

**LUMAKRAS**  
**SOTORASIB 120 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**  
Para Uso Oral

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en Canadá

**Fórmula Cualitativa-Cuantitativa**

Cada comprimido recubierto de **LUMAKRAS** contiene:

Sotorasib 120,0 mg; Excipientes: celulosa microcristalina 342,0 mg, lactosa monohidrato 114,0 mg, croscarmelosa de sodio 18,0 mg, estearato de magnesio 6,0 mg, alcohol polivinílico 7,2 mg, dióxido de titanio 4,4 mg, polietilenglicol 3,6 mg, talco 2,7 mg, óxido de hierro amarillo 0,1 mg.

Sotorasib es un inhibidor de la familia RAS GTPasa.

**Acción terapéutica**

Clase farmacológica: Agente antineoplásico - Código ATC: L01XX73

**Indicaciones**

**LUMAKRAS** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRASG12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa.

**Posología y Modo de Administración**

Se deberá seleccionar a los pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado para el tratamiento con **LUMAKRAS** basado en la presencia de la mutación del gen KRASG12C en muestras tumorales o plasmáticas. En caso de no tener la mutación detectable en una muestra plasmática, será recomendable realizar un estudio del tejido tumoral.

**Posología**

La dosis recomendada de **LUMAKRAS** es 960 mg (ocho comprimidos de 120 mg) por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

**Modo de Administración**

**LUMAKRAS** deberá ser administrado a la misma hora cada día, con o sin alimentos. Los comprimidos deberán ser ingeridos enteros, sin masticar, triturar ni dividir. En caso de olvido de una dosis de **LUMAKRAS** durante más de 6 horas, se deberá tomar la próxima dosis al día siguiente según lo recetado. No se deberán tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Si se presentan vómitos después de tomar **LUMAKRAS**, no se debe tomar una dosis adicional. Se deberá administrar la siguiente dosis al día siguiente según lo recetado.

### **Administración a pacientes que tienen dificultad para ingerir sólidos**

Los comprimidos deberán ser dispersados en un recipiente con 120 ml de agua sin gas a temperatura ambiente, sin ser triturados. No se deberán utilizar líquidos de otro tipo para la dispersión del comprimido. El líquido deberá ser revuelto hasta dispersión de los comprimidos en piezas pequeñas (notar que los comprimidos no se disolverán por completo). El líquido resultante deberá ser ingerido inmediatamente o en un plazo de 2 horas. El aspecto de la mezcla puede variar de amarillo pálido a amarillo brillante. El recipiente deberá ser enjuagado con otros 120 ml de agua para luego ser ingerido. En caso de que la mezcla no sea consumida de inmediato, se deberá revolver nuevamente para asegurarse la dispersión.

### **Modificación de la dosis**

Los niveles de reducción de la dosis de **LUMAKRAS** se resumen en la Tabla 1. Las modificaciones de la dosis para reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

Si se presentan reacciones adversas, se permite un máximo de dos reducciones de la dosis. El uso de **LUMAKRAS** deberá ser interrumpido en el caso de que los pacientes sean incapaces de 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**

<b>Nivel de reducción de la dosis</b>	<b>Dosis</b>
Dosis inicial	960 mg (8 comprimidos de 120 mg de sotorasib) una vez al día
Primera reducción de la dosis	480 mg (4 comprimidos de 120 mg de sotorasib) una vez al día
Segunda reducción de la dosis	240 mg (2 comprimidos de 120 mg de sotorasib) una vez al día

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

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad<sup>a</sup></b>	<b>Modificación de la dosis</b>
Hepatotoxicidad	ALT o AST de Grado 2 con síntomas o AST o ALT de Grado 3 a 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspenda el tratamiento hasta una recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 o al valor basal</li><li>• Reanude el uso de <b>LUMAKRAS</b> en el siguiente nivel de dosis más baja.</li></ul>
	AST o ALT $> 3 \times$ ULN con bilirrubina total $> 2 \times$ ULN en ausencia de causas alternativas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpa permanentemente el uso de <b>LUMAKRAS</b></li></ul>

Reacción adversa	Gravedad <sup>a</sup>	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda el uso de <b>LUMAKRAS</b> si se sospecha de EPI / neumonitis.</li> <li>Interrumpa permanentemente el uso de <b>LUMAKRAS</b> si se confirma una EPI / neumonitis.</li> </ul>
Náuseas o vómitos a pesar del tratamiento complementario apropiado (incluida la terapia antiemética)	Grado 3 a 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda el uso de <b>LUMAKRAS</b> hasta una recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 o al valor basal.</li> <li>Reanude el uso de <b>LUMAKRAS</b> en el siguiente nivel de dosis más baja.</li> </ul>
Diarrea a pesar del tratamiento complementario apropiado (incluida la terapia antidiarreica)	Grado 3 a 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda el uso de <b>LUMAKRAS</b> hasta una recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 o al valor basal.</li> <li>Reanude el uso de <b>LUMAKRAS</b> en el siguiente nivel de dosis más baja.</li> </ul>
Otras reacciones adversas	Grado 3 a 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda el uso de <b>LUMAKRAS</b> hasta una recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 o el valor basal</li> <li>Reanude el uso de <b>LUMAKRAS</b> en el siguiente nivel de dosis más baja.</li> </ul>

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de lo normal  
<sup>a</sup> Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés)

### **Administración simultánea de LUMAKRAS con agentes reductores de ácidos**

Se deberá evitar la administración simultánea de inhibidores de bomba de protones (PPI) y antagonistas del receptor H<sub>2</sub> con **LUMAKRAS**. Si no es posible evitar el tratamiento con un agente reductor de ácidos, se deberá administrar LUMAKRAS 4 horas antes o 10 horas después de la administración del antiácido local.

### **Uso en Poblaciones Especiales**

#### **Pacientes Geriátricos**

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

#### **Insuficiencia Hepática**

No se recomienda un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (AST o ALT  $< 2,5 \times$  LSN o bilirrubina total  $< 1,5 \times$  LSN). **LUMAKRAS** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

### **Insuficiencia Renal**

Basado en el análisis farmacocinético de la población, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina  $\geq$  60 ml / min). **LUMAKRAS** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina < 60 ml / min).

### **Uso en Pacientes Pediátricos**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **LUMAKRAS** en pacientes pediátricos menores a 18 años de edad.

### **Contraindicaciones**

Hasta ahora no se ha descrito. Hipersensibilidad al ingrediente activo o a alguno de los componentes de la fórmula.

### **Advertencias y Precauciones**

#### *Hepatotoxicidad*

**LUMAKRAS** puede causar hepatotoxicidad, que puede resultar en una lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis. Entre los 357 pacientes que recibieron **LUMAKRAS** en CodeBreak 100, se produjo hepatotoxicidad en el 1,7 % (todos los grados) y en el 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 hasta la primera aparición del aumento de la ALT/AST fue de 9 semanas (rango: 0,3 a 42). El aumento de la ALT/AST causal de una interrupción o reducción de la dosis, se produjo en un 7 % de los pacientes. El uso de **LUMAKRAS** fue interrumpido en un 2,0% de los pacientes debido a un aumento de la ALT/AST . Adicionalmente a la interrupción o reducción de la dosis, un 5 % de los pacientes recibió corticosteroides para tratar la hepatotoxicidad.

La función hepática (ALT, AST y bilirrubina total) deberá ser controlada cada 3 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento previo al inicio del tratamiento con **LUMAKRAS**. En aquellos pacientes con aumentos de transaminasas y/o bilirrubina, se deberán realizar análisis más frecuentes. Luego se podrá espaciar el control mensualmente en pacientes estables. Se deberá suspender el uso, reducir la dosis o interrumpir permanentemente el uso de **LUMAKRAS** según la gravedad de la reacción adversa.

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

**LUMAKRAS** puede provocar EPI/neumonitis, que puede ser mortal. Entre los 357 pacientes que recibieron **LUMAKRAS** en CodeBreak 100, 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: 2 a 18 semanas). El uso de **LUMAKRAS** fue interrumpido debido a EPI/neumonitis en un 0,6 % de los pacientes. Los pacientes deberán ser controlados para detectar nuevos síntomas pulmonares que indiquen una EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre), o su empeoramiento en caso de preexistencia. El uso de **LUMAKRAS** deberá ser suspendido inmediatamente en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis si no se identifican otras causas posibles.

#### *Contenido de Lactosa y Gluten*

Este medicamento contiene lactosa.  
Este medicamento no contiene gluten.

## **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Efectos de otros fármacos sobre LUMAKRAS**

#### *Agentes reductores de ácidos*

La administración simultánea de **LUMAKRAS** con agentes reductores de ácidos disminuyó las concentraciones de sotorasib, lo que puede reducir la eficacia del sotorasib. Se deberá evitar la administración simultánea de **LUMAKRAS** con inhibidores de bomba de protones (PPI), antagonistas del receptor H<sub>2</sub> y antiácidos de acción local. Si no se puede evitar la administración simultánea con un agente reductor de ácidos, se deberá administrar **LUMAKRAS** 4 horas antes o 10 horas luego de la ingesta de un antiácido de acción local.

#### *Inductores fuertes del CYP3A4*

La administración simultánea de **LUMAKRAS** con un inductor fuerte del CYP3A4 disminuyó las concentraciones de sotorasib, lo que puede reducir la eficacia del sotorasib. Se deberá evitar la administración simultánea de **LUMAKRAS** con inductores fuertes del CYP3A4.

### **Efectos de LUMAKRAS sobre otros fármacos**

#### *Sustratos del CYP3A4*

La administración simultánea de **LUMAKRAS** con un sustrato del CYP3A4 disminuyó sus concentraciones plasmáticas, lo que puede reducir la eficacia del sustrato. Se deberá evitar la administración simultánea de **LUMAKRAS** con sustratos sensibles del CYP3A4, para los que los cambios mínimos en la concentración pueden generar una falla terapéutica del sustrato. En los casos en los que no se pueda evitar la administración simultánea, se deberá aumentar la dosis del sustrato del CYP3A4 sensible de acuerdo con la Información de prescripción.

#### *Sustratos de la glucoproteína-P (P-gp)*

La administración simultánea de **LUMAKRAS** con un sustrato de la P-gp (digoxina) aumentó las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que puede aumentar las reacciones adversas de digoxina. Se deberá evitar la administración simultánea de **LUMAKRAS** con sustratos de la P-gp, para los que los cambios mínimos en la concentración pueden generar toxicidades graves. Los casos en los que no se pueda evitar la administración simultánea, se deberá disminuir la dosis del sustrato de la P-gp de acuerdo con la Información de prescripción.

## **Embarazo y Lactancia**

### **Embarazo**

#### *Resumen de los riesgos*

No existen datos disponibles sobre el uso de **LUMAKRAS** en mujeres embarazadas. En estudios de desarrollo embrionofetal realizados en ratas y conejos, el sotorasib oral no provocó efectos adversos del desarrollo ni embrio-letalidad en exposiciones de hasta 4,6 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 960 mg (consulte la sección Datos).

En la población general de Estados Unidos, el contexto de riesgo estimado de defectos del nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

## *Datos*

### *Datos en animales*

En un estudio de desarrollo embrionario 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 supervivencia embrionaria con dosis de hasta 540 mg/kg.

En un estudio de desarrollo embrionario 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. Sotorasib no provocó efectos adversos en el desarrollo y no afectó la supervivencia embrionaria en dosis de hasta 100 mg/kg.

## **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, se deberá aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con **LUMAKRAS** ni durante 1 semana después de la última dosis.

## **Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Maquinarias**

La influencia de **LUMAKRAS** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **Reacciones adversas**

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

- Hepatotoxicidad.
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacción adversa 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 agrupada 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 CPCNP y otros tumores sólidos con mutación del gen KRASG12C enrolados en CodeBreak 100; un 28 % se expuso durante 6 meses o más y un 3 % se expuso durante más de un año.

### ***Cáncer de pulmón de células no pequeñas***

La seguridad de **LUMAKRAS** se evaluó en un subconjunto de pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRASG12C en CodeBreak 100. Los pacientes recibieron **LUMAKRAS** 960 mg por vía oral una vez por día hasta 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 edad promedio de los pacientes que recibieron **LUMAKRAS** fue de 66 años (rango: 37 a 86); un 55 % eran de sexo femenino; un 80 % eran de raza blanca, un 15 % eran de raza asiática y un 3 % eran de raza negra.

Se produjeron reacciones adversas graves en un 50 % de los pacientes tratados con **LUMAKRAS**. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2$  % de los pacientes fueron neumonía (8 %), hepatotoxicidad (3,4 %) y diarrea (2 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en un 3,4 % de los pacientes que recibieron **LUMAKRAS** debido a disfunción respiratoria (0,8 %), neumonitis (0,4 %), paro cardiorrespiratorio (0,4 %), disfunción cardíaca (0,4 %), úlcera gástrica (0,4 %) y neumonía (0,4 %).

La administración de **LUMAKRAS** se interrumpió de forma permanente en el 9 % de los pacientes debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que dieron como resultado la interrupción permanente del uso de **LUMAKRAS** en  $\geq 2$  % de los pacientes incluyeron hepatotoxicidad (4,9 %).

Se produjeron interrupciones de 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 en  $\geq 2$  % 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  $\geq 2$  % de los pacientes incluyeron aumento de la ALT (2,9 %) y aumento de la AST (2,5 %).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20$  %) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad y fiebre. Las anomalías en los resultados de laboratorio más comunes ( $\geq 25$  %) fueron disminución de los linfocitos, disminución de la hemoglobina, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, disminución del calcio, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de proteínas en la orina y disminución del sodio.

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas más comunes observadas en CodeBreak 100.

**Tabla 3. Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) de los pacientes con CPCNP con mutación del gen KRASG12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100\***

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

\* Clasificación definida según los NCI CTCAE, versión 5.0.

<sup>a</sup> Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.

<sup>b</sup> Hepatotoxicidad incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis, hepatotoxicidad, aumento de los estudios de función hepática y aumento de las transaminasas.

<sup>c</sup> Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

<sup>d</sup> Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>e</sup> 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.

<sup>f</sup> Fatiga incluye fatiga y astenia.

<sup>g</sup> Edema incluye edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital y edema testicular.

<sup>h</sup> Neumonía incluye neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía estafilocócica.

<sup>i</sup> 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. Anormalidades en los resultados de laboratorio seleccionados ( $\geq 20$  %) que empeoraron respecto del valor basal en los pacientes con CPCNP con mutación del gen KRASG12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100**

Anormalidades en los resultados de laboratorio	LUMAKRAS N = 204*	
	Grados 1 a 4 (%)	Grados 3 a 4 (%)
<b>Química</b>		
Aumento de la aspartato aminotransferasa	39	9
Aumento de la alanina aminotransferasa	38	11
Disminución del calcio	35	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	33	2,5
Aumento de proteínas en la orina	29	3,9
Disminución del sodio	28	1,0
Disminución de la albúmina	22	0,5
<b>Hematología</b>		
Disminución de los linfocitos	48	2
Disminución de la hemoglobina	43	0,5
Aumento 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.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en la página web de ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos>

o al teléfono “ANMAT Responde” 0800 333 1234.

### Experiencia en Estudios Clínicos

#### Estudios de interacciones farmacológicas

**Agentes reductores de ácidos:** La administración simultánea de dosis repetidas de omeprazol (PPI) con una dosis única de **LUMAKRAS** disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  del sotorasib en un 65 % y su AUC en un 57 % en condiciones posprandiales; además, disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  del 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  $C_{m\acute{a}x}$  del 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  $C_{m\acute{a}x}$  del sotorasib en un 35 % y su AUC en un 51 %.

*Otros fármacos:* No se observaron efectos clínicamente significativos sobre la exposición al 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  $C_{\text{máx}}$  del 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  $C_{\text{máx}}$  de la digoxina en un 91 % y su AUC en un 21 %.

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

### **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.

*Sistemas transportadores:* Sotorasib puede inhibir la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

### **Estudios Clínicos**

La eficacia de **LUMAKRAS** se demostró en un subconjunto de pacientes enrolados en un ensayo de un solo brazo, abierto y multicéntrico (CodeBreak 100). Los pacientes elegibles debían tener CPCNP con mutación del gen KRASG12C metastásico o localmente avanzado y con progresión de la enfermedad después de haber recibido un inhibidor de "checkpoint" inmunitario y/o quimioterapia basada en platino, una Escala de Estado Funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 o 1, y al menos una lesión medible según la definición de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1).

Todos los pacientes debían tener CPCNP con mutación del gen KRASG12C identificado de manera prospectiva en muestras de tejido tumoral mediante un estudio validado. De un total de 126 sujetos enrolados, 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 KRASG12C confirmadas en el tejido tumoral, las muestras plasmáticas de 112 pacientes se analizaron de manera retrospectiva mediante un estudio validado. Se identificó una mutación del gen KRASG12C en la muestra plasmática de 78 de los 112 pacientes (el 70 %), no se identificó una mutación del gen KRASG12C en la muestra plasmática de 31 de los 112 pacientes (el 28 %), y no pudieron evaluarse las muestras de 3 de los 112 pacientes (el 2 %) debido a una falla del estudio.

Un total de 124 pacientes tenían al menos una lesión medible al inicio, 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 (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés), 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 %  $\geq$  65 años y un 8 %  $\geq$  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 CPCNP 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 sitios 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 CPCNP con mutación del gen KRASG12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100**

Parámetro de eficacia	LUMAKRAS N = 124
<b>Tasa de respuesta objetiva (IC 95 %)ª</b>	36 (28, 45)
Tasa de respuesta completa, %	2
Tasa de respuesta parcial, %	35
<b>Duración de la respuestaª</b>	
Mediana <sup>b</sup> , meses (rango)	10,0 (1,3+, 11,1)
Pacientes con una duración $\geq$ 6 meses <sup>c</sup> , %	58 %

IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> Evaluada mediante una Revisión Central Independiente en Estado Ciego (BICR)

<sup>b</sup> Estimada mediante el método de Kaplan-Meier

<sup>c</sup> Proporción observada de pacientes con una duración de la respuesta más allá del tiempo de referencia

## Propiedades Farmacológicas

### **Mecanismo de Acción**

El sotorasib es un inhibidor del gen KRASG12C, una forma oncogénica mutante de la GTPasa KRAS, hallada únicamente en tumores. Sotorasib forma una unión irreversible y covalente con una única cisteína de KRASG12C, lo que bloquea la proteína en un estado inactivo que impide la señalización corriente abajo sin afectar el KRAS de tipo salvaje. Sotorasib bloqueó la señalización de KRAS, inhibió el crecimiento celular y estimuló la apoptosis solamente en las líneas celulares tumorales con mutación KRASG12C. Sotorasib inhibió a KRASG12C *in vitro* e *in vivo* con una actividad mínima detectable fuera del objetivo. En modelos de xenoinjerto

tumoral de ratón, el tratamiento con sotorasib condujo a regresiones tumorales y a prolongación de la sobrevida; y se asoció a la inmunidad antitumoral en modelos del gen KRASG12C.

### ***Propiedades Farmacodinámicas***

Se desconocen las relaciones entre la exposición-respuesta al sotorasib, así como el curso temporal de la respuesta farmacodinámica.

### ***Electrofisiología Cardíaca***

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

### ***Propiedades Farmacocinéticas***

La farmacocinética del sotorasib se ha caracterizado en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos con mutación del gen KRASG12C, incluido el CPCNP. 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,  $AUC_{0-24h}$  y  $C_{m\acute{a}x.}$ ) entre las dosis en el estado de equilibrio. La exposición sistémica al sotorasib fue comparable entre los comprimidos recubiertos y los comprimidos recubiertos previamente dispersados en agua, administrados en condiciones de ayuno. Las concentraciones plasmáticas de sotorasib alcanzaron el estado de equilibrio en un plazo de 22 días. No se observó acumulación después de la administración repetida 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 los pacientes recibieron 960 mg de **LUMAKRAS** con una comida rica en grasas y en calorías (que contenía aproximadamente 800 a 1000 calorías, con 150, 250 y 500 a 600 calorías provenientes de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), el  $AUC_{0-24h}$  del sotorasib aumentó en un 25 %, comparado con la administración en condiciones de ayuno.

### ***Distribución***

El volumen de distribución (Vd) medio del sotorasib en estado de equilibrio es de 211 litros (CV: 135 %). *In vitro*, la unión del sotorasib a proteínas plasmáticas 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, el clearance aparente en estado de equilibrio del sotorasib es de 26,2 l/h (CV: 76 %).

### ***Metabolismo***

Las vías metabólicas principales del 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 Especiales*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del sotorasib, debido a la edad (28 a 86 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática), el peso corporal (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<sup>2</sup>), o el deterioro hepático leve (AST o ALT  $< 2,5 \times$  ULN o bilirrubina total  $< 1,5 \times$  ULN). No se ha estudiado la farmacocinética de sotorasib en insuficiencia renal severa ni en insuficiencia hepática moderada a severa.

### **Datos Preclínicos Sobre Seguridad**

#### **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 bacteriana (Ames) *in vitro* y no fue genotóxico en los ensayos *in vivo* de cometa y de micronúcleos en rata.

No se realizaron estudios de fertilidad / desarrollo embrionario temprano con sotorasib. No hubo efectos adversos en los órganos reproductores femeninos o masculinos en los estudios de toxicología general llevados a cabo en perros y ratas.

#### **Toxicología y/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  $\geq 0,5$  veces el AUC en seres humanos en la dosis clínica de 960 mg. Los aumentos en el metabolismo de la vía de  $\beta$ -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.

#### **Sobredosificación**

No existe experiencia clínica en relación con la sobredosis con **LUMAKRAS**. En caso de sobredosis, trate al paciente de manera sintomática y establezca medidas de apoyo, según se requiera.

En caso de sobredosis, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777  
Hospital Fernández: (01) 4801-7767.  
Opcionalmente, diríjase a otros centros de intoxicación.

### **Particularidades farmacéuticas**

#### *Incompatibilidades*

No se conocen incompatibilidades.

#### *Precauciones especiales de almacenamiento*

- Mantenga **LUMAKRAS** fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento (VENC) que se indica en el frasco / blíster y en la caja.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento. Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.
- No tire los medicamentos en las aguas servidas ni en la basura de su hogar. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

#### *Naturaleza y contenido del envase*

**LUMAKRAS (Sotorasib) 120 mg Comprimidos Recubiertos** es un comprimido recubierto de color amarillo, con forma oblonga y de liberación inmediata, grabado en bajorrelieve con la leyenda "AMG" en un lado y el número "120" en el otro lado, y se presenta de la siguiente manera:

- Envase con dos (2) frascos de 120 comprimidos recubiertos con cierre a prueba de niños.
- Envase con un frasco de 240 comprimidos recubiertos con cierre a prueba de niños.
- Envase en blíster conteniendo 240 comprimidos recubiertos
- Envase en blíster conteniendo 56 comprimidos recubiertos

Este medicamento debe usarse exclusivamente bajo receta y vigilancia médica, y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

Sólo para envase en frasco: Acondicionamiento alternativo primario y secundario por Amgen Manufacturing Ltd, State Road 31 Km 24.6 Juncos Puerto Rico, 00777 Estados Unidos

Importado y distribuido por: Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L., Domingo de Acassuso 3780/90, (1636) Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 59768

Fecha de la última revisión (Sotorasib-US-PI-v1-Original MA-C-2021-0528): 29 Septiembre 2022 (Disposición N° DI-2022-7882-APN-ANMAT#MS)