

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar EXKIVITY® de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción para EXKIVITY.

EXKIVITY™ (mobocertinib) cápsulas, para uso por vía oral  
Aprobación inicial en EE. UU.: 2021

### ADVERTENCIA: PROLONGACIÓN de QTc Y TORSADES DE POINTES

Consulte la información de prescripción completa para ver la advertencia completa en la caja.

- EXKIVITY puede causar prolongación del intervalo QT corregido (QTc) del ritmo cardíaco potencialmente mortal, incluidos Torsades de Pointes, que puede ser mortal, y requiere monitoreo del QTc y los electrolitos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Aumentar la frecuencia del monitoreo en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (5.1).
- Evitar el uso de fármacos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QTc y el uso de inhibidores potentes o moderados del CYP3A con EXKIVITY, que pueden prolongar aún más el QTc (5.1, 7.1, 7.3).
- Suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar EXKIVITY permanentemente en función de la gravedad de la prolongación del intervalo QTc (2.3).

### INDICACIONES Y USO

EXKIVITY es un inhibidor de la cinasa indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), detectado mediante una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino.

Esta indicación está aprobada de forma acelerada en función de la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en el (los) ensayo(s) confirmatorios. (1, 2.1)

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- **Dosis recomendada:** 160 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. (2.2)

### FORMAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

Cápsulas: 40 mg. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE\*

### ADVERTENCIA: PROLONGACIÓN de QTc Y TORSADES DE POINTES

#### 1 INDICACIONES Y USO

#### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas
- 2.4 Modificaciones de la dosificación para inhibidores moderados del CYP3A

#### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Prolongación de QTc y Torsades de Pointes
- 5.2 Neumopatía intersticial (ILD)/neumonitis
- 5.3 Toxicidad cardíaca
- 5.4 Diarrea
- 5.5 Toxicidad embriofetal

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Neumopatía intersticial (ILD)/neumonitis:** monitorear a los pacientes por si presentan síntomas pulmonares nuevos o que empeoran indicativos de ILD/neumonitis. Suspender inmediatamente EXKIVITY en pacientes con sospecha de ILD/neumonitis y discontinuar EXKIVITY permanentemente si se confirma la existencia de ILD/neumonitis. (2.3, 5.2)
- **Toxicidad cardíaca:** monitorear la función cardíaca, incluida la fracción de eyección ventricular izquierda, al inicio y durante el tratamiento. Suspender temporalmente, reanudar a una dosis reducida o discontinuar permanentemente en función de la gravedad. (2.3, 5.3)
- **Diarrea:** La diarrea prolongada puede provocar deshidratación o desequilibrio electrolítico, con o sin insuficiencia renal. Monitorear los electrolitos y aconsejar a los pacientes que inicien un agente antidiarreico en el primer episodio de diarrea y que aumenten la ingesta de líquidos y electrolitos. Suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar EXKIVITY permanentemente según la gravedad. (2.3, 5.4)
- **Toxicidad embriofetal:** Puede causar daño fetal. Informar a las mujeres con capacidad de concebir sobre el riesgo potencial para el feto y utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz. (5.5, 8.1, 8.3)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) son diarrea, erupción cutánea, náuseas, estomatitis, vómitos, disminución del apetito, paroniquia, fatiga, sequedad de la piel y dolor musculoesquelético. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ( $\geq 2$  %) fueron disminución de linfocitos, aumento de amilasa, aumento de lipasa, disminución de potasio, disminución de hemoglobina, aumento de creatinina y disminución de magnesio. (6)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Takeda Pharmaceuticals America, Inc. al 1-844-217-6468 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- **Inhibidores de CYP3A:** Evitar el uso concomitante de EXKIVITY con inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Si el uso concomitante de un inhibidor moderado del CYP3A es inevitable, reducir la dosis de EXKIVITY. (2.4, 7.1)
- **Inductores de CYP3A:** Evitar el uso concomitante de EXKIVITY con inductores potentes o moderados del CYP3A. (7.1)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

**Lactancia:** Aconseje no amamantar. (8.2)

Véase 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y el etiquetado del paciente aprobado por la FDA.

Fecha de revisión: 9/2021

## 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efecto de otros fármacos sobre EXKIVITY
- 7.2 Efecto de EXKIVITY sobre otros fármacos
- 7.3 Fármacos que prolongan el intervalo QTc

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro renal
- 8.7 Deterioro hepático

## 11 DESCRIPCIÓN

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y  
MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

---

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### ADVERTENCIA: PROLONGACIÓN de QTc Y TORSADES DE POINTES

- EXKIVITY puede causar prolongación del intervalo QT corregido (QTc) potencialmente mortal, incluidos Torsades de Pointes, que puede ser mortal, y requiere monitoreo del QTc y los electrolitos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Aumentar la frecuencia del monitoreo en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- Evitar el uso de fármacos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QTc y el uso de inhibidores potentes o moderados del CYP3A con EXKIVITY, lo que puede prolongar aún más el QTc [ver Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones medicamentosas (7.1, 7.3)].
- Suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar EXKIVITY permanentemente en función de la gravedad de la prolongación del QTc [ver Dosificación y administración (2.3)].

## 1 INDICACIONES Y USO

EXKIVITY está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), detectado mediante una prueba aprobada por la FDA [ver Dosificación y administración (2.1)], con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino.

Esta indicación está aprobada de forma acelerada en función de la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta [ver Estudios clínicos (14)]. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en el (los) ensayo(s) confirmatorios.

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Selección de pacientes

Pacientes seleccionados con CPNM metastásico para el tratamiento con EXKIVITY en función de la presencia de mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR [ver Estudios clínicos (14)]. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA está disponible en:

<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

### 2.2 Dosificación recomendada

La dosificación recomendada de EXKIVITY es de 160 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tome EXKIVITY con o sin alimentos [ver Farmacología clínica 12.3], a la misma hora cada día. Trague las cápsulas de EXKIVITY enteras. No abra, mastique ni disuelva el contenido de las cápsulas.

Si se omite una dosis durante más de 6 horas, sátese la dosis y tome la siguiente dosis al día siguiente a la hora programada habitual.

Si vomita una dosis, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis tal y como se la han prescrito al día siguiente.

## 2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Los niveles de reducción de la dosis de EXKIVITY a causa de reacciones adversas se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Reducciones recomendadas de la dosis de EXKIVITY**

Reducciones de la dosis	Nivel de dosis
Primera reducción de la dosis	120 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	80 mg una vez al día

Las modificaciones recomendadas de la dosificación de EXKIVITY para el tratamiento de las reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

**Tabla 2: Modificaciones recomendadas de la dosificación en caso de reacciones adversas por EXKIVITY**

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosificación de EXKIVITY
Prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes [ver Advertencias y Precauciones (5.1)]	Grado 2 (Intervalo QTc 481-500 ms)	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender EXKIVITY hasta grado <math>\leq 1</math> o valor inicial.</li> <li>Tras la recuperación, reanudar la EXKIVITY con la misma dosis.</li> </ul> <u>Recurrencia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender EXKIVITY hasta grado <math>\leq 1</math> o valor inicial.</li> <li>Tras la recuperación, reanudar EXKIVITY a la siguiente dosis más baja o discontinuar EXKIVITY permanentemente.</li> </ul>
	Grado 3 (Intervalo QTc $\geq 501$ ms o aumento del intervalo QTc de $>60$ ms con respecto al inicio)	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender EXKIVITY hasta grado <math>\leq 1</math> o valor inicial.</li> <li>Tras la recuperación, reanudar EXKIVITY a la siguiente dosis más baja o discontinuar EXKIVITY permanentemente.</li> </ul> <u>Recurrencia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Discontinuar EXKIVITY permanentemente.</li> </ul>
	Grado 4 (Torsades de Pointes; taquicardia ventricular polimórfica; signos/síntomas de arritmia seria)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discontinuar EXKIVITY permanentemente.</li> </ul>
Neumopatía intersticial (ILD)/neumonitis	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender EXKIVITY si se sospecha ILD/neumonitis.</li> </ul>

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosificación de EXKIVITY
<i>[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar EXKIVITY permanentemente si se confirma Neumopatía intersticial (Interstitial Lung Disease, ILD)/neumonitis.</li> </ul>
Disminución de la fracción de eyección o Insuficiencia cardíaca <i>[ver Advertencias y Precauciones (5.3)]</i>	Fracción de eyección reducida de grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender EXKIVITY hasta grado <math>\leq 1</math> o valor inicial.</li> <li>• Si se recuperó al valor inicial en el plazo de 2 semanas, reanudar EXKIVITY a la misma dosis o a la siguiente dosis más baja.</li> <li>• Si no se recupera hasta el valor inicial en el plazo de 2 semanas, discontinuar EXKIVITY permanentemente.</li> </ul>
	Insuficiencia cardíaca de grado $\geq 2$ o Fracción de eyección reducida de grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar EXKIVITY permanentemente.</li> </ul>
Diarrea <i>[ver Advertencias y Precauciones (5.4)]</i>	Grado 2 intolerable o recurrente o Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender EXKIVITY hasta grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar EXKIVITY a la misma dosis o a la siguiente dosis más baja.</li> </ul>
	Grado 4	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender EXKIVITY hasta grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar EXKIVITY a la siguiente dosis más baja.</li> </ul> <u>Recurrencia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar EXKIVITY permanentemente.</li> </ul>
Otras reacciones adversas <i>[ver Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 2 intolerable o recurrente o Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender EXKIVITY hasta grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar EXKIVITY a la misma dosis o a la siguiente dosis más baja.</li> </ul>

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosificación de EXKIVITY
	Grado 4	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender EXKIVITY hasta grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar EXKIVITY a la siguiente dosis más baja si la recuperación se produce en un plazo de 2 semanas.</li> <li>• Discontinuar EXKIVITY permanentemente si la recuperación no se produce en el plazo de 2 semanas.</li> </ul> <u>Recurrencia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar EXKIVITY permanentemente.</li> </ul>

ULN = límite superior de lo normal

\* Clasificado según los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos, Versión 5.0

## 2.4 Modificaciones de la dosis para inhibidores moderados del CYP3A

Evitar el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A con EXKIVITY. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor moderado del CYP3A, reducir la dosis de EXKIVITY aproximadamente en un 50 % (es decir, de 160 a 80 mg, de 120 a 40 mg o de 80 a 40 mg) y monitorear el intervalo QTc con más frecuencia. Después de interrumpir el inhibidor moderado de CYP3A durante 3 a 5 semividas de eliminación, reanudar EXKIVITY a la dosis tomada antes de iniciar el inhibidor moderado de CYP3A [ver *Interacciones medicamentosas (7.1)*].

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 40 mg, blanca, tamaño 2, con “MB788” impreso en la tapa y “40 mg” en el cuerpo en tinta negra.

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Prolongación del QTc y Torsades de Pointes

EXKIVITY puede causar prolongación del intervalo QT corregido (QTc) del ritmo cardíaco potencialmente mortal, incluidos Torsades de Pointes, que puede ser mortal. En el subconjunto de 250 pacientes de la población de seguridad agrupada de EXKIVITY que se sometieron a electrocardiogramas (ECG) programados y no programados [ver *Reacciones adversas (6.1)*, *Farmacología clínica (12.2)*], el 1,2 % de los pacientes presentó un intervalo QTc >500 ms y el 11 % de los pacientes presentó un cambio en el intervalo QTc desde el inicio >60 ms. Se produjeron Torsades de Pointes de grado 4 en 1 paciente (0,4 %). Los ensayos clínicos de EXKIVITY no inscribieron a pacientes con QTc inicial superior a 470 ms.

Evaluar el QTc y los electrolitos al inicio y corregir las anomalías en sodio, potasio, calcio y magnesio antes de iniciar EXKIVITY. Monitorear el QTc y los electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Aumentar la frecuencia de monitoreo en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc, como pacientes con síndrome de QT largo congénito, cardiopatía o anomalías

electrolíticas. Evitar el uso de fármacos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A con EXKIVITY [ver *Interacciones medicamentosas (7.1)*], lo que puede prolongar aún más el QTc [ver *Interacciones medicamentosas (7.3)*].

Suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar EXKIVITY permanentemente en función de la gravedad de la prolongación del intervalo QTc [ver *Dosificación y administración (2.3)*].

## **5.2 Neumopatía intersticial (ILD)/neumonitis**

EXKIVITY puede causar ILD/neumonitis, que puede ser mortal. En la población de seguridad agrupada de EXKIVITY [ver *Reacciones adversas (6.1)*], se produjo ILD/neumonitis en el 4,3 % de los pacientes, incluidos un 0,8 % de eventos de grado 3 y un 1,2 % de eventos mortales.

Monitorear a los pacientes por si presentan síntomas pulmonares nuevos o que empeoran indicativos de ILD/neumonitis. Suspender inmediatamente EXKIVITY en pacientes con sospecha de ILD/neumonitis y discontinuar EXKIVITY permanentemente si se confirma la existencia de ILD/neumonitis [ver *Dosificación y administración (2.3)*].

## **5.3 Toxicidad cardíaca**

EXKIVITY puede causar toxicidad cardíaca (incluida fracción de eyección reducida, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva), lo que provoca insuficiencia cardíaca que puede ser mortal. En la población de seguridad agrupada de EXKIVITY [ver *Reacciones adversas (6.1)*], se produjo insuficiencia cardíaca en el 2,7 % de los pacientes, incluidos el 1,2 % de reacciones de grado 3, el 0,4 % de reacciones de grado 4 y un (0,4 %) caso mortal de insuficiencia cardíaca.

EXKIVITY puede provocar prolongación del intervalo QTc que provoca Torsades de Pointes [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]. También se produjeron fibrilación auricular (1,6 %), taquicardia ventricular (0,4 %), bloqueo auriculoventricular de primer grado (0,4 %), bloqueo auriculoventricular de segundo grado (0,4 %), bloqueo de rama izquierda (0,4 %), extrasístoles supraventriculares (0,4 %) y extrasístoles ventriculares (0,4 %) en los pacientes que recibieron EXKIVITY.

Monitorear la función cardíaca, incluida la evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda al inicio y durante el tratamiento. Suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar EXKIVITY permanentemente en función de la gravedad [ver *Dosificación y administración (2.3)*].

## **5.4 Diarrea**

EXKIVITY puede causar diarrea, que puede ser grave. En la población de seguridad agrupada de EXKIVITY [ver *Reacciones adversas (6.1)*], se produjo diarrea en el 93 % de los pacientes, incluidos un 20 % de grado 3 y un 0,4 % de grado 4. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de diarrea fue de 5 días, pero podría ocurrir tan pronto como 24 horas después de la administración de EXKIVITY. En el 48 % de los pacientes cuya diarrea se resolvió, la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 3 días. La diarrea prolongada puede provocar deshidratación o desequilibrio electrolítico, con o sin insuficiencia renal. Tratar la diarrea rápidamente.

Indicar a los pacientes que inicien un agente antidiarreico (p. ej., loperamida) al primer signo de diarrea o aumento de la frecuencia de deposiciones y aumentar la ingesta de líquidos y electrolitos.

Supervisar los electrolitos y suspender, reducir la dosis o discontinuar EXKIVITY permanentemente en función de la gravedad [ver *Dosificación y administración (2.3)*].

## **5.5 Toxicidad embriofetal**

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, EXKIVITY puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. La administración oral de mobocertinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a letalidad embrionaria a exposiciones

maternas aproximadamente 1,7 veces la exposición humana según el área bajo la curva (ABC) a la dosis clínica de 160 mg una vez al día.

Indicar a las embarazadas el riesgo potencial para el feto. Indicar a las mujeres con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con EXKIVITY [ver *Interacciones medicamentosas (7.2)*] y durante 1 mes y después de la dosis final. Indicar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 semana después de la última dosis de EXKIVITY [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Neumopatía intersticial (ILD)/Neumonitis [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Toxicidad cardíaca [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Diarrea [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a EXKIVITY como agente único a una dosis de 160 mg por vía oral una vez al día en 256 pacientes, incluidos 114 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) del estudio AP32788-15-101 y pacientes con otros tumores sólidos. El cuarenta y ocho por ciento (48 %) estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12 % estuvo expuesto durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) fueron diarrea, erupción cutánea, náuseas, estomatitis, vómitos, disminución del apetito, paroniquia, fatiga, sequedad de la piel y dolor musculoesquelético. Las anormalidades de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ( $\geq 2$  %) fueron disminución de linfocitos, aumento de amilasa, aumento de lipasa, disminución de potasio, disminución de hemoglobina, aumento de creatinina y disminución de magnesio.

#### CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva de inserción del exón 20 del EGFR tratado previamente con quimioterapia basada en platino

La seguridad de EXKIVITY se evaluó en un subconjunto de pacientes del estudio AP32788-15-101 con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del exón 20 del EGFR que habían recibido quimioterapia previa basada en platino [ver *Estudios clínicos (14)*]. Los pacientes con antecedentes de neumopatía intersticial, neumonitis relacionada con el fármaco, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con corticoesteroides, enfermedad cardiovascular activa no controlada o prolongación del intervalo QTc fueron excluidos de la inscripción en estos ensayos. Un total de 114 pacientes recibieron 160 mg de EXKIVITY una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable; el 60 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 14 % estuvieron expuestos durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 46 % de los pacientes que recibieron EXKIVITY. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2$  % de los pacientes fueron diarrea, disnea, vómitos, pirexia, lesión renal aguda, náuseas, derrame pleural e insuficiencia cardíaca. Se produjeron reacciones adversas

mortales en el 1,8 % de los pacientes que recibieron EXKIVITY, incluida insuficiencia cardíaca (0,9 %) y neumonitis (0,9 %).

La discontinuación permanente se produjo en el 17 % de los pacientes que recibieron EXKIVITY. Las reacciones adversas que requirieron la discontinuación permanente de EXKIVITY en al menos  $\geq 2$  % de los pacientes fueron diarrea y náuseas.

Se produjeron interrupciones de la dosis de EXKIVITY debido a una reacción adversa en el 51 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en  $>5$  % de los pacientes fueron diarrea, náuseas y vómitos.

Las reducciones de la dosis de EXKIVITY debido a una reacción adversa se produjeron en el 25 % de los pacientes. La reacción adversa que requirió reducción de la dosis en  $>5$  % de los pacientes fue diarrea.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas en el estudio AP32788-15-101.

**Tabla 3: Reacciones adversas ( $\geq 10$  %) en pacientes con CPNM positivo con mutación positiva de la inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino en el estudio AP32788-15-101**

Reacción adversa	EXKIVITY (N = 114)	
	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	92	22
Estomatitis <sup>a</sup>	46	4,4**
Vómitos	40	2,6**
Disminución del apetito	39	0,9**
Náuseas	37	4,4**
Pérdida de peso	21	0
Dolor abdominal <sup>b</sup>	18	1,8**
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	15	0
Dispepsia	11	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>c</sup>	78	1,8**
Paroniquia <sup>d</sup>	39	0,9**
Piel seca	32	0
Prurito	24	0,9**
Alopecia	19	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>	34	2,6**
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga <sup>f</sup>	29	3,5**
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos <sup>g</sup>	24	0
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>h</sup>	16	0
Disnea <sup>i</sup>	15	4,4
Rinorrea	13	0
<b>Trastornos oculares</b>		
Toxicidad ocular <sup>j</sup>	11	0
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Prolongación del intervalo QTc <sup>k</sup>	10	3,5
Hipertensión <sup>l</sup>	10	4,4**
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	10	0

- \* Clasificado según los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE del NCI 5)
- \*\* Eventos de grado 3 solamente (no se produjo grado 4)
- <sup>a</sup> Estomatitis incluye queilitis angular, úlcera aftosa, queilitis, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, odinofagia y estomatitis.
- <sup>b</sup> Dolor abdominal incluye molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal.
- <sup>c</sup> Erupción cutánea incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular y urticaria.
- <sup>d</sup> Paroniquia incluye sensibilidad en el lecho ungueal, trastorno ungueal, infección ungueal, onicólisis y paroniquia.
- <sup>e</sup> Dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en el pecho no cardíaco, dolor en las extremidades y dolor de la columna vertebral.
- <sup>f</sup> Fatiga incluye astenia y fatiga.
- <sup>g</sup> Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- <sup>h</sup> Infección de las vías respiratorias superiores incluye nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, rinitis, sinusitis e infección de las vías respiratorias superiores.
- <sup>i</sup> Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- <sup>j</sup> Toxicidad ocular incluye sequedad ocular, prurito ocular, sensación anormal en el ojo, secreción ocular, blefaritis, triquiasis, hemorragia conjuntival, moscas volantes en el vítreo, visión borrosa y edema corneal.
- <sup>k</sup> Prolongación del intervalo QT incluye QT prolongado en el electrocardiograma y arritmia ventricular.
- <sup>l</sup> Hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron EXKIVITY fueron edema (9 %), lesión renal aguda (8 %), neuropatía periférica (7 %), eritrodisestesia palmoplantar (4,4 %), neumonitis (2,6 %) e insuficiencia cardíaca (2,6 %).

La Tabla 4 resume las anormalidades de laboratorio en el estudio AP32788-15-101.

**Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ( $\geq 20$  %), empeoramiento desde el inicio en pacientes con CPNM con mutación positiva de la inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino en el estudio AP32788-15-101**

Anormalidad de laboratorio	EXKIVITY** (N = 114)	
	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Hematología</b>		
Disminución de glóbulos rojos	59	3,5
Disminución de linfocitos	52	15
Disminución de plaquetas	26	0,9
Disminución de leucocitos	25	0
<b>Bioquímica</b>		
Aumento de la creatinina	52	2,7
Amilasa aumentada	40	13
Aumento de lipasa	35	10
Disminución del potasio	29	5,3
Aumento de la fosfatasa alcalina	25	1,8
Disminución de la albúmina	23	1,8

Disminución del magnesio	23	2,7
Aumento de alanina aminotransferasa	22	2,7
Aumento de aspartato aminotransferasa	21	1,8
Disminución de sodio	20	0,9

\* Grados según los CTCAE del NCI v5.0

\*\* El denominador utilizado para calcular la tasa osciló entre 93 y 113 en función de la cantidad de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento. Las anomalías de laboratorio son valores que reflejan un empeoramiento desde el inicio.

## 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 7.1 Efecto de otros fármacos sobre EXKIVITY

<b>Inhibidores potentes o moderados del CYP3A</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La administración concomitante de EXKIVITY con inhibidores potentes o moderados del CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de mobocertinib [ver <i>Farmacología clínica (12.3)</i>], que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluida la prolongación del intervalo QTc.</li> </ul>
Prevención o tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A con EXKIVITY. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, reducir la dosis de EXKIVITY y monitorear el intervalo QTc con más frecuencia con los ECG [ver <i>Dosificación y administración (2.4)</i>, <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>].</li> </ul>
<b>Inductores potentes o moderados del CYP3A</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La administración concomitante de EXKIVITY con inductores potentes o moderados del CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas de mobocertinib, [ver <i>Farmacología clínica (12.3)</i>], lo que puede reducir la actividad antitumoral de EXKIVITY.</li> </ul>
Prevención o tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar el uso concomitante de EXKIVITY con inductores potentes o moderados del CYP3A.</li> </ul>

### 7.2 Efecto de EXKIVITY sobre otros fármacos

<b>Sustratos de CYP3A</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La administración concomitante de EXKIVITY con sustratos de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A [ver <i>Farmacología clínica (12.3)</i>], lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos.</li> </ul>
Prevención o tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar el uso concomitante de anticonceptivos hormonales con EXKIVITY [ver <i>Advertencias y precauciones (5.5)</i>, <i>Uso en poblaciones específicas (8.3)</i>].</li> <li>Evitar el uso concomitante de EXKIVITY con otros sustratos de CYP3A en los que los cambios mínimos de concentración puedan provocar graves fracasos terapéuticos. Si el uso concomitante es inevitable, aumentar la dosis del sustrato de CYP3A de acuerdo con la ficha técnica aprobada del producto.</li> </ul>

### 7.3 Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Fármacos que prolongan el intervalo QTc	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"><li>• EXKIVITY puede provocar prolongación del intervalo QTc [ver Advertencias y precauciones (5.1), Farmacología clínica (12.2)]. La administración conjunta de EXKIVITY con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc [ver Advertencias y precauciones (5.1), Farmacología clínica (12.2)].</li></ul>
Prevención o tratamiento	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar el uso concomitante de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc con EXKIVITY. Si el uso concomitante es inevitable, monitorear el intervalo QTc con más frecuencia con los ECG [ver Advertencias y precauciones (5.1)].</li></ul>

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen del riesgo

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción [ver Farmacología clínica (12.1)], EXKIVITY puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de EXKIVITY en mujeres embarazadas. La administración oral de mobocertinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a letalidad embrionaria (muerte embriofetal) y toxicidad materna a exposiciones en plasma aproximadamente 1,7 veces la exposición humana según el ABC a la dosis clínica de 160 mg una vez al día (ver Datos). Indicar a las embarazadas el riesgo potencial para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos en animales*

En un estudio de desarrollo embriofetal, la administración oral una vez al día de mobocertinib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio lugar a toxicidad materna (reducción del aumento de peso corporal y consumo de alimentos) a 10 mg/kg (aproximadamente 1,7 veces la exposición humana según el ABC a la dosis clínica de 160 mg una vez al día). Hubo efectos adversos en el desarrollo embriofetal con este nivel de dosis, incluida la mortalidad embrionaria debido a la pérdida posterior a la implantación (muerte embriofetal) y los efectos en el crecimiento fetal (pesos fetales disminuidos). No hubo evidencia clara de malformaciones fetales al nivel de dosis alto (10 mg/kg).

### 8.2 Lactancia

#### Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de mobocertinib o sus metabolitos en la leche materna o los efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias de EXKIVITY en lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 semana después de la última dosis.

### **8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora**

EXKIVITY puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

#### Prueba para la detección del embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres con capacidad reproductora antes de iniciar EXKIVITY.

#### Anticonceptivos

##### *Mujeres*

Indicar a las mujeres con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 mes después de la última dosis. EXKIVITY puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces [ver *Interacciones medicamentosas (7.2)*].

##### *Hombres*

Indicar a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 semana después de la última dosis.

#### Infertilidad

Según estudios en animales, EXKIVITY puede afectar a la fertilidad en hombres y mujeres en edad fértil [ver *Toxicología preclínica (13.1)*].

### **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EXKIVITY en pacientes pediátricos.

### **8.5 Uso geriátrico**

De los 114 pacientes [ver *Estudios clínicos (14)*] que recibieron EXKIVITY en estudios clínicos, el 37 % tenían 65 años o más y el 7 % tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre los pacientes de 65 años y los pacientes más jóvenes. El análisis exploratorio indica una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 y 4 (69 % frente al 47 %) y reacciones adversas graves (64 % frente al 35 %) en pacientes de 65 años o más en comparación con los menores de 65 años.

### **8.6 Deterioro renal**

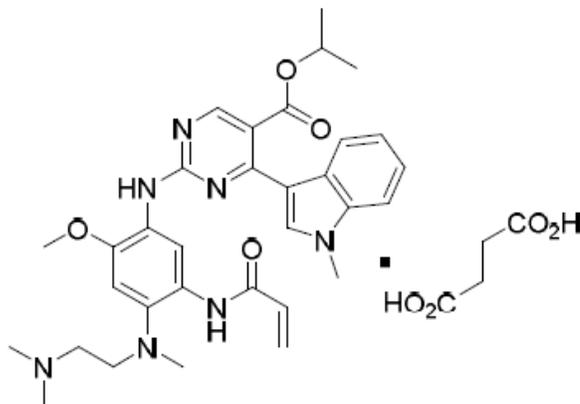
No se recomienda ajustar la dosis de EXKIVITY en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]). No se ha establecido la dosificación recomendada de EXKIVITY en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

### **8.7 Deterioro hepático**

No se recomienda ajustar la dosis de EXKIVITY en pacientes con insuficiencia hepática leve [bilirrubina total ≤ límite superior de lo normal (ULN) y aspartato aminotransferasa [AST] > ULN o bilirrubina total >1 a 1,5 veces el ULN y cualquier AST] o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total ≥1,5 a 3 veces el ULN y cualquier AST). No se ha establecido la dosificación recomendada de EXKIVITY en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces el ULN y cualquier AST) [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

## 11 DESCRIPCIÓN

El mobocertinib es un inhibidor de cinasas. El nombre químico del succinato de mobocertinib es propan-2-il 2-[5-(acriloilamino)-4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxianilino]-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidina-5-carboxilato succinato. La fórmula molecular es  $C_{32}H_{39}N_7O_4 + C_4H_6O_4$  (sal de succinato), que corresponde a un peso molecular de 703,8 g/mol. El mobocertinib no tiene centros quirales. La estructura química del succinato de mobocertinib se muestra a continuación:



El succinato de mobocertinib tiene una solubilidad de 152 mg/ml en pH 1,0 y >17,6 mg/ml en soluciones de pH 6,8 a 37 °C.

La cápsula de EXKIVITY para administración oral contiene 40 mg de mobocertinib equivalentes a 48,06 mg de succinato de mobocertinib, sin ingredientes inactivos. Las cubiertas de la cápsula contienen gelatina y dióxido de titanio. La tinta de impresión contiene goma laca, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución fuerte de amoníaco, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio y agua purificada.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El mobocertinib es un inhibidor de cinasas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que inhibe y se une de forma irreversible y selectiva a las mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR a concentraciones más bajas que el EGFR de tipo salvaje (WT). Se han identificado dos metabolitos farmacológicamente activos con perfiles inhibidores similares a mobocertinib (AP32960 y AP32914) en plasma tras la administración oral de mobocertinib. In vitro, el mobocertinib también inhibió la actividad de otros miembros de la familia del EGFR (HER2 y HER4) y una cinasa adicional (BLK) a concentraciones clínicamente relevantes (valores de  $CI_{50} < 2$  nM).

En modelos de células cultivadas, mobocertinib inhibe la proliferación de células impulsadas por diferentes variantes de mutación de inserción del exón 20 del EGFR a concentraciones entre 1,5 a 10 veces más bajas que la inhibición de la señalización del EGFR-WT.

En modelos de implantación de tumores animales, mobocertinib mostró actividad antitumoral contra xenoinjertos con inserciones de EGFR del exón 20 NPH o ASV.

### 12.2 Farmacodinámica

Se desconocen las relaciones exposición-respuesta a mobocertinib y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica.

#### Electrofisiología cardíaca

El mayor aumento medio del QTc fue de 23,0 ms (ICS: 25,5 ms) tras la administración de EXKIVITY 160 mg una vez al día. El aumento del intervalo QTc dependió de la concentración.

El mayor aumento medio en el intervalo PR fue de 12,4 ms (IC: 15,0 ms). El 5 % de los pacientes que tomaron EXKIVITY 160 mg una vez al día experimentaron prolongación del intervalo PR >220 ms.

### **12.3 Farmacocinética**

Después de la administración de dosis únicas y múltiples, la combinación de  $C_{\text{máx}}$  molar y  $ABC_{0-24}$  de mobocertinib y sus metabolitos activos, AP32960 y AP32914, fue proporcional a la dosis en el rango de dosis de 5 a 180 mg una vez al día (0,03 a 1,1 veces la dosis recomendada). No se observó acumulación clínicamente significativa después de la administración de 160 mg de EXKIVITY una vez al día en función del cociente del ABC de mobocertinib.

#### Absorción

La mediana (mín, máx) del tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) de mobocertinib es de 4 horas (1, 8 horas). La biodisponibilidad absoluta media (%CV) es del 37 % (50 %).

#### *Efecto de los alimentos*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el ABC y la  $C_{\text{máx}}$  molares combinados de mobocertinib, AP32960 y AP32914 tras la administración de una comida con alto contenido en grasas (aproximadamente de 900 a 1000 calorías, con 150 calorías de proteína, 250 calorías de carbohidratos y de 500 a 600 calorías de grasas) o una comida con bajo contenido en grasas (aproximadamente 336 calorías, con 37 calorías de proteína, 253 calorías de carbohidratos) y 46 calorías de grasas en comparación con el ayuno nocturno.

#### Distribución

Mobocertinib se unió a proteínas plasmáticas humanas de forma independiente de la concentración in vitro de 0,5 a 5,0  $\mu\text{M}$ . La fracción ligada media (desviación estándar) fue del 99,3 % (0,11 %) para mobocertinib, del 99,5 % (0,16 %) para AP32960 y del 98,6 % (0,36 %) para AP32914 in vitro.

El cociente sangre/plasma fue de 0,76 para mobocertinib, 1,2 para AP32960 y 0,71 para AP32914.

La media (%CV) del volumen de distribución aparente ( $V_{\text{ss}}/F$ ) de mobocertinib fue de 3509 l (38 %) en equilibrio estacionario.

#### Eliminación

La semivida de eliminación plasmática media (%CV) de mobocertinib fue de 18 horas (21 %) en equilibrio estacionario. La media de la depuración oral aparente ( $CL/F$ ) (%CV) de mobocertinib fue de 138 l/h (47 %) en equilibrio estacionario.

La semivida de eliminación plasmática media (%CV) de AP32960 fue de 24 horas (20 %) en equilibrio estacionario. La media de la depuración oral aparente ( $CL/F$ ) (%CV) de AP32960 fue de 149 l/h (36 %) en equilibrio estacionario.

La semivida de eliminación plasmática media (%CV) de AP32914 fue de 18 horas (21 %) en equilibrio estacionario. La media de la depuración oral aparente ( $CL/F$ ) (%CV) de AP32914 fue de 159 l/h (52 %) en equilibrio estacionario.

#### *Metabolismo*

Mobocertinib es metabolizado principalmente por CYP3A. Los dos metabolitos activos, AP32960 y AP32914, son equipotentes frente a mobocertinib y representan el 36 % y el 4 % del ABC molar combinado, respectivamente.

#### *Excreción*

Después de la administración de una dosis única de 160 mg de mobocertinib radiomarcado, el 76 % de la dosis administrada se recuperó en las heces (aproximadamente el 6 % como mobocertinib inalterado) y aproximadamente el 4 % se recuperó en la orina (aproximadamente el 1 % como

mobocertinib inalterado). El porcentaje de la dosis administrada recuperada en heces y orina para AP32960 fue de aproximadamente el 12 % y el 1 %, respectivamente. El metabolito AP32914 estaba por debajo del límite de detección en orina y heces.

### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de mobocertinib en función de la edad (de 18 a 86 años), la raza (blanca, negra, asiática), el sexo, el peso corporal (de 37,3 a 132 kg), la insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> según la MDRD) o la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN o bilirrubina total  $>1$  a 1,5 veces el ULN y cualquier AST) a moderada (bilirrubina total  $\geq 1,5$  a 3 veces el ULN y cualquier AST). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (TFGe  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total  $>3$  veces el ULN y cualquier AST) en la farmacocinética de mobocertinib.

### Estudios de interacción medicamentosa

#### *Estudios clínicos y enfoques basados en modelos*

*Efecto de inhibidores del CYP3A sobre mobocertinib:* Se prevé que la administración conjunta de EXKIVITY con dosis múltiples de itraconazol o ketoconazol (inhibidores potentes de CYP3A) aumente el ABC molar combinada en equilibrio estacionario de mobocertinib y sus metabolitos activos en entre 374 y 419 %.

Se prevé que la administración conjunta de EXKIVITY con dosis múltiples de un inhibidor moderado de CYP3A aumente el ABC molar combinada en equilibrio estacionario de mobocertinib y sus metabolitos activos en aproximadamente 100-200 %.

*Efecto de los inductores de CYP3A sobre mobocertinib:* Se prevé que la administración conjunta de EXKIVITY con dosis múltiples de rifampicina (un inductor potente del CYP3A) disminuya el ABC molar combinada en equilibrio estacionario de mobocertinib y sus metabolitos activos en un 92 %.

Se prevé que la administración conjunta de EXKIVITY con dosis múltiples de efavirenz (un inductor moderado del CYP3A) disminuya el ABC molar combinada en equilibrio estacionario del mobocertinib y sus metabolitos activos en un 58 %.

*Efecto de mobocertinib sobre los sustratos de CYP3A:* La administración conjunta de 160 mg de EXKIVITY una vez al día con midazolam por vía oral o intravenosa (un sustrato de CYP3A) redujo el ABC de midazolam en un 32 % y un 16 %, respectivamente.

*Efecto de mobocertinib sobre los sustratos de la gp-P:* No se prevén diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de digoxina o dabigatrán etexilato (sustratos de la gp-P) cuando se administran de forma conjunta con dosis múltiples de EXKIVITY.

*Efecto de mobocertinib sobre los sustratos de BCRP:* Se desconoce la importancia clínica de los cambios en la farmacocinética de sulfasalazina (un sustrato de BCRP) cuando se administra de forma conjunta con dosis múltiples de EXKIVITY.

#### *Estudios in vitro*

*Enzimas CYP:* Mobocertinib, AP32960 y AP32914 no inhiben CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6 a concentraciones clínicamente relevantes.

*Sistemas de transporte:* El mobocertinib es un inhibidor de la gp-P y la BCRP. A concentraciones clínicamente relevantes, mobocertinib no inhibe BSEP, MATE1, MATE2-K, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ni OCT2.

Mobocertinib es un sustrato de la gp-P. Mobocertinib no es un sustrato de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3.

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad con mobocertinib. Mobocertinib no fue mutagénico en un análisis in vitro de mutación inversa bacteriana (Ames) y no indujo aberraciones cromosómicas en un análisis de aberración cromosómica in vitro en linfocitos de sangre periférica humana. Mobocertinib no fue clastogénico en una prueba in vivo de micronúcleos en médula ósea en ratas.

No se realizaron estudios de fertilidad, desarrollo embrionario temprano, ni de toxicología prenatal y posnatal con mobocertinib; sin embargo, en estudios toxicológicos de dosis repetidas de 4 y 13 semanas en ratas y perros, hubo cambios generalmente reversibles que incluyeron disminuciones en el peso de los órganos que afectaban a múltiples órganos reproductivos (incluidos los ovarios, vesícula seminal/glándula prostática, y/o útero) a exposiciones  $\geq 0,3$  veces el ABC observada a la dosis clínica recomendada de 160 mg una vez al día, así como cambios microscópicos de disminución del grosor epitelial/inflamación del cuello uterino/vagina y atrofia del útero, glándula prostática, o glándula mamaria (solo hombres) a exposiciones  $\geq 0,2$  veces el AUC a la dosis clínica de 160 mg una vez al día en ratas y/o perros. Basándose en estos hallazgos, mobocertinib puede afectar la fertilidad en hombres y mujeres en edad fértil. Estos efectos pueden ser reversibles.

### **13.2 Toxicología y/o farmacología animal**

En ratas, la administración de mobocertinib dio lugar a hallazgos histológicos de disminución del grosor epitelial corneal en los estudios toxicológicos de dosis repetidas de 4 y 13 semanas con dosis  $\geq 0,8$  veces la exposición humana (ABC) a la dosis clínica de 160 mg una vez al día. En el estudio de dosis repetidas de 4 semanas en perros, la administración de mobocertinib dio lugar a secreción del ojo, inyección de la esclerótica, cierre parcial o completo del ojo y hallazgos histológicos de atrofia epitelial corneal a dosis  $\geq 0,3$  veces el ABC con la dosis clínica de 160 mg una vez al día. En el estudio de dosis repetidas de 13 semanas en perros, la administración de mobocertinib dio lugar a alta hospitalaria, la hiperemia conjuntival y la opacidad corneal correlacionadas histológicamente con un menor espesor epitelial corneal a dosis  $\geq 0,2$  veces el ABC con la dosis clínica de 160 mg una vez al día. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de EXKIVITY se evaluó en un subconjunto agrupado de pacientes con CPNM metastásico o localmente avanzado con mutación positiva de la inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad había progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino inscritos en un ensayo clínico internacional, abierto y de cohortes múltiples (AP32788-15-101, NCT02716116). Los pacientes presentaron enfermedad metastásica o localmente avanzada confirmada histológica o citológicamente (Estadio IIIB o IV) y una mutación documentada de inserción del exón 20 del EGFR basada en las pruebas locales. Los pacientes recibieron EXKIVITY a una dosis de 160 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.

En la población de eficacia, el estado de mutación de inserción del exón 20 del EGFR se determinó mediante pruebas prospectivas locales utilizando muestras de tejido tumoral (87 %), plasma (5 %) u otras muestras, como el líquido pleural (8 %). De los 114 pacientes con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, el 70% de las muestras de tejido de los pacientes se analizaron de forma retrospectiva utilizando la prueba objetivo Oncomine Dx™ de Life Technologies Corporation. Mientras que el 75 % de los pacientes dio positivo para la mutación de inserción del exón 20 del EGFR, el 14 % no tenía una mutación de inserción del exón 20 del EGFR identificada y el 11 % no generó resultados notificables.

La población de eficacia estaba compuesta por 114 pacientes y tenía las siguientes características demográficas: la mediana de edad era de 60 años (rango: de 27 a 84 años); el 66 % eran mujeres; el

60 % eran asiáticas, el 37 % eran de raza blanca y el 3 % eran de raza negra; el 71 % nunca había fumado; al inicio, el 75 % tenía un estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) 1. Al inicio, el 99 % de los pacientes presentaba enfermedad metastásica, el 98 % de los pacientes presentaba histología de adenocarcinoma y el 35 % de los pacientes presentaba metástasis cerebrales. La mediana de la cantidad de tratamientos previos fue de 2 (rango: 1 a 7) y el 43 % había recibido inmunoterapia previa.

La medida principal del resultado de la eficacia fue la tasa de respuesta general (ORR) de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1), evaluados por una revisión central independiente cegada (BICR). Las medidas adicionales del resultado de la eficacia incluyeron la duración de la respuesta (DR) a cargo del BICR.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con CPNM con mutación positiva de la inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino en el estudio AP32788-15-101**

	<b>EXKIVITY (n = 114)</b>
<b>Tasa de respuesta general (ORR)<sup>a</sup></b> (IC del 95 %)	28 % (20, 37) <sup>b</sup>
<b>Duración de la respuesta (DR)</b>	
Mediana (meses), <sup>c</sup> , (CI del 95 %)	17,5 (7,4, 20,3)
Pacientes con DR ≥6 meses <sup>d</sup>	59 %

<sup>a</sup> Según BICR, IC = intervalo de confianza

<sup>b</sup> Todas las respuestas fueron parciales

<sup>c</sup> Estimación de Kaplan-Meier usando solo respuestas confirmadas

<sup>d</sup> Basado en la duración de la respuesta observada

La ORR evaluada por el investigador fue del 35 % (IC del 95 %: 26, 45) con una mediana de la DR de 11,2 meses (el 63 % de estos pacientes tuvieron respuestas observadas que duraron más de 6 meses).

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

EXKIVITY se suministra en forma de cápsulas de 40 mg: blancas, tamaño 2, con “MB788” impreso en la tapa y “40 mg” en el cuerpo en tinta negra.

Frasco de 90 cápsulas	NDC 63020-040-90
Frasco de 120 cápsulas	NDC 63020-040-12

Conservar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten desviaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [ver Temperatura ambiente controlada de USP].

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Información para el paciente).

### Prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes

Informar a los pacientes del riesgo de prolongación del QTc. Síntomas que puedan ser indicativos de prolongación significativa del QTc, incluidos mareos, aturdimiento y síncope. Indicar a los pacientes

que notifiquen estos síntomas e informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier medicamento para el corazón [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

#### Neumopatía intersticial (ILD)/neumonitis

Informar a los pacientes de los riesgos de ILD/neumonitis grave o mortal. Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica de inmediato para notificar síntomas respiratorios nuevos o que empeoren como tos, falta de aire o dolor en el pecho [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

#### Toxicidad cardíaca

Informar a los pacientes del riesgo de insuficiencia cardíaca. Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente si experimentan cualquier signo o síntoma de insuficiencia cardíaca, como palpitaciones, dificultad para respirar, dolor en el pecho y síncope [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

#### Diarrea

Informar a los pacientes que EXKIVITY puede causar diarrea, que puede ser grave en algunos casos y debe tratarse rápidamente. Recomendar a los pacientes que tengan medicamentos antidiarreicos disponibles y que inicien rápidamente el tratamiento antidiarreico (p. ej., loperamida), aumenten la ingesta de líquidos orales y electrolitos y se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si se produce diarrea [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

#### Toxicidad embriofetal

Indicar a las mujeres con capacidad reproductora el posible riesgo para el feto e informar a su proveedor de atención médica de un embarazo conocido o sospechado [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Indicar a las mujeres con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 mes después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Indicar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 semana después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

#### Lactancia

Indicar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 semana después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

#### Infertilidad

Indicar a las mujeres y hombres con capacidad reproductora que EXKIVITY puede afectar a la fertilidad [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

#### Interacciones medicamentosas

Indicar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de todas las medicaciones concomitantes, incluidos los medicamentos con receta, los medicamentos de venta libre, las vitaminas y los productos a base de hierbas [ver *Interacciones medicamentosas (7)*]. Indicar a los pacientes que eviten el pomelo o el zumo de pomelo mientras toman EXKIVITY.

#### Dosis omitida

Indicar a los pacientes que, si se omite una dosis de EXKIVITY a las 6 horas o si se producen vómitos, deben reanudar el tratamiento según lo prescrito al día siguiente [ver *Dosificación y administración (2.2)*].

Distribuido por:

**Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**

Lexington, MA 02421

EXKIVITY™ es una marca comercial de Takeda Pharmaceuticals International AG. Takeda® y el Logotipo de TAKEDA® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

©2021 Takeda Pharmaceuticals EE. UU., Inc. Todos los derechos reservados.

EXK366 R1

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

EXKIVITY™ (ex ki vi ti)  
(mobocertinib)  
cápsulas

### ¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de EXKIVITY?

**EXKIVITY puede provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:**

- **Cambios en la actividad eléctrica del corazón denominados prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes. La prolongación del intervalo QTc puede causar latidos cardíacos irregulares que pueden ser potencialmente mortales y provocar la muerte.** Su profesional de atención médica comprobará la actividad eléctrica de su corazón mediante una prueba llamada electrocardiograma (ECG) y realizará análisis de sangre para comprobar sus electrolitos antes del inicio y durante el tratamiento con EXKIVITY. Informe a su profesional de atención médica de inmediato si se siente mareado, aturdido, se desmaya o tiene latidos cardíacos irregulares.

Consulte **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EXKIVITY?** para obtener más información sobre los efectos secundarios.

### ¿Qué es EXKIVITY?

EXKIVITY es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar a adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):

- que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) y no se puede extirpar con cirugía, **y**
- tiene un gen anómalo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) **y**
- cuya enfermedad ha empeorado durante o después de la quimioterapia que contiene platino.

Su proveedor de atención médica le realizará una prueba para asegurarse de que EXKIVITY es adecuado para usted.

Se desconoce si EXKIVITY es seguro y eficaz en niños.

**Antes de tomar EXKIVITY, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:**

- tiene problemas cardíacos, incluida una afección llamada síndrome de QTc largo
- tiene problemas con los electrolitos, como sodio, potasio, calcio o magnesio
- tiene problemas pulmonares o respiratorios distintos del cáncer de pulmón
- está embarazada o planea quedar embarazada. EXKIVITY puede hacerle daño a su bebé nonato.

#### **Mujeres que pueden quedar embarazadas:**

- Su proveedor de atención médica debe realizarle una prueba para la detección del embarazo antes de comenzar el tratamiento con EXKIVITY.
- Debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento y durante **1 mes** después de su última dosis de EXKIVITY.
- Los comprimidos anticonceptivos (anticonceptivos orales) y otras formas hormonales de anticoncepción pueden no funcionar tan bien durante el tratamiento con EXKIVITY.
- Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que podrían ser adecuados para usted durante este tiempo.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con EXKIVITY.

#### **Hombres que tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas:**

- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante **1 semana** después de su última dosis de EXKIVITY.
- Está en periodo de lactancia o planea amamantar. Se desconoce si EXKIVITY pasa a la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento ni durante **1 semana** después de su última dosis de EXKIVITY.

**Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Informe a su proveedor de atención médica si toma medicamentos para problemas cardíacos.

EXKIVITY y otros medicamentos pueden afectarse entre sí causando eventos adversos graves.

### ¿Cómo debo tomar EXKIVITY?

- Tome EXKIVITY exactamente como le indique su proveedor de atención médica.
- Tome la dosis prescrita de EXKIVITY 1 vez al día.

- Tome EXKIVITY con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de EXKIVITY enteras. No abra, mastique ni disuelva el contenido de las cápsulas.
- **No** cambie su dosis ni deje de tomar EXKIVITY a menos que se lo indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica puede cambiarle la dosis, interrumpirla temporalmente o interrumpir permanentemente el tratamiento con EXKIVITY si desarrolla determinados efectos secundarios.
- Si omite una dosis de EXKIVITY y han pasado más de 6 horas, sátese la dosis y tome la siguiente a la hora programada habitual al día siguiente.
- Si vomita una dosis de EXKIVITY, no tome una dosis adicional. Tome su siguiente dosis a la hora habitual programada el día siguiente.

#### ¿Qué debo evitar mientras tomo EXKIVITY?

- Evite comer pomelo o beber zumo de pomelo durante el tratamiento con EXKIVITY. El pomelo puede aumentar la cantidad de EXKIVITY en la sangre.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EXKIVITY?

**EXKIVITY puede provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:**

Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de EXKIVITY?”

- **Problemas pulmonares.** EXKIVITY puede causar problemas pulmonares graves que pueden provocar la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún síntoma nuevo o empeoramiento de los síntomas, incluidos dificultad para respirar o falta de aire, tos, dolor en el pecho o fiebre.
- **Problemas cardíacos, incluida insuficiencia cardíaca.** EXKIVITY puede causar problemas cardíacos que pueden provocar la muerte. Su proveedor de atención médica debe comprobar su función cardíaca antes de empezar a tomar EXKIVITY y durante el tratamiento. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene algún signo o síntoma de un problema cardíaco, como sensación de que su corazón late con fuerza o tiene palpitaciones, falta de aliento, dolor en el pecho, hinchazón de los tobillos y pies o sensación de desmayo.
- **Diarrea.** La diarrea es frecuente durante el tratamiento con EXKIVITY y a veces puede ser grave. La diarrea puede hacer que pierda demasiado líquido corporal (deshidratación) y que tenga problemas renales. Su proveedor de atención médica puede decirle que empiece a beber más líquidos y electrolitos para reemplazar las sales corporales o que empiece a tomar sus medicamentos antidiarreicos. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene heces sueltas o más a menudo de lo normal para usted.

**Los efectos secundarios más frecuentes de EXKIVITY incluyen:**

- |                    |  |                         |
|--------------------|--|-------------------------|
| • diarrea          | • vómitos                                    | • piel seca             |
| • erupción cutánea | • disminución del apetito                    | • dolor muscular u óseo |
| • náuseas          | • infección de la piel alrededor de las uñas |                         |
| • llagas bucales   | • cansancio                                  |                         |

EXKIVITY puede afectar a la fertilidad en mujeres y hombres, lo que puede afectar a su capacidad para tener hijos. Hable con su proveedor de atención médica si esto le preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de EXKIVITY.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

#### ¿Cómo debo conservar EXKIVITY?

- Conserve EXKIVITY a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).

**Mantenga EXKIVITY y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

#### Información general sobre el uso seguro y eficaz de EXKIVITY.

A veces, los medicamentos se recetan para propósitos distintos de los mencionados en la hoja de Información del paciente. No use EXKIVITY para el tratamiento de una afección para la cual no fue recetado. No comparta EXKIVITY con otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.

Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico la información sobre EXKIVITY redactada para los profesionales de la salud.

#### ¿Cuáles son los ingredientes de EXKIVITY?

**Ingrediente activo:** mobocertinib

**Ingredientes inactivos:** Ninguno

**Cubiertas de las cápsulas:** gelatina y dióxido de titanio. La tinta de impresión contiene goma laca, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución fuerte de amoníaco, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio y agua purificada.

Distribuido por: **Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**, Lexington, MA 02421.

EXKIVITY™ es una marca comercial de Takeda Pharmaceuticals International AG. TAKEDA® y el Logotipo de TAKEDA® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

©2021 Takeda Pharmaceuticals EE. UU., Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite [www.EXKIVITY.com](http://www.EXKIVITY.com) o llame al 1-844-217-6468. EXK366 R1

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Emitido: septiembre de 2021