si no se puede evitar la administración simultánea, aumente la posología del sustrato del CYP3A4 sensible de acuerdo con su Información de prescripción.

Sustratos de la glucoproteína-P (P-gp)

Sotorasib es un inhibidor de la P-gp. La administración simultánea de LUMAKRAS con un sustrato de la P-gp aumentó las concentraciones plasmáticas *[ver Farmacología clínica (10.3)]*, lo que puede aumentar las reacciones adversas del sustrato. Evite la administración simultánea de LUMAKRAS con sustratos de la P-gp, para los cuales cambios mínimos en la concentración pueden generar toxicidades graves. Si no se puede evitar la administración simultánea, disminuya la posología del sustrato de la P-gp de acuerdo con su Información de prescripción.

Sustratos de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)

Sotorasib es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). La administración simultánea de LUMAKRAS con un sustrato de la BCRP aumentó sus concentraciones plasmáticas *[ver Farmacología clínica (10.3)]*, lo que puede aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas del sustrato. Cuando se realice la administración simultánea con LUMAKRAS, supervise la aparición de reacciones adversas del sustrato de la BCRP y reduzca la dosis del sustrato de la BCRP según la Información de prescripción.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen datos disponibles sobre el uso de LUMAKRAS en mujeres embarazadas. En estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos, sotorasib oral no provocó efectos adversos en el desarrollo ni embriomortalidad en exposiciones de hasta 4,6 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 960 mg *[ver Datos]*.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, la administración oral una vez al día de sotorasib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio como resultado toxicidad materna en el nivel de dosis de 540 mg/Kg (aproximadamente 4,6 veces la exposición en seres humanos con base en el área bajo la curva [AUC, por sus siglas en inglés] en la dosis clínica de 960 mg). El sotorasib no provocó efectos adversos en el desarrollo y no afectó la sobrevida embriofetal con dosis de hasta 540 mg/Kg.

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, la administración oral una vez al día de sotorasib durante el período de organogénesis dio como resultado pesos corporales fetales más bajos y una reducción de los metacarpos osificados en fetos en el nivel de dosis de 100 mg/Kg (aproximadamente 2,6 veces la exposición en seres humanos con base en el AUC con la dosis clínica de 960 mg), lo que se asoció con toxicidad materna, incluidos una disminución del aumento del peso corporal y del consumo de alimentos durante la fase de dosificación. El sotorasib no provocó efectos adversos en el desarrollo y no afectó la sobrevida embriofetal con dosis de hasta 100 mg/Kg.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de sotorasib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre el lactante, ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes, recomiende a las mujeres que suspendan la lactancia materna durante el tratamiento con LUMAKRAS y durante 1 semana después de la última dosis.

8.3 Uso en Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de LUMAKRAS en pacientes pediátricos.

8.4 Uso geriátrico

De los 357 pacientes con cualquier tipo de tumor que recibieron LUMAKRAS 960 mg por vía oral una vez al día en CodeBreaK 100, un 46% tenía 65 años o más, y un 10% tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

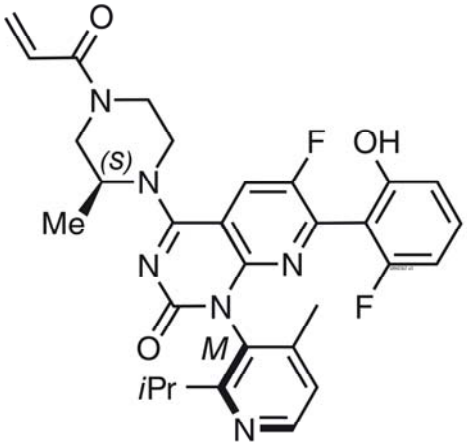
8.5 Deterioro hepático

No se requiere modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) sobre la seguridad de LUMAKRAS. Controle con mayor frecuencia las reacciones adversas de sotorasib en pacientes con insuficiencia hepática, ya que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, incluida hepatotoxicidad.

9 DESCRIPCIÓN

Sotorasib es un inhibidor de la familia RAS GTPasa. La fórmula molecular es $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$ y el peso molecular es de 560,6 g/mol. El nombre químico de sotorasib es
6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-(1M)-1-[4-metil-2-(propan-2-il)piridin-3-il]-4-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.

La estructura química de sotorasib se muestra a continuación:



Sotorasib tiene valores de pKa de 8,06 y 4,56. La solubilidad de sotorasib en los medios acuosos disminuye en el rango de pH de 1,2 a 6,8 desde 1,3 mg/mL hasta 0,03 mg/mL.
LUMAKRAS se suministra como comprimidos recubiertos para uso oral con 120 mg de sotorasib. Los **excipientes** en el comprimido son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. El material de recubrimiento consta de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, **macrogol**, talco y óxido de hierro amarillo.

10 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Mecanismo de acción

El sotorasib es un inhibidor del gen *KRAS* ^{G12C}, una forma oncogénica mutante de la RAS GTPasa KRAS, hallada únicamente en tumores. Sotorasib forma una unión irreversible y covalente con una cisteína particular en gen *KRAS* ^{G12C}, lo que bloquea la proteína en un estado inactivo que impide la señalización descendente sin afectar el KRAS natural. Sotorasib bloquea la señalización de KRAS, inhibe el crecimiento celular y estimula la apoptosis solamente en las líneas celulares tumorales del gen *KRAS G12C*. Sotorasib inhibió el gen *KRAS* ^{G12C} *in vitro* e *in vivo* con una actividad mínima detectable fuera del objetivo. En modelos de xenoinjerto tumoral de ratón, el tratamiento con sotorasib generó regresión tumoral y prolongó la supervivencia; además, se asoció a inmunidad antitumoral en modelos con el gen *KRAS G12C*.

10.2 Farmacodinámica

Se desconocen las relaciones entre exposición y respuesta, y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica de sotorasib.

Electrofisiología cardíaca
En la dosis recomendada aprobada, LUMAKRAS no causa aumentos medios grandes en el intervalo QTc (> 20 ms).

10.3 Farmacocinética

La farmacocinética de sotorasib se ha caracterizado en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos con mutación del gen *KRAS G12C*, incluido el NSCLC. Sotorasib presentó una farmacocinética no lineal y dependiente del tiempo en el rango de 180 mg a 960 mg (0,19 a 1 veces la posología recomendada aprobada) una vez al día con una exposición sistémica similar (es decir, $AUC_{0\text{-}24\,h}$ y $C_{máx.}$) entre las dosis en el estado de equilibrio. La exposición sistémica de sotorasib fue comparable entre los comprimidos recubiertos y los comprimidos recubiertos previamente dispersados en agua y administrados en condiciones de ayuno. Las concentraciones plasmáticas de sotorasib alcanzaron el estado de equilibrio en el plazo de 22 días. No se observó acumulación después de la administración de posologías repetidas de LUMAKRAS, con una proporción de acumulación media de 0,56 (coeficiente de variación (CV): 59%).

Absorción
La mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima de sotorasib es de 1 hora.

Efecto de los alimentos
Cuando se administró a los pacientes 960 mg de LUMAKRAS con una comida alta en grasas y alta en calorías (que contenía aproximadamente 800 a 1000 calorías, en que 150, 250 y de 500 a 600 calorías eran provenientes de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), el $AUC_{0\text{-}24\,h}$ de sotorasib aumentó en un 25%, en comparación con la administración en condiciones de ayuno.

Distribución
El volumen de distribución (V_d) medio de sotorasib en estado estacionario es de 211 L (CV: 135%). *In vitro*, la unión a proteínas plasmáticas de sotorasib es de un 89%.

Eliminación
La vida media de eliminación terminal promedio del sotorasib es de 5 horas (desviación estándar (DE): 2). En una dosis de 960 mg de LUMAKRAS una vez al día, la depuración aparente en estado de equilibrio de sotorasib es de 26,2 L/h (CV: 76%).

Metabolismo
Las vías metabólicas principales de sotorasib son la conjugación no enzimática y el metabolismo oxidativo con CYP3A.

Excreción
Luego de una dosis única de sotorasib radiomarcado, el 74% de la dosis se recuperó en las heces (un 53% sin cambios) y el 6% (un 1% sin cambios) en la orina.

Poblaciones específicas
No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de sotorasib, con base en la edad (de 28 a 86 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática), el peso corporal (de 36,8 a 157,9 Kg), la línea de terapia, la ECOG PS (0, 1), el deterioro renal leve y moderado (eGFR: $\geq$ 30 mL/min/1,73 m^2), o el deterioro hepático leve (AST o ALT < 2,5 × LSN o bilirrubina total < 1,5 × LSN). No se ha estudiado el efecto del deterioro renal grave ni del deterioro hepático moderado a grave sobre la farmacocinética de sotorasib.

Deterioro hepático
El promedio de AUC de sotorasib disminuyó un 25% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y aumentó un 4% en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) en comparación con sujetos con función hepática normal después de una dosis única de 960 mg LUMAKRAS.

Estudios de interacción medicamentosa
Estudios clínicos
Agentes reductores de ácidos: La administración simultánea de dosis repetidas de omeprazol (PPI) con una dosis única de LUMAKRAS disminuyó la $C_{máx.}$ de sotorasib en un 65% y su AUC en un 57% en condiciones posprandiales; además, disminuyó la $C_{máx.}$ de sotorasib en un 57% y su AUC en un 42% en condiciones de ayuno. La administración simultánea de una dosis única de famotidina (antagonista del receptor H_2) administrada 10 horas antes y 2 horas después de una dosis única de LUMAKRAS en condiciones posprandiales disminuyó la $C_{máx.}$ de sotorasib en un 35% y su AUC en un 38%.

Inductores fuertes del CYP3A4: La administración simultánea de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte del CYP3A4) con una dosis única de LUMAKRAS disminuyó la $C_{máx.}$ de sotorasib en un 35% y su AUC en un 51%.

Otros fármacos: No se observaron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de sotorasib luego de la administración simultánea de LUMAKRAS con itraconazol (un inhibidor fuerte del CYP3A4 y de la P-gp combinado) y una dosis única de rifampicina (un inhibidor del OATP1B1/1B3), o metformina (un sustrato de MATE1/MATE2-K).

Sustratos del CYP3A4: La administración simultánea de LUMAKRAS con midazolam (un sustrato sensible del CYP3A4) disminuyó la $C_{máx.}$ de midazolam en un 48% y su AUC en un 53%.

Sustratos de la P-gp: La administración simultánea de LUMAKRAS con digoxina (un sustrato de la P-gp) aumentó la $C_{máx.}$ de digoxina en un 91% y su AUC en un 21%.

Sustratos de MATE1/MATE2-K: No se observaron efectos clínicamente significativos sobre la exposición de metformina (un sustrato de MATE1/MATE2-K) luego de la administración simultánea de LUMAKRAS.

Sustratos de la BCRP: La administración concomitante de LUMAKRAS con rosuvastatina (un sustrato de la BCRP) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de rosuvastatina en un 70% y un 34% respectivamente.

Estudios in vitro
Enzimas del citocromo P450 (CYP): El sotorasib puede inducir el CYP2C8, el CYP2C9 y el CYP2B6. El sotorasib no inhibe el CYP1A2, el CYP2B6, el CYP2C8, el CYP2C9, el CYP2C19 ni el CYP2D6.

11 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

11.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con sotorasib.
Sotorasib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriano *in vitro* (Ames) y no fue genotóxico en los ensayos *in vivo* de micronúcleo y cometa realizados en ratas.
No se realizaron estudios de fertilidad o desarrollo embrionario temprano con sotorasib. No hubo efectos adversos en los órganos reproductores femeninos ni masculinos en los estudios de toxicología general llevados a cabo en perros y ratas.

11.2 Toxicología o farmacología en animales

En ratas, la toxicidad renal, incluidos degeneración tubular/necrosis histológica mínima a importante y aumentos del peso del riñón, del nitrógeno en la orina, de la creatinina y de los marcadores biológicos urinarios de lesión tubular renal, estuvieron presentes en dosis que resultaron en exposiciones aproximadamente ≥ 0,5 veces el AUC en seres humanos en la dosis clínica de 960 mg. Los aumentos en el metabolismo de la vía de β-liasa conjugada de cisteína-S en el riñón de la rata, comparada con los seres humanos, puede hacer que las ratas sean más susceptibles que los seres humanos a la toxicidad renal debido a la formación local de un presunto metabolito que contiene sulfuro.

En el estudio de toxicología de 3 meses realizado en perros, sotorasib indujo hallazgos en el hígado (hipertrofia hepatocelular centrilobular), la glándula pituitaria (hipertrofia de basófilos) y la glándula tiroidea (atrofia celular folicular marcada, agotamiento coloidal moderado a marcado e hipertrofia celular folicular) en exposiciones aproximadamente 0,4 veces la exposición en seres humanos basado en el AUC en la dosis clínica de 960 mg. Estos hallazgos se pueden deber a una respuesta adaptativa a la inducción de enzimas hepatocelulares y a una reducción posterior en los niveles de la hormona tiroidea (es decir, hipotiroidismo secundario). A pesar de que no se midieron los niveles tiroideos en perros, la inducción de la uridinadifosfato glucuroniltransferasa, conocida por estar involucrada en el metabolismo de la hormona tiroidea, se confirmó en el ensayo *in vitro* de hepatocitos realizado en perros.

12 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de LUMAKRAS se demostró en un subconjunto de pacientes inscritos en un ensayo de un solo grupo, abierto y multicéntrico (CodeBreaK 100 [NCT03600883]). Los pacientes elegibles debían tener NSCLC con mutación del gen *KRAS G12C* metastásico o localmente avanzado y con progresión de la enfermedad después de haber recibido un inhibidor de punto de control inmunitario y/o quimioterapia basada en platino, un estado funcional de 0 o 1 en la Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) y, al menos, una lesión medible según la definición de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés, v1.1).

Todos los pacientes debían tener NSCLC con mutación del gen *KRAS G12C* identificado de manera prospectiva en muestras de tejido tumoral mediante la prueba de diagnóstico QIAGEN *therascreen*® KRAS RGQ PCR Kit, realizada en un laboratorio central. De los 126 sujetos inscritos en total, 2 (2%) no eran evaluables para un análisis de eficacia debido a la ausencia de lesiones medibles a nivel radiográfico en el nivel basal. De los 124 pacientes con mutaciones del gen *KRAS G12C* confirmadas en el tejido tumoral, las muestras plasmáticas de 112 pacientes se analizaron de manera retrospectiva mediante la prueba Guardant360® CDx. 78/112 pacientes (70%) tenían una mutación del gen *KRAS G12C* identificada en la muestra plasmática, 31/112 pacientes (28%) no tenían una mutación del gen *KRAS G12C* identificada en la muestra plasmática, y 3/112 (2%) no eran evaluables debido a una falla de la prueba Guardant360® CDx.

Un total de 124 pacientes tenían al menos una lesión medible en el nivel basal, evaluada mediante una Revisión Central Independiente en Estado Ciego (BICR, por sus siglas en inglés), de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, y se trataron con LUMAKRAS 960 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las mediciones de resultados de eficacia más importantes fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DDR), según la evaluación del BICR, de acuerdo con los criterios RECIST v1.1.

Las características demográficas y de la enfermedad basales de la población del estudio eran: mediana de edad de 64 años (rango: 37 a 80) con un 48% ≥ 65 años y un 8% ≥ 75 años; un 50% de sexo femenino; un 82% de raza blanca, un 15% de raza asiática, un 2% de raza negra; un 70% con una ECOG PS de 1; un 96% con la enfermedad en etapa IV; un 99% con histología no escamosa; un 81% era exfumador, un 12% era fumador actual y un 5% nunca había fumado. Todos los pacientes recibieron al menos 1 línea previa de terapia sistémica para el NSCLC metastásico; un 43% recibió solamente 1 línea de terapia previa, un 35% recibió 2 líneas de terapia previas, un 23% recibió 3 líneas de terapia previas; un 91% recibió inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 previa, un 90% recibió quimioterapia basada en platino previa, y un 81% recibió quimioterapia basada en platino e inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. Los lugares de metástasis extratorácica conocidos incluyeron un 48% los huesos, un 21% el cerebro y un 21% el hígado.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de eficacia para los pacientes con NSCLC con mutación del gen *KRAS G12C* que recibieron LUMAKRAS en CodeBreaK 100

Parámetro de eficacia	LUMAKRAS N = 124
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%)[a]	36 (28, 45)
Tasa de respuesta completa, %	2
Tasa de respuesta parcial, %	35
Duración de la respuesta[a]	
Mediana[b], meses (rango)	10,0 (1,3+; 11,1)
Pacientes con una duración ≥ 6 meses[c], %	58%

IC = intervalo de confianza
[a] Evaluada mediante una Revisión Central Independiente en Estado Ciego (BICR)
[b] Estimada mediante el método de Kaplan-Meier
[c] Proporción observada de pacientes con una duración de la respuesta superior al tiempo de referencia

13 PRESENTACIÓN O ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

LUMAKRAS (sotorasib) 120 mg comprimidos consta de comprimidos de color amarillo, con forma oblonga, recubiertos con película y grabados en bajorrelieve con las letras "AMG" en un lado y el número "120" en el otro lado, y se suministra de la siguiente manera:

- Caja con **X** frascos de **X** comprimidos recubiertos con cierre a prueba de niños

Almacenamiento y manipulación

Almacenar a una temperatura no mayor a 30 °C.

14 INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE

Hepatotoxicidad

Recomiende a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su **médico tratante** si presentan signos y síntomas de disfunción hepática *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Recomiende a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su **médico tratante** para informar nuevos síntomas respiratorios, o su empeoramiento si ya estaban presentes *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Lactancia

Recomiende a las mujeres que suspendan la lactancia materna durante el tratamiento con LUMAKRAS y durante 1 semana después de la última dosis *[ver Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Interacciones medicamentosas

Recomiende a los pacientes que informen a su **médico tratante** sobre todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos con receta, los medicamentos de venta libre, las vitaminas, los productos alimenticios y los productos a base de hierbas. Informe a los pacientes que eviten los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas del receptor H_2 mientras toman LUMAKRAS *[ver Interacciones medicamentosas (7.1) y (7.2)]*.
Si no se puede evitar la administración simultánea con un agente reductor de ácidos, informe a los pacientes que tomen LUMAKRAS 4 horas antes o 10 horas después de un antiácido de acción local *[ver Posología y administración (2.4)]*.

Dosis omitida

Si omite una dosis de LUMAKRAS durante más de 6 horas, reanude el tratamiento al día siguiente según lo recetado *[ver Posología y administración (2.2)]*.

Licenciante

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California, 91320 EE. UU.

Elaborado por:
Patheon Inc.
2100 Syntex Court Mississauga, Ontario L5N 7K9 Canadá

Importado por:
Tecnofarma S.A.
Av. Pedro de Valdivia 1215, piso 6, Providencia, Santiago – CP 7500000, Chile

Reg. ISP N° XXX

Fecha de la última revisión: Julio del 2023
Versión 1. – Alineado a EE. UU. hasta USPI v2 (CDSv4)