

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de sotorasib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 108 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color amarillo, oblongo (7 mm × 16 mm), con «AMG» grabado en una cara y «120» en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LUMYKRAS en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación *KRAS G12C* y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con LUMYKRAS debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Antes de iniciar el tratamiento con LUMYKRAS, se debe confirmar la presencia de una mutación *KRAS G12C* mediante un método validado.

Posología

La dosis recomendada es de 960 mg de sotorasib (ocho comprimidos de 120 mg) una vez al día, a la misma hora cada día.

Duración del tratamiento

Se recomienda el tratamiento con LUMYKRAS hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas o vómitos

Si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora de dosificación programada, el paciente debe tomar la dosis con normalidad. Si han transcurrido más de 6 horas desde la hora de dosificación

programada, el paciente no debe tomar la dosis. El tratamiento se debe continuar el día siguiente conforme se haya prescrito.

Si se producen vómitos tras tomar LUMYKRAS, el paciente no debe tomar una dosis adicional en el mismo día y el tratamiento se debe continuar el día siguiente conforme se haya prescrito.

Ajustes de dosis

La dosificación se debe modificar en función de la toxicidad de LUMYKRAS. Las pautas de reducción de dosis descritas en la sección 4.2 se basan en datos clínicos. Los datos farmacocinéticos (FC) sugieren una exposición similar en dosis inferiores de sotorasib. Los niveles de reducción de dosis se resumen en la tabla 1. Las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas se resumen en la tabla 2 (ver sección 5.2).

En el caso de que se produzcan toxicidades, se permiten un máximo de dos reducciones de dosis. El tratamiento con LUMYKRAS se debe interrumpir si el paciente es incapaz de tolerar la dosis mínima de 240 mg una vez al día.

Tabla 1. Niveles recomendados de reducción de dosis de sotorasib

Nivel de reducción de dosis	Dosis
Dosis inicial	960 mg (ocho comprimidos de 120 mg) una vez al día
Primera reducción de 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 dosis recomendadas para sotorasib

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Hepatotoxicidad	AST o ALT de grado 2 con sintomatología o bien AST o ALT de grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Detener el tratamiento hasta la recuperación a grado ≤ 1 o al grado basal • Tras la recuperación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel de reducción de dosis
	AST o ALT $> 3 \times$ LSN con bilirrubina total $> 2 \times$ LSN, en ausencia de causas alternativas	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir permanentemente el tratamiento
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> • Detener el tratamiento si existe sospecha de EPI/neumonitis • Interrumpir permanentemente el tratamiento si se confirma la EPI/neumonitis
Náuseas, vómitos o diarrea que persisten a pesar del tratamiento de soporte (incluido el tratamiento con antieméticos o antidiarreicos)	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Detener el tratamiento hasta la recuperación a grado ≤ 1 o al grado basal • Tras la recuperación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel de reducción de dosis

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Otros tipos de toxicidad relacionada con el medicamento	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Detener el tratamiento hasta la recuperación a grado ≤ 1 o al grado basal • Tras la recuperación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel de reducción de dosis

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad
^a Clasificación basada en los Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0

Administración concomitante de LUMYKRAS con agentes inhibidores de la secreción ácida

No se recomienda la administración concomitante de LUMYKRAS con inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni con antagonistas del receptor H₂. Si fuera necesario el tratamiento con un agente inhibidor de la secreción ácida, se puede utilizar un antiácido local; LUMYKRAS se deberá tomar, 4 horas antes o 10 horas después de su administración (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Los datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de LUMYKRAS en pacientes de 75 años de edad o mayores no sugieren que sea necesario un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (AST o ALT $< 2,5 \times$ LSN o bilirrubina total $< 1,5 \times$ LSN). No se recomienda la administración de sotorasib en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 60 ml/min). No se ha estudiado LUMYKRAS en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (CrCl < 60 ml/min). En consecuencia, se debe tratar a los pacientes con insuficiencia renal moderada, grave y terminal con precaución (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de LUMYKRAS en la población pediátrica para la indicación de cáncer de pulmón no microcítico no es apropiado.

Forma de administración

LUMYKRAS se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros. No hay datos que respalden la administración de LUMYKRAS si los comprimidos se han masticado, triturado o dividido, pero sí se pueden dispersar en agua (ver a continuación). Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Administración en pacientes con dificultades para tragar alimentos sólidos

Los pacientes deben dispersar los comprimidos, sin triturarlos, en 120 ml de agua sin gas a temperatura ambiente. No se debe utilizar otro líquido. Los pacientes deben remover el agua hasta que los comprimidos se dispersen en fragmentos pequeños (el comprimido no se disolverá por completo) y debe beberse de inmediato. La mezcla tendrá un color de amarillo pálido a brillante. El recipiente se debe enjuagar con otros 120 ml de agua, que deben ser bebidos de inmediato. En el caso de que la mezcla no se beba de inmediato, los pacientes deben removerla de nuevo para asegurarse de que los comprimidos se han dispersado. La dispersión debe ser desechada si no es bebida en un plazo de 2 horas.

Si se requiere la administración a través de una sonda nasogástrica (NG) o una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), siga el proceso anterior para la dispersión inicial y para el enjuague del residuo de los comprimidos de 120 mg. La suspensión dispersada y el enjuague se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda NG o GEP, realizando los lavados de agua adecuados. Administre la dispersión en un plazo de 2 horas tras su preparación, almacenada a temperatura ambiente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hepatotoxicidad

Sotorasib puede producir hepatotoxicidad, lo que podría derivar en lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) y hepatitis. Sotorasib se ha asociado con elevación de transaminasas séricas transitoria (ALT y AST). En los estudios clínicos estas elevaciones mejoraron o se resolvieron con el ajuste de dosis o con la interrupción permanente del tratamiento y no derivaron en ningún caso en insuficiencia hepática ni en desenlace mortal. Entre los pacientes que experimentaron hepatotoxicidad, el 38 % presentaron hepatotoxicidad que derivó en interrupción de la dosis o en reducción de dosis. En total, el 26 % de los pacientes con hepatotoxicidad recibieron corticoides de forma concomitante. Los casos de elevación de las enzimas hepáticas pueden ser asintomáticos. Se debe monitorizar la función hepática (ALT, AST y bilirrubina total) de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con LUMYKRAS, cada 3 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, una vez al mes o según indicación clínica, y con mayor frecuencia en pacientes que desarrollen elevación de transaminasas y/o de bilirrubina. En función de la gravedad de las anomalías analíticas, se deberá detener el tratamiento con LUMYKRAS hasta que se produzca una recuperación a grado ≤ 1 o al grado basal; la dosis se deberá ajustar, o bien se deberá interrumpir permanentemente el tratamiento según se recomiende (ver sección 4.2).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha dado EPI/neumonitis en pacientes tratados con LUMYKRAS con exposición previa a inmunoterapia o radioterapia (ver sección 4.8). Monitorice a los pacientes para controlar la aparición inicial o el empeoramiento de síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Suspenda de inmediato el tratamiento con LUMYKRAS en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis, e interrumpa permanentemente el tratamiento si no se identifican otras causas potenciales de la EPI/neumonitis (ver sección 4.2).

Intolerancia a la lactosa

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

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* indican que sotorasib es metabolizado por el citocromo P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 y CYP3A5, y que es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp). Sotorasib actuó como inductor de CYP3A4, de CYP2B6, de CYP2C8, de CYP2C9 y de CYP2C19 *in vitro*. Sotorasib también es un inhibidor de CYP2C8, de CYP2D6 y de CYP3A *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que sotorasib es

un inhibidor de la P-gp, de los transportadores de aniones orgánicos humanos OAT1/3 y OATP1B1 y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Efectos de otros medicamentos sobre sotorasib

Agentes inhibidores de la secreción ácida

La administración concomitante de sotorasib con un IBP (omeprazol) o un antagonista del receptor H2 (famotidina) produjo un descenso en la concentración de sotorasib.

En condiciones postprandiales (comidas con aporte calórico estándar y cantidad moderada de grasas), la administración concomitante de múltiples dosis de omeprazol con una única dosis de 960 mg de sotorasib redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de sotorasib en un 65 % y el AUC en un 57 %. La administración concomitante de una única dosis de famotidina administrada 10 horas antes y 2 horas después de una única dosis de 960 mg de sotorasib redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de sotorasib en un 35 % y el AUC en un 38 %.

En ayunas, la administración concomitante de múltiples dosis de omeprazol con una única dosis de 960 mg de sotorasib redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de sotorasib en un 57 % y el AUC en un 42 %.

No se recomienda la administración concomitante de IBP ni de antagonistas del receptor H2 con LUMYKRAS dado que se desconoce el efecto de estos sobre la eficacia de sotorasib. Si fuera necesario el tratamiento con un agente inhibidor de la secreción ácida, LUMYKRAS se deberá tomar 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido local (ver sección 4.2).

La administración concomitante de múltiples dosis de itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp) no aumentó la exposición a sotorasib de forma clínicamente significativa. No se recomienda el ajuste de dosis de LUMYKRAS cuando se administra concomitantemente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de sotorasib con múltiples dosis de un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina) redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de sotorasib en un 35 % y el AUC en un 51 %. No se recomienda la administración concomitante de LUMYKRAS con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y hierba de San Juan) dado que pueden reducir la exposición a sotorasib.

Efecto de sotorasib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A4

Sotorasib es un inductor moderado del CYP3A4. La administración concomitante de sotorasib con sustratos del CYP3A4 produjo un descenso de la concentración plasmática de estos, lo que puede reducir su eficacia.

La administración concomitante de sotorasib con midazolam (un sustrato sensible al CYP3A4) redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam en un 48 % y el AUC en un 53 %.

Evite la administración concomitante de LUMYKRAS con sustratos del CYP3A4 con márgenes terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirólimus y tacrólimus. Si no se puede evitar la administración concomitante, ajuste la dosis del sustrato del CYP3A4 de acuerdo con la ficha técnica vigente.

Sustratos de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

Los datos *in vitro* indican que sotorasib puede tener la capacidad de inducir el CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19; se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Se recomienda realizar una monitorización adecuada cuando se administre sotorasib con medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Sustratos del CYP2D6

Los datos *in vitro* indican que sotorasib puede tener la capacidad de inhibir el CYP2D6; se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Se recomienda realizar una monitorización adecuada cuando se administre LUMYKRAS de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 (p. ej., flecainida, propafenona, metoprolol).

Sustratos de la BCRP

LUMYKRAS es un inhibidor débil de la BCRP. La administración concomitante de LUMYKRAS con un sustrato de la BCRP produjo un aumento de las concentraciones en plasma del sustrato de la BCRP, lo que puede incrementar el efecto del sustrato.

La administración concomitante de LUMYKRAS con rosuvastatina (un sustrato de la BCRP) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de rosuvastatina en un 70 % y un 34 % respectivamente.

Cuando LUMYKRAS se administra de forma concomitante con un sustrato de la BCRP, incluidos, entre otros, lapatinib, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina y topotecán, se deben monitorizar las reacciones adversas del sustrato de la BCRP y reducir la dosis del sustrato de la BCRP de acuerdo con su ficha técnica vigente.

Efecto de sotorasib en los sustratos de la P-gp

La administración concomitante de sotorasib con digoxina (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina 1,9 veces y el AUC_{inf} 1,2 veces en comparación con la administración de digoxina sola. No se recomienda la administración concomitante de LUMYKRAS con sustratos de la P-gp con márgenes terapéuticos estrechos. Si no se puede evitar la administración concomitante, ajuste la dosis del sustrato de la P-gp de acuerdo con la ficha técnica vigente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con LUMYKRAS. Las pacientes en edad fértil que reciban LUMYKRAS deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 7 días tras la última dosis de LUMYKRAS. Puede que LUMYKRAS reduzca la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por ello, las mujeres que los utilicen deberán añadir un método de barrera.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de sotorasib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar LUMYKRAS durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe informar a las pacientes sobre los posibles riesgos para el feto si se utiliza LUMYKRAS durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con LUMYKRAS.

Lactancia

Se desconoce si sotorasib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. LUMYKRAS no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay estudios clínicos que evalúen el efecto de sotorasib sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (34 %), náuseas (25 %) y fatiga (21 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes (grado ≥ 3) fueron elevación de ALT (5 %), elevación de AST (4 %) y diarrea (4 %). Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la interrupción permanente del tratamiento fueron elevación de ALT (1 %), elevación de AST (1 %) y lesión hepática inducida por fármacos (1 %). Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en modificación de la dosis fueron elevación de ALT (6 %), diarrea (6 %), elevación de AST (6 %), náuseas (3 %), elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (3 %) y vómitos (2 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con LUMYKRAS. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada clasificación por órganos y sistemas.

La seguridad de LUMYKRAS se evaluó en 359 pacientes con tumores sólidos con mutación *KRAS G12C* que recibieron 960 mg por vía oral una vez al día en monoterapia. La mediana de la duración de la exposición a LUMYKRAS fue de 4,1 meses (rango: de 0,02 a 21).

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Disnea		EPI/neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal ^a		
Trastornos hepatobiliares		Lesión hepática inducida por fármacos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Dolor de espalda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia		

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)
Exploraciones complementarias	Aspartato aminotransferasa elevada Alanina aminotransferasa elevada	Fosfatasa alcalina en sangre elevada Bilirrubina en sangre elevada Gamma glutamiltransferasa elevada	

^a El dolor abdominal engloba el dolor abdominal, el dolor abdominal en la zona superior del abdomen y el dolor abdominal en la zona inferior del abdomen.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Enzimas hepáticas elevadas

En los ensayos clínicos se observó elevación de transaminasas séricas transitoria (ver sección 4.4). La elevación de ALT se produjo en un 14 % de los sujetos y la elevación de AST se produjo en un 16 % de los sujetos, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 8 semanas (rango: de 1 a 42) y 8 semanas (rango: de 0 a 42), respectivamente. La elevación de ALT derivó en la interrupción o la reducción de la dosis en el 6,1 % de los sujetos, y la elevación de AST derivó en la interrupción y/o la reducción de la dosis en el 6,1 % de los sujetos.

EPI/neumonitis

En ensayos clínicos, de los 359 pacientes que recibieron LUMYKRAS, solo un 0,8 % desarrollaron EPI/neumonitis; todos los casos fueron de grado inicial 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de EPI/neumonitis fue de 2 semanas (intervalo: de 2 a 18 semanas). Se interrumpió el tratamiento con LUMYKRAS debido a EPI/neumonitis en el 0,6 % de los pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Edad avanzada

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias globales ni en la seguridad ni en la eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se deben tratar los síntomas del paciente y se deben implementar las medidas de soporte necesarias. No existe un antídoto específico para la sobredosis de LUMYKRAS.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX73

Mecanismo de acción

Sotorasib es un inhibidor selectivo de *KRAS G12C* (homólogo del oncogén vírico de sarcoma de rata Kirsten), que se une de forma covalente e irreversible a la cisteína específica de *KRAS G12C*. La

inactivación de *KRAS G12C* por parte de sotorasib bloquea la transmisión de señales y la supervivencia de las células tumorales, inhibe el crecimiento celular y favorece la apoptosis de manera selectiva en tumores que albergan *KRAS G12C*, un impulsor oncogénico de la tumorigénesis.

Eficacia clínica y seguridad

LUMYKRAS en el tratamiento de pacientes con CPNM con mutación KRAS G12C previamente tratados (CodeBreak 100)

La eficacia de LUMYKRAS se estudió en un ensayo abierto, multicéntrico y de un solo brazo (CodeBreak 100) en el que se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación *KRAS G12C* que habían progresado tras recibir tratamiento previo. Los principales criterios de inclusión fueron progresión con un inhibidor de puntos de control inmunológico y/o quimioterapia basada en platino y tras terapia dirigida en el caso de identificarse mutaciones oncogénicas conductoras accionables; estado funcional (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 o 1; y al menos una lesión medible utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) versión 1.1. Se requirió que todos los pacientes presentaran CPNM con mutación *KRAS G12C* previamente identificado en muestras tumorales mediante un test validado (Qiagen therascreen® *KRAS* RGQ PCR Kit) realizado en un laboratorio central. Se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y metástasis cerebrales activas.

Se incluyó un total de 126 pacientes que fueron tratados con LUMYKRAS 960 mg una vez al día en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; 124 pacientes presentaban inicialmente al menos una lesión medible según RECIST v1.1, evaluado por una revisión central independiente y con enmascaramiento (RCIE), y fueron incluidos en el análisis de resultados de eficacia relacionados con la respuesta. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,5 meses (rango: de 0 a 15); se trataron a un 48 % de pacientes durante ≥ 6 meses y a un 33 % de pacientes durante ≥ 9 meses.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) de acuerdo con RECIST v1.1, según la RCIE. Las variables adicionales de eficacia incluyeron la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE), definida como la proporción de pacientes que alcanzaron la RC, la RP y la enfermedad estable, el tiempo hasta la respuesta (TR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad en la población del estudio fueron los siguientes: mediana de edad de 64 años (rango: de 37 a 80); 50 % mujeres; 82 % de raza blanca, 15 % de raza asiática, 2 % de raza negra; 70 % con EF ECOG 1; 96 % con enfermedad en estadio IV; 99 % con histología no escamosa; 81 % de ex fumadores, 12 % de fumadores activos y 5 % de no fumadores.

Todos los pacientes habían recibido al menos 1 línea de tratamiento sistémico previo para el CPNM metastásico; el 43 % habían recibido solo 1 línea de tratamiento previo, el 35 % habían recibido 2 líneas de tratamiento previo, el 22 % habían recibido 3 líneas de tratamiento previo, el 91 % habían recibido inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 previa, el 90 % habían recibido quimioterapia basada en platino y el 81 % habían recibido tanto quimioterapia basada en platino como tratamiento anti PD-1/PD-L1. La localización de las metástasis extratorácicas halladas fueron: 48 % hueso, 21 % cerebro y 21 % hígado.

Los resultados de eficacia se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia del CodeBreaK 100 en pacientes con CPNM con mutación *KRAS G12C*

Parámetros de eficacia	LUMYKRAS N = 124
TRO, % (IC del 95 %) ^{a,c}	37,1 (28,6; 46,2)
Respuesta completa (RC), %	2,4
Respuesta parcial (RP), %	34,7
DR ^{a,d}	
Número de pacientes que responden	46
Mediana ^b , meses (intervalo)	11,1 (6,9; 15,0)
Censurado, %	39,0
Pacientes con una duración de ≥ 6 meses, %	63,0

IC = intervalo de confianza; DR = duración de la respuesta; TRO = tasa de respuesta objetiva

^a Resultado de eficacia relacionado con la respuesta

^b Estimada con el método de Kaplan-Meier

^c Basado en la fecha de corte de los datos de 1 de diciembre de 2020

^d Basado en la fecha de corte de los datos de 20 de junio de 2021

Población pediátrica

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

Autorización de comercialización condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No se ha investigado la biodisponibilidad de sotorasib en humanos. Tras la administración de una única dosis por vía oral, sotorasib se absorbió con un tiempo medio hasta la concentración máxima de 1 hora.

Efecto de los alimentos

Tras la administración de sotorasib con una comida altamente calórica y con gran cantidad de grasas, no se observó ningún efecto en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentó un 38 % en comparación con la administración en ayunas. Sotorasib se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

La media geométrica del volumen de distribución aparente tras 960 mg por vía oral una vez al día durante 8 días consecutivos fue de 211 l (determinada utilizando un análisis no compartimental). *In vitro*, la unión de sotorasib a proteínas plasmáticas fue del 89 % y sotorasib se unió preferentemente a la glucoproteína ácida alfa-1 *in vitro*.

Biotransformación

Las principales vías metabólicas de sotorasib fueron la conjugación no enzimática y el metabolismo oxidativo. Los datos *in vitro* indican que sotorasib es metabolizado por el citocromo P450C8, CYP3A4 y CYP3A5, y que es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp). Tras la administración de una dosis radioactiva de 720 mg de sotorasib por vía oral, los principales metabolitos circulantes fueron un aducto de la cisteína (formado por hidrólisis de un aducto del glutatión) y un metabolito oxidativo resultante de la escisión mediada por el CYP3A de la fracción de acrilamida de la piperazina. Ninguno de estos metabolitos resultó farmacológicamente activo.

Eliminación

La media geométrica del aclaramiento aparente tras 960 mg por vía oral una vez al día durante 8 días consecutivos fue de 26,2 l/hora (determinada utilizando un análisis no compartimental). La semivida media es de 5 horas. El estado estacionario se alcanzó en un plazo de 22 días y se mantuvo estable. Sotorasib se elimina principalmente a través de las heces, con aproximadamente un 74 % de la dosis recuperada en heces y un 6 % (1 % inalterado) de la dosis recuperado en orina.

Linealidad/No linealidad

Sotorasib presentó una farmacocinética no lineal en un rango de dosis únicas y múltiples de administración oral estudiadas entre 180 y 960 mg una vez al día, ya que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-24\text{ h}}$ fueron inferiores a la dosis proporcional. Los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-24\text{ horas}}$ tras múltiples dosis fueron similares para todas las pautas posológicas desde 180 mg una vez al día hasta 960 mg una vez al día. La exposición a sotorasib disminuye a lo largo del tiempo tras la pauta posológica de 960 mg una vez al día hasta que se alcanza el estado estacionario. En los ensayos clínicos fase I y fase II se alcanzó el estado estacionario de las concentraciones en plasma en todas las dosis de sotorasib en aproximadamente 3 semanas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Los resultados iniciales de un análisis farmacocinético de la población no sugieren diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de sotorasib en función de la edad, sexo, raza o etnia, peso corporal, línea de tratamiento, EF ECOG, albúmina sérica, insuficiencia renal leve ($CrCl \geq 60$ ml/min), insuficiencia hepática leve (AST o $ALT < 2,5 \times LSN$ o bilirrubina total $< 1,5 \times LSN$). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal o hepática de moderada a grave sobre la farmacocinética de sotorasib.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

Sotorasib no resultó mutagénico en un ensayo bacteriano de mutagenicidad (Ames). Tampoco resultó genotóxico en los ensayos *in vivo* de micronúcleo y en los ensayos Comet realizados en ratas.

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con sotorasib.

Toxicidad para la reproducción

Sotorasib por vía oral no resultó teratogénico en los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos.

En ratas, no se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal hasta la dosis más alta analizada (3,9 veces superior a la exposición de la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] de 960 mg basada en el área bajo la curva [AUC]).

En conejos, únicamente con el nivel de dosis más alto analizado (2,2 veces superior a la exposición de la DMRH de 960 mg basada en el AUC) se observó disminución del peso corporal del feto y reducción del número de metacarpos osificados, hecho que se asoció con efectos en la madre, como disminución en la ganancia de peso e ingesta de alimentos reducida durante la fase de dosificación. La osificación disminuida, como evidencia del retraso en el crecimiento asociado a un peso corporal fetal reducido, se interpretó como un efecto no específico en presencia de una toxicidad materna significativa.

Deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad/desarrollo embrionario temprano con sotorasib. En los estudios toxicológicos generales realizados en perros y ratas no se observaron efectos adversos sobre los órganos genitales masculinos ni femeninos.

Otros datos de seguridad no clínicos

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

- Toxicidad renal observada en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que sotorasib tiene potencial de ser muy persistente en el entorno (ver sección 6.6). No tiene potencial de bioacumulación ni de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa, microcristalina (E460(i))
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe dispersar en líquidos distintos de los mencionados en la sección 4.2. También se deberían excluir las bebidas ácidas (p. ej., zumo de frutas).

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio en la parte trasera que contienen 8 comprimidos recubiertos con película. Tamaños de envase de 240 comprimidos recubiertos con película (1 caja con 30 blísteres) y envase múltiple con 720 (3 × 240) comprimidos recubiertos con película.

Frasco de HDPE con tapa de polipropileno con seguro para niños y revestimiento con sellado de inducción de aluminio que contiene 120 comprimidos recubiertos con película. Tamaño de envase de 240 comprimidos recubiertos con película (1 caja con 2 frascos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medioambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

8. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1603/001
EU/1/21/1603/002
EU/1/21/1603/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 6/enero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

Amgen NV,
Telecomlaan 5-7,
1831 Diegem,
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la eficacia y seguridad de sotorasib en el tratamiento de pacientes con CPNM con mutación <i>KRAS G12C</i> , el TAC deberá presentar el informe final de resultados del análisis primario del estudio fase III CodeBreaK 200 (estudio 20190009), que compara sotorasib con docetaxel en el tratamiento del CPNM con mutación <i>KRAS G12C</i> previamente tratado. El informe final de resultados del estudio clínico se debe presentar antes del:	31 de marzo de 2023

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE BLÍSTERES (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos recubiertos con película
sotorasib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

240 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
No masticar, triturar ni dividir el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1603/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

LUMYKRAS

17. IDENTIFICACIÓN ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL BLÍSTER DEL ENVASE MÚLTIPLE (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos recubiertos con película
sotorasib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 720 (3 envases de 240) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar, triturar ni dividir el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1603/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

LUMYKRAS

17. IDENTIFICACIÓN ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERIOR DEL BLÍSTER DEL ENVASE MÚLTIPLE (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos recubiertos con película
sotorasib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

240 comprimidos recubiertos con película. Los componentes de un envase múltiple no pueden venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar, triturar ni dividir el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1603/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

LUMYKRAS

17. IDENTIFICACIÓN ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimido
sotorasib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos recubiertos con película
sotorasib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
240 (2 frascos de 120) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
No masticar, triturar ni dividir el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1603/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

LUMYKRAS

17. IDENTIFICACIÓN ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC.
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos recubiertos con película
sotorasib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
120 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
No masticar, triturar ni dividir el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1603/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICACIÓN ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

LUMYKRAS 120 mg comprimidos recubiertos con película sotorasib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es LUMYKRAS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LUMYKRAS
3. Cómo tomar LUMYKRAS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LUMYKRAS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LUMYKRAS y para qué se utiliza

LUMYKRAS contiene el principio activo sotorasib y pertenece a un grupo de medicamentos denominados agentes antineoplásicos (medicamentos para el cáncer).

LUMYKRAS se utiliza para tratar a pacientes adultos con un tipo de cáncer de pulmón denominado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadios avanzados y que se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

LUMYKRAS se utiliza cuando los tratamientos anteriores no han resultado eficaces en detener el crecimiento del cáncer y si las células cancerosas presentan una modificación genética que les permite producir una forma anómala de proteína llamada *KRAS G12C*. Su médico estudiará previamente si su tipo de células cancerosas tienen esta modificación para asegurarse de que LUMYKRAS es adecuado para usted.

¿Cómo funciona LUMYKRAS?

La proteína anómala *KRAS G12C* contribuye al crecimiento incontrolado de las células cancerosas. LUMYKRAS se une a la proteína y detiene su funcionamiento. Esto puede ralentizar o detener el crecimiento del cáncer.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona LUMYKRAS o sobre por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LUMYKRAS

No tome LUMYKRAS

- si es alérgico a sotorasib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar LUMYKRAS.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si tiene antecedentes de problemas en el hígado. Su médico puede llevar a cabo análisis de sangre para comprobar cómo le funciona el hígado, y podría decidir reducir la dosis de LUMYKRAS o interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico si alguna vez ha sufrido otros problemas en el pulmón. Algunas complicaciones pulmonares pueden empeorar durante el tratamiento con LUMYKRAS, ya que este puede hacer que los pulmones se inflamen durante el tratamiento. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su médico de inmediato si presenta algún síntoma nuevo o si algún síntoma empeora, incluyendo dificultad para respirar, falta de aliento, tos con o sin mucosidad o fiebre.

Niños y adolescentes

LUMYKRAS no se ha estudiado en niños ni en adolescentes. No se recomienda el tratamiento con LUMYKRAS en menores de 18 años.

Otros medicamentos y LUMYKRAS

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los que se venden sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Esto se debe a que LUMYKRAS puede afectar al modo en que actúan determinados medicamentos, y viceversa.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de LUMYKRAS:

- Medicamentos para reducir la acidez de estómago y tratar las úlceras estomacales, la indigestión y el ardor de estómago (ver sección 3), como los siguientes:
 - dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol sódico o rabeprazol (medicamentos denominados «inhibidores de la bomba de protones»)
 - ranitidina, famotidina, cimetidina (medicamentos denominados «antagonistas del receptor H₂»)
- Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis)
- Medicamentos para tratar la epilepsia denominados fenitoína, fenobarbital o carbamazepina (también utilizados para tratar la neuralgia)
- Hierba de San Juan (hierba medicinal utilizada para tratar la depresión)
- Enzalutamida (utilizada para tratar el cáncer de próstata)

LUMYKRAS puede reducir la eficacia de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para tratar el dolor agudo, como el alfentanilo o el fentanilo
- Medicamentos utilizados en los trasplantes de órganos para evitar el rechazo de órganos, como la ciclosporina, el sirólimus, el everólimus o el tacrólimus
- Medicamentos utilizados para reducir los niveles de colesterol, como la simvastatina, la atorvastatina o la lovastatina
- Midazolam (utilizado para tratar crisis agudas o como sedante antes o durante la cirugía o procedimientos médicos)

- Medicamentos utilizados para tratar problemas del ritmo cardiaco, como la dronedarona o la amiodarona
- Medicamentos denominados anticoagulantes que evitan la coagulación de la sangre, como el rivaroxabán o el apixabán

LUMYKRAS puede aumentar el riesgo de sufrir efectos secundarios con los siguientes medicamentos:

- Medicamentos utilizados para tratar ciertos cánceres o enfermedades inflamatorias, como metotrexato, mitoxantrona, topotecán o lapatinib
- Medicamentos utilizados para tratar la insuficiencia cardiaca, como digoxina
- Medicamentos utilizados para reducir el colesterol, como rosuvastatina

Anticoncepción

Si toma LUMYKRAS mientras está tomando anticonceptivos orales, puede que los anticonceptivos orales no sean efectivos. Además, debe utilizar otro método fiable de anticoncepción, como un método de barrera (p. ej., preservativo), para no quedarse embarazada mientras tome este medicamento. Hable con su médico sobre los métodos apropiados de anticoncepción para usted y su pareja.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento, ya que se desconocen los efectos de LUMYKRAS en mujeres embarazadas y podría perjudicar al bebé. Si es una mujer fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento con este medicamento ni en los 7 días posteriores a la última dosis. Esto se debe a que se desconoce si los componentes de LUMYKRAS pasan a la leche materna y podrían perjudicar al bebé.

Conducción y uso de máquinas

LUMYKRAS no tiene una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

LUMYKRAS contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

LUMYKRAS contiene sodio

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

3. Cómo tomar LUMYKRAS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

No modifique la dosis de LUMYKRAS ni deje de tomarlo a menos que su médico o farmacéutico se lo indiquen. Su médico o farmacéutico pueden reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en función de cómo lo tolere.

- La dosis recomendada es de ocho comprimidos (960 mg) una vez al día. Debe tomar su dosis diaria de LUMYKRAS por vía oral una vez al día, siempre a la misma hora.
- LUMYKRAS se puede tomar con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos enteros. Puede dispersar los comprimidos en agua, pero no los mastique, triture ni divida.
- Si no puede tragar los comprimidos de LUMYKRAS enteros:
 - Introduzca la dosis diaria de LUMYKRAS en medio vaso (como mínimo 120 ml) de agua corriente y a temperatura ambiente sin triturar los comprimidos. No use ningún otro líquido, incluidas las bebidas ácidas (p. ej., zumo de frutas).
 - Remueva con cuidado hasta que los comprimidos se separen en trozos pequeños (no se disolverán por completo). La mezcla tendrá un color entre amarillo pálido y brillante.
 - Bébase la mezcla inmediatamente.
 - Enjuague el vaso llenándolo de agua de nuevo hasta la mitad y bébaselo inmediatamente para asegurarse de tomar la dosis completa de LUMYKRAS.
 - Si no se bebe toda la mezcla inmediatamente, vuelva a removerla antes de terminar de bebérsela. Beba toda la mezcla antes de que transcurran dos horas desde su preparación.
- Si es necesario, su médico puede recomendar que se le administre LUMYKRAS a través de una sonda de alimentación.

Si necesita tomar algún medicamento para reducir la acidez de estómago, no se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones ni de antagonistas del receptor H₂ (ver sección 2). Puede tomar un antiácido local y deberá tomar LUMYKRAS 4 horas antes o 10 horas después de tomar dicho medicamento (ver sección 2).

Si toma más LUMYKRAS del que debe

Si toma más comprimidos de los recomendados, póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Si vomita después de tomar LUMYKRAS

Si vomita después de tomar una dosis de LUMYKRAS, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si olvidó tomar LUMYKRAS

Si ha olvidado tomar una dosis de LUMYKRAS a la hora habitual y han transcurrido menos de 6 horas, tome la dosis normalmente. Si han transcurrido más de 6 horas desde la hora habitual de la dosis, no se la tome. Tome la siguiente dosis a la hora habitual del día siguiente.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los posibles efectos adversos muy frecuentes y graves de LUMYKRAS son el aumento de los niveles en sangre de determinadas enzimas hepáticas (AST/ALT), lo cual es un signo de problemas en el hígado. Quizá su médico le realice análisis de sangre para comprobar si el hígado funciona de manera correcta, y podría decidir reducir la dosis de LUMYKRAS o interrumpir el tratamiento (ver sección 2).

Otros posibles efectos adversos de LUMYKRAS pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea
- Sentirse mareado (náuseas)
- Cansancio
- Vómitos
- Estreñimiento
- Dolor de estómago
- Fiebre
- Dolor en las articulaciones
- Dolor de espalda
- Falta de aliento
- Tos
- Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia), que puede provocar fatiga
- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Niveles elevados de algunas enzimas, incluidas enzimas en sangre, observados en análisis (niveles altos de fosfatasa alcalina, bilirrubina y gamma glutamiltransferasa)
- Daño hepático

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación de los pulmones llamada «enfermedad pulmonar intersticial»

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de LUMYKRAS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de LUMYKRAS

- El principio activo es sotorasib. Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de sotorasib.

- Los demás componentes son:
 - Celulosa, microcristalina (E460(i))
 - Lactosa monohidrato
 - Croscarmelosa sódica (E468)
 - Estearato de magnesio (E470b)
- Los comprimidos están recubiertos con:
 - Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 4000 (E1521), talco (E553b) y óxido de hierro amarillo (E172)

Ver «LUMYKRAS contiene lactosa» y «LUMYKRAS contiene sodio» en la sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

LUMYKRAS se presenta como un comprimido recubierto con película de color amarillo, oblongo y con «AMG» grabado en una cara y «120» en la otra cara.

- LUMYKRAS se suministra en blísteres que contienen 8 comprimidos recubiertos con película en tamaños de envase de 240 comprimidos recubiertos con película (1 caja con 30 blísteres) y en envase múltiple con 720 (3 x 240) comprimidos recubiertos con película.
- LUMYKRAS se suministra en frascos que contienen 120 comprimidos recubiertos con película en tamaños de envase de 240 comprimidos recubiertos con película (1 caja con 2 frascos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Amgen NV,
Telecomlaan 5-7,
1831 Diegem,
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.