

**LUMAKRAS®**  
**sotorasibe**

**APRESENTAÇÃO**

Comprimidos de 120 mg revestidos em embalagens com 2 frascos com 120 comprimidos cada.  
Comprimidos de 120 mg revestidos em embalagens com 30 blisters com 8 comprimidos cada.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

	<b>120 mg</b>
sotorasibe.....	120 mg
Excipientes: Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, croscarmellose sódica, estearato de magnésio..... Revestimento: Amarelo Opadry® II.....	q.s.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

LUMAKRAS é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com mutação *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia do LUMAKRAS foi demonstrada em um estudo multicêntrico de braço único aberto (CodeBreaK 100) que incluiu pacientes com CPCNP com mutação *KRAS G12C* localmente avançado ou metastático que tiveram progressão da doença depois do recebimento de tratamento anterior. Os principais critérios de elegibilidade incluíram progressão com um inibidor de pontos de verificação imunológicos e/ou quimioterapia à base de platina, a escala do desempenho Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ou 1 e pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST v1.1).

Todos os pacientes deveriam ter CPCNP com mutação *KRAS G12C* identificado prospectivamente em amostras de tecido tumoral utilizando um teste validado realizado em um laboratório central. Dos pacientes com mutações *KRAS G12C* confirmadas no tecido tumoral, as amostras de plasma de 112 pacientes foram testadas retrospectivamente usando um teste validado separado. 78 pacientes (70%) apresentaram mutação *KRAS G12C* identificada na amostra de plasma e 31 pacientes (28%) não tiveram mutação *KRAS G12C* identificada na amostra de plasma.

Um total de 126 pacientes foram inscritos e tratados com LUMAKRAS 960 mg uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável; 123 pacientes tiveram pelo menos uma lesão mensurável na avaliação inicial, conforme avaliado pela Blinded Independent Central Review (BICR), de acordo com RECIST v1.1, e foram incluídos na análise de resultados de eficácia relacionados à resposta. A duração média do tratamento foi de 5,5 meses (faixa de 0 a 12) com 48% dos pacientes tratados por  $\geq 6$  meses e 29% dos pacientes tratados por  $\geq 9$  meses. A medida de eficácia principal foi taxa de resposta objetiva (TRO) e a duração da resposta (DOR), conforme avaliado pela BICR, de acordo com RECIST v1.1. As medidas adicionais dos resultados de eficácia incluem a taxa de controle da doença (TCDs), o tempo para resposta (TR), a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG).

As características demográficas e da doença da população do estudo na avaliação inicial foram: idade média de 64 anos (faixa de 37 a 80) com 47%  $\geq 65$  anos e 8%  $\geq 75$  anos; 50% do sexo feminino; 82% brancos, 15% asiáticos, 2% negros; 70% ECOG PS 1; 96% tinham doença em estágio IV; 99% com histologia não escamosa; 81% exfumantes, 12% fumantes, 5% nunca fumaram. Todos os pacientes receberam pelo menos 1 linha anterior de terapia sistêmica para CPCNP metastático; 43% receberam apenas 1 linha de terapia anterior, 35% receberam 2 linhas de terapia anteriores, 22% receberam 3 linhas de terapia anteriores; 91% receberam imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 anterior, 90% receberam quimioterapia à base de platina anterior, 81% receberam quimioterapia à base de platina e anti-PD-1/PD-L1. Os locais de metástase extratorácica conhecidos incluíram 48% no osso, 21% no cérebro e 21% no fígado.

Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 1. A TRO foi de 37% (IC de 95%: 29, 47). Os pacientes com respostas objetivas tiveram DOR variando de 1,3 a 8,4 meses e 52% ainda estavam em terapia com resposta contínua, depois de um tempo médio de acompanhamento de 6,9 meses. A TR mediana foi de 1,4 mês (intervalo de 1,2 a 6,1), com 70% das respostas ocorrendo nas primeiras 7 semanas. Os resultados consistentes de eficácia foram observados em pacientes com mutação *KRAS G12C* identificada em amostras de tecido ou de plasma.

**Tabela 1. Resultados de eficácia em CodeBreak 100 para pacientes com CPCNP com mutação *KRAS G12C***

Parâmetro de eficácia	LUMAKRAS N = 123
<b>TRO, % (IC de 95%)<sup>a</sup></b>	37,4 (28,8, 46,6)
Resposta completa, %	1,6
Resposta parcial, %	35,8
<b>DOR<sup>a</sup></b>	
Mediana <sup>b</sup> , meses (intervalo)	8,4 (1,3, 8,4)
Pacientes com duração ≥ 6 meses, %	50
<b>TCD (IC de 95%)</b>	80,5 (72,4, 87,1)
<b>SLP<sup>a</sup></b>	
Mediana, meses (IC de 95%)	6,7 (4,9, 8,1)
SLP de 6 meses, % (IC de 95%)	51,5 (41,9, 60,4)
SLP de 9 meses, % (IC de 95%)	36,2 (26,7, 45,8)
Parâmetro de eficácia	N = 126
<b>SG</b>	
Mediana, meses (IC de 95%)	12 (9,5, NE)
SG de 6 meses, % (IC de 95%)	75,5 (66,8, 82,2)
SG de 9 meses, % (IC de 95%)	63,4 (53,8, 71,5)
SG de 12 meses, % (IC de 95%)	51,6 (36,7, 64,5)

IC = intervalo de confiança; TCD = taxa de controle da doença; DOR = duração da resposta; NE = não estimável;

TRO = taxa de resposta objetiva; SG = sobrevivência geral; SLP = sobrevida livre de progressão

<sup>a</sup> Resultado de eficácia relacionado à resposta

<sup>b</sup> Estimativa usando o método de KaplanMeier

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

O sotorasibe é um inibidor potente e altamente seletivo de *KRAS<sup>G12C</sup>*, que se liga, de forma covalente e irreversível, à cisteína exclusiva de *KRAS<sup>G12C</sup>*. A inativação do *KRAS<sup>G12C</sup>* pelo sotorasibe bloqueia a sinalização e a sobrevida das células tumorais, inibe o crescimento das células e promove a apoptose seletivamente em tumores que apresentam *KRAS<sup>G12C</sup>*, um impulsor oncológico de tumorigênese em vários tipos de câncer. A potência e seletividade do sotorasibe são melhoradas pela ligação exclusiva ao compartimento P2 e à ranhura de superfície His95, bloqueando a proteína em um estado inativo que impede a sinalização a jusante sem afetar o *KRAS* tipo selvagem.

O sotorasibe demonstrou inibição *in vitro* e *in vivo* do *KRAS<sup>G12C</sup>* com atividade mínima detectável fora do alvo contra outras proteínas e processos celulares. O sotorasibe prejudicou a sinalização oncológica e a sobrevida das células tumorais em exposições clinicamente relevantes em diversos modelos pré-clínicos que expressavam *KRAS<sup>G12C</sup>*. O sotorasibe também melhorou a apresentação de antígenos e a produção de citocinas inflamatórias somente em células tumorais com *KRAS<sup>G12C</sup>*. O sotorasibe induziu respostas inflamatórias antitumorais e imunidade, gerando regressões tumorais permanentes e completas em camundongos imunocompetentes implantados com tumores que expressavam *KRAS<sup>G12C</sup>*.

#### Eletrofisiologia cardíaca

O efeito do sotorasibe sobre o intervalo QT foi avaliado em 156 pacientes que receberam LUMAKRAS 960 mg uma vez ao dia em estudos clínicos. O LUMAKRAS não prolongou o intervalo QT para nenhuma extensão clinicamente relevante. Em concentrações de pico, a alteração média da avaliação inicial foi inferior a 5 ms. Nenhum paciente teve um grande aumento médio no QTc (> 20 ms) no estudo.

#### Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do sotorasibe foi caracterizada em pacientes com tumores sólidos com mutação *KRAS G12C*, incluindo CPCNP, e indivíduos saudáveis.

#### Absorção

Depois da administração oral de dose única, o sotorasibe foi absorvido com tempo médio para atingir a concentração de pico de 1 hora.

#### Efeito dos alimentos

Depois da administração de sotorasibe com uma refeição altamente calórica e com alto teor de gordura, não houve efeito sobre a  $C_{\text{máx}}$ , e a AUC aumentou 38% em comparação com a administração em condições de jejum. O sotorasibe pode ser administrado com ou sem alimentos.

### Distribuição

O volume médio de distribuição em estado estável do sotorasibe foi de 211 l. A ligação da proteína no plasma *in vitro* do sotorasibe foi de 89%.

### Metabolismo

As principais vias metabólicas do sotorasibe foram conjugação e metabolismo oxidativo.

### Eliminação

A 960 mg uma vez ao dia, a depuração aparente em estado estável é de 26,2 l/h. A meia-vida média é de 5 horas. O estado estável foi alcançado em 22 dias e permaneceu estável. Nenhum acúmulo com várias dosagens foi observado. O sotorasibe é eliminado principalmente nas fezes, com aproximadamente 74% da dose recuperada nas fezes e 6% (1% inalterada) recuperada na urina.

### Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do sotorasibe com base na idade, sexo, raça, peso corporal, linha de terapia, ECOG PS, insuficiência renal leve (depuração de creatinina:  $\geq 60$  mL/min), ou insuficiência hepática leve (AST ou ALT  $< 2,5 \times$  LSN ou bilirrubina total  $< 1,5 \times$  LSN). O efeito do comprometimento renal moderado a grave na farmacocinética do sotorasibe não foi estudado.

#### Insuficiência hepática

Em comparação aos indivíduos com função hepática normal, a  $AUC_{inf}$  do sotorasibe diminuiu em 25,4% em indivíduos com insuficiência moderada e aumentou em 3,6% em indivíduos com insuficiência grave. A  $AUC_{inf}$  separada de sotorasibe aumentou em 1,8 vezes em indivíduos com insuficiência hepática moderada e em 6,3 vezes em indivíduos com insuficiência hepática grave.

### Estudos de interação medicamentosa

#### Estudos clínicos

##### *Efeito de outros medicamentos no sotorasibe*

*Agente redutor de acidez:* Em condições alimentadas (refeições de caloria padrão com quantidade moderada de gordura), a coadministração de várias doses de omeprazol (IBP) com uma dose única de 960 mg de LUMAKRAS diminuiu a  $C_{max}$  do sotorasibe em 65% e a AUC em 57%.

A coadministração de uma única dose de famotidina (antagonista do receptor  $H_2$ ) administrada 10 horas antes e 2 horas depois de uma única dose de 960 mg de LUMAKRAS diminuiu a  $C_{max}$  do sotorasibe em 35% e a AUC em 38%.

Em condições de jejum, a coadministração de várias doses de omeprazol com uma única dose de 960 mg de LUMAKRAS diminuiu a  $C_{max}$  do sotorasibe em 57% e a AUC em 42% [consulte **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**].

*Indutores fortes de CYP3A4:* A coadministração de LUMAKRAS com várias doses de rifampicina (um indutor forte de CYP3A4) reduziu a  $C_{max}$  do sotorasibe em 35% e a AUC em 51% [consulte **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**].

*Inibidores fortes de CYP3A4 e sistemas de transporte:* Nenhum efeito clinicamente significativo sobre a exposição do sotorasibe foi observado depois da coadministração de LUMAKRAS com itraconazol (um forte inibidor de CYP3A4 e de glicoproteína P [gpP]), dose única de rifampicina (um inibidor de OATP1B1/1B3) ou metformina (um substrato de MATE1/MATE2K).

##### *Efeito do sotorasibe sobre outros medicamentos*

*Substratos de CYP3A4:* A coadministração de LUMAKRAS com midazolam (um substrato sensível de CYP3A4) reduziu a  $C_{max}$  do midazolam em 48% e a AUC em 53% [consulte **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**].

##### *Substratos da BCRP*

A coadministração de LUMAKRAS com rosuvastatina (um substrato da BCRP) aumentou a  $C_{max}$  de rosuvastatina em 70% e a AUC em 34% [vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**].

#### *Estudos in vitro*

*Enzimas CYP:* Os dados *in vitro* indicados para o sotorasibe não inibem as CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes.

*Sistemas de transporte:* Os dados *in vitro* indicaram que o sotorasibe pode ter potencial para inibir a BCRP. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

### Dados de segurança pré-clínicos/Toxicologia não clínica

#### Mutagenicidade

O sotorasibe não foi mutagênico em um ensaio de mutagenicidade bacteriana (Ames). O sotorasibe não foi genotóxico nos ensaios do micronúcleo e cometa *in vivo* em ratos.

#### Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o sotorasibe.

#### Comprometimento da fertilidade

Estudos de fertilidade/desenvolvimento embrionário precoce não foram realizados com o sotorasibe. Não houve efeitos adversos nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos nos estudos toxicológicos gerais realizados em cães e ratos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

##### Hipersensibilidade

O LUMAKRAS é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida ao sotorasibe ou a qualquer componente da formulação do produto.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Hepatotoxicidade

O sotorasibe pode causar hepatotoxicidade, que pode causar lesão hepática induzida por medicamento (DILI) e hepatite. O sotorasibe foi associado a elevações transitórias das transaminases séricas (ALT e AST). Estas elevações melhoraram ou se resolveram com modificação da dose ou descontinuação permanente do tratamento e não resultaram em quaisquer casos de insuficiência hepática ou casos fatais em estudos clínicos. Entre os pacientes que apresentaram hepatotoxicidade, 38% tiveram hepatotoxicidade levando à interrupção ou redução da dose. No geral, 26% dos pacientes com hepatotoxicidade receberam corticosteroides concomitantes. Os casos de aumento das enzimas hepáticas podem ser assintomáticos. Os pacientes devem ser monitorados quanto à função hepática (ALT, AST, bilirrubina total) antes do início de LUMAKRAS, a cada 3 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento, depois uma vez por mês ou conforme clinicamente indicado, com testes mais frequentes em pacientes que desenvolveram elevações das transaminases e / ou bilirrubina. Com base na gravidade das anormalidades laboratoriais, o tratamento com LUMAKRAS deve ser interrompido até recuperação para grau  $\leq 1$  ou grau basal, e a dose deve ser modificada ou permanentemente descontinuada conforme recomendado (**vide POSOLOGIA E USO**).

##### Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite

A DPI / pneumonite ocorreu em pacientes tratados com LUMAKRAS com exposição anterior a imunoterapia ou radioterapia (**vide EVENTOS ADVERSOS**). Monitore os pacientes quanto a novos ou agravamento de sintomas pulmonares indicativos de DPI/ pneumonite (por exemplo, dispneia, tosse, febre). Suspenda imediatamente o uso LUMAKRAS em pacientes com suspeita de DPI/ pneumonite e descontinue o LUMAKRAS permanentemente se nenhuma outra causa potencial de DPI/ pneumonite for identificada (**vide POSOLOGIA E USO**).

##### Populações especiais

##### Gravidez

Não há estudos clínicos com o uso de LUMAKRAS em gestantes.

Em estudos de desenvolvimento embrionário/fetal em ratos e coelhos, o sotorasibe oral não foi teratogênico.

Em rato, não houve efeitos sobre o desenvolvimento embrionário/fetal até a dose mais alta testada (3,9 vezes mais alta do que a exposição na dose humana máxima recomendada [DHMR] de 960 mg baseada na área sob a curva [AUC]).

Em coelho, os pesos corporais fetais mais baixos e uma redução do número de metacarpos ossificados nos fetos foram observados somente no nível de dose mais alto testado (2,2 vezes mais alto que a exposição na DHMR de 960 mg com base na AUC), que estava associada a efeitos maternos como diminuição do ganho de peso corporal e diminuição do consumo de alimentos durante a fase de dosagem. A ossificação reduzida, como evidência de supressão do crescimento associada à redução do peso corporal fetal, foi interpretada como efeito não específico na presença de toxicidade materna significativa.

Informe a paciente sobre os possíveis riscos para o feto se o LUMAKRAS for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto estiver tomando o LUMAKRAS.

**Categoria B para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### Lactação

Devido ao possível risco de o tratamento com LUMAKRAS causar efeitos adversos em crianças amamentadas, é necessário tomar a decisão de interromper a amamentação durante o tratamento e por uma semana após a dose, ou de interromper o tratamento com LUMAKRAS durante a amamentação.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

##### Fertilidade

Não há estudos clínicos para avaliar o efeito do LUMAKRAS na fertilidade.

##### Pediatria

A segurança e a eficácia do LUMAKRAS em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

##### Geriatría

Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre pacientes geriátricos ( $\geq 65$  anos) e pacientes mais jovens. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes geriátricos.

##### Comprometimento hepático

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B). Não existem dados relacionados a segurança e eficácia clínica de múltiplas doses de LUMAKRAS quando administrado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). LUMAKRAS deve ser usado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se considerar ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). Para as modificações de dose recomendadas em caso de reações adversas, consulte 9.

REAÇÕES ADVERSAS.

### Insuficiência renal

Com base na análise farmacocinética da população, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina:  $\geq 60$  ml/min). O LUMAKRAS não foi estudado em pacientes com grau moderado ou grave (depuração da creatinina:  $< 60$  ml/min) de insuficiência renal.

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir e de usar máquinas

O LUMAKRAS não tem influência ou é insignificante na capacidade de dirigir e usar máquinas.

**Cuidado: Contém lactose** Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má absorção de glicose-galactose

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Efeitos de outros medicamentos no LUMAKRAS

#### *Agentes redutores de acidez*

A coadministração de LUMAKRAS com IBP (omeprazol) ou antagonista do receptor  $H_2$  (famotidina) levou a uma diminuição das concentrações de sotorasibe. A coadministração de IBPs e de antagonistas do receptor  $H_2$  com LUMAKRAS não é recomendada porque o impacto na eficácia é desconhecido. Se o tratamento com um agente redutor de acidez for necessário, tome o LUMAKRAS 4 horas antes ou 10 horas depois da administração de um antiácido local [consulte **Propriedades farmacocinéticas**].

#### *Indutores fortes de CYP3A4*

A coadministração do LUMAKRAS com um indutor forte de CYP3A4 (rifampina) levou a uma diminuição das concentrações de sotorasibe. A coadministração de indutores fortes de CYP3A4 com LUMAKRAS não é recomendada porque o impacto na eficácia é desconhecido [consulte **Propriedades farmacocinéticas**].

### Efeitos do LUMAKRAS sobre outros medicamentos

#### *Substratos de CYP3A4*

O LUMAKRAS é um indutor de CYP3A4 moderado. A coadministração de LUMAKRAS com substratos de CYP3A4 levou a uma diminuição das suas concentrações plasmáticas, o que pode reduzir a eficácia desses substratos [consulte **Propriedades farmacocinéticas**]. Evite a coadministração de LUMAKRAS com substratos de CYP3A4 com índices terapêuticos restritos. Se a coadministração não puder ser evitada, ajuste a dosagem do substrato de CYP3A4 de acordo com a rotulagem aprovada do produto.

#### *Substratos da BCRP*

LUMAKRAS é um inibidor fraco da BCRP. A coadministração de LUMAKRAS com um substrato da BCRP levou a um aumento nas concentrações plasmáticas do substrato da BCRP o que pode aumentar os efeitos desses substratos [vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**]. Quando coadministrado com LUMAKRAS, monitore as reações adversas do substrato da BCRP e reduza a dosagem do substrato da BCRP, de acordo com a bula do produto.

#### *Efeito do sotorasibe em substratos de glicoproteína P*

A co-administração de sotorasibe com digoxina (um substrato da glicoproteína P) aumentou a  $C_{max}$  em 1,9 vezes e a  $AUC_{inf}$  em 1,2 vezes da digoxina administrada isoladamente. A coadministração de LUMAKRAS com substratos da gp-P com índices terapêuticos estreitos não é recomendada. Se a co-administração não puder ser evitada, ajuste a dosagem do substrato gp-P de acordo com a bula do produto.

## 7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o LUMAKRAS em temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C.

Incompatibilidades: não há incompatibilidades conhecidas.

**Validade da apresentação em frascos:** 24 meses

**Validade da apresentação em blisters:** 36 meses

**Número do lote e datas de fabricação e validade:** consulte a embalagem.

**Não use o medicamento da data de validade. Mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Antes de usar, observe a aparência do medicamento.**

**Depois de aberto, é válido por 30 dias.**

**Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E USO

Confirme a presença da mutação *KRAS G12C* usando um teste validado antes de iniciar o uso do LUMAKRAS.

### Posologia

A dose recomendada de LUMAKRAS é de 960 mg (oito comprimidos de 120 mg) via oral uma vez por dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Se uma dose de LUMAKRAS for perdida, não tome a dose se tiverem passado 6 horas do tempo de dosagem programado. Retome o tratamento conforme prescrito no dia seguinte.

Não tome uma dose adicional se vomitar depois de tomar LUMAKRAS. Retome o tratamento conforme prescrito no dia seguinte.

#### Modificações da dose

Os níveis de redução de dose de LUMAKRAS estão resumidos na Tabela 2. As modificações na dose para reações adversas são fornecidas na Tabela 3.

Se ocorrerem eventos de toxicidade, são permitidas no máximo duas reduções de dose. Interrompa o LUMAKRAS se os pacientes não conseguirem tolerar a dose mínima de 240 mg uma vez por dia.

**Tabela 2. Níveis de redução de dose recomendados para o LUMAKRAS**

Nível de redução de dose	Dose
Dose inicial	960 mg (8 comprimidos) uma vez por dia
Primeira redução de dose	480 mg (4 comprimidos) uma vez por dia
Segunda redução de dose	240 mg (2 comprimidos) uma vez por dia

**Tabela 3. Modificações de dose recomendadas para LUMAKRAS**

Reação adversa	Gravidade <sup>a</sup>	Modificação da dose
Enzimas hepáticas elevadas	AST ou ALT de grau 2 com sintomas ou AST ou ALT grau $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"><li>Interrompa o tratamento, até que seja recuperado para grau <math>\leq 1</math> ou para o grau da avaliação inicial.</li><li>Depois da recuperação, retome o tratamento no próximo nível de redução de dose.</li></ul>
	AST ou ALT $> 3 \times$ LSN com bilirrubina total $> 2 \times$ LSN na ausência de causas alternativas	<ul style="list-style-type: none"><li>Interrompa permanentemente o tratamento.</li></ul>
Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite	Qualquer Grau	<ul style="list-style-type: none"><li>Interrompa o tratamento se houver suspeita de DPI / pneumonite.</li><li>Descontinuar o tratamento permanentemente se DPI / pneumonite for confirmada</li></ul>
Náusea, vômito ou diarreia persistentes, apesar do cuidado de apoio adequado (incluindo terapia antiemética ou antidiarreica)	Grau $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"><li>Interrompa o tratamento, até que seja recuperado para grau <math>\leq 1</math> ou para o grau da avaliação inicial.</li><li>Depois da recuperação, retome o tratamento no próximo nível de redução de dose.</li></ul>
Toxicidade relacionada a outros medicamentos	Grau $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"><li>Interrompa o tratamento até que seja recuperado para grau <math>\leq 1</math> ou para o grau da avaliação inicial</li><li>Depois da recuperação, retome o tratamento no próximo nível de redução de dose.</li></ul>

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; LSN = limite superior do normal

Uma classificação definida pelos critérios de terminologia comum do National Cancer Institute para eventos adversos (CTCAE do NCI) versão 5.0

#### Coadministração de LUMAKRAS com agentes redutores de acidez

A coadministração de IBPs e de antagonistas do receptor  $H_2$  com LUMAKRAS não é recomendada. Se o tratamento com um agente redutor de acidez for necessário, tome LUMAKRAS 4 horas antes ou 10 horas depois da administração de um antiácido local [consulte **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e Propriedades farmacocinéticas**].

#### Método de administração

Tome LUMAKRAS no mesmo horário todos os dias, com ou sem ingestão de alimentos. Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, amasse nem divida os comprimidos.

#### Administração em pacientes com dificuldade de engolir sólidos

Disperse os comprimidos em 120 ml de água sem gás em temperatura ambiente e sem esmagar. Não use outros líquidos. Agite até que os comprimidos sejam dispersos em pequenos pedaços (os comprimidos não se dissolverão completamente) e beba imediatamente. A aparência da mistura pode variar de amarelo pálido a amarelo brilhante. Enxágue o recipiente com mais 120 ml (4 onças) de água e beba imediatamente. Se a mistura não for consumida imediatamente, agite a mistura novamente para garantir que os comprimidos sejam dispersos. Consuma até duas horas depois da preparação.

#### Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve (AST ou ALT  $< 2,5 \times$  LSN ou bilirrubina total  $< 1,5 \times$  LSN). A administração de sotorasibe em indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave não é recomendada.

#### Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatina, CrCL,  $\geq 60$  mL/min). LUMAKRAS não foi estudado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (CrCL  $< 60$  mL/min). Portanto, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal moderada, grave e terminal (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**)

**Este medicamento não deve ser dividido, aberto nem mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns foram diarreia (34%), náuseas (25%) e fadiga (21%). As reações adversas graves mais comuns (grau  $\geq 3$ ) foram aumento da ALT (5%), aumento da AST (4%) e diarreia (4%). As reações adversas mais comuns que conduzem à descontinuação permanente do tratamento foram o aumento da ALT (1%) e o aumento da AST (1%) e DILI (1%). As reações adversas mais comuns que levam à modificação da dose foram aumento de ALT (6%), diarreia (6%), aumento de AST (6%), náuseas (3%), aumento da fosfatase alcalina no sangue (3%) e vômitos (2%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos clínicos com LUMAKRAS são apresentadas na tabela 3 abaixo. As categorias de frequência são definidas como segue: muito comuns ( $\geq 1/10$ ), comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) muito raro ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

A segurança de LUMAKRAS foi avaliada em 359 pacientes com tumores sólidos com mutação KRAS G12C que receberam 960 mg por via oral uma vez ao dia como monoterapia. A duração mediana da exposição ao LUMAKRAS foi de 4,1 meses (intervalo: 0,02 a 21).

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito Comum ( $\geq 1/10$ )	Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia		
Distúrbios do sistema nervoso central	Dor de Cabeça		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse Dispneia		DPI / pneumonite
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia Náusea Vômito Constipação Dor Abdominal <sup>a</sup>		
Distúrbios hepatobiliares		Lesão induzida por medicamento	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia Dor nas costas		
Distúrbios gerais e alterações no local da administração	Fadiga Pirexia		
Investigações	Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada	Aumento da fosfatase alcalina sanguínea Aumento da bilirrubina sanguínea Gamma-glutamilttransferase aumentada	

<sup>a</sup>Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior

Descrição das reações adversas selecionadas

### *Enzimas hepáticas elevadas*

Em estudos clínicos, foram observadas elevações transitórias das transaminases séricas (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Elevações de ALT ocorreram em 14% dos indivíduos e elevações de AST em 16% dos indivíduos, com um tempo médio de início de 8 semanas (intervalo: 1 a 42) e 8 semanas (intervalo: 0 a 42), respectivamente. As elevações da ALT resultaram na interrupção e / ou redução da dose em 6,1% dos indivíduos, e as elevações da AST resultaram na interrupção e / ou redução da dose em 6,1% dos indivíduos.

### *DPI / pneumonite*

Em estudos clínicos, entre 359 pacientes que receberam LUMAKRAS, DPI / pneumonite ocorreu em 0,8% dos pacientes, todos os casos foram de grau 3 ou 4 no início. O tempo médio para o primeiro aparecimento de DPI / pneumonite foi de 2 semanas (intervalo: 2 a 18 semanas). LUMAKRAS foi descontinuado devido a DPI / pneumonite em 0,6% dos pacientes (ver **POSOLOGIA E USO** e **AVISOS E PRECAUÇÕES**).

### *Idosos*

Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) e pacientes mais jovens (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** e **POSOLOGIA E USO**).

**Aviso: trata-se de um novo medicamento e, embora a pesquisa tenha indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo se indicado e usado corretamente, pode haver eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica com sobredosagem de LUMAKRAS. Em caso de sobredosagem, trate o paciente sintomaticamente e institua medidas de suporte, conforme necessário.

**Em caso de envenenamento, ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientação.**

**INFORMAÇÕES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

Registro: 1.0244.0021.001-3

Importado e Registrado por:  
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.  
CNPJ: 18.774.815/000193

Produzido por:  
Patheon Inc.  
Mississauga – Canadá

**0800 264 0800**  
**SAC**  
sacbrasil@amgen.com



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/04/2024.**

LUM\_CP\_VPS\_04-1



### Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/04/2024	Pendente	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2023	1428447/23-2	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	04/03/2024	<b>Bula do Paciente:</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso usar esse medicamento? Dizeres Legais  <b>Bula do Profissional de Saúde:</b> 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados com o armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VP/VPS	120 MG COM REV CT 2 FR PLAS PEAD OPC X 120  120 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 240
27/06/2023	0656482/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/06/2023	4758177/22-8	RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de novo tipo de embalagem primária do medicamento	12/06/2023	APRESENTAÇÃO	VP/VPS	120 MG COM REV CT 2 FR PLAS PEAD OPC X 120  120 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 240
04/11/2022	4905749/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2022	4905749/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2022	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	120 MG COM REV CT 2 FR PLAS PEAD OPC X 120

24/06/2022	4339164/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/06/2022	4339164/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/06/2022	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	120 MG COM REV CT 2 FR PLAS PEAD OPC X 120
24/06/2022	4328026/22-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/01/2021	0352876/21-6	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	02/03/2022	Todos os itens	VP/VPS	120 MG COM REV CT 2 FR PLAS PEAD OPC X 120