

LUMAKRAS[®]

(sotorasibe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
Comprimidos Revestidos
120 mg

Bula do Profissional
da Saúde



LUMAKRAS®
sotorasibe

APRESENTAÇÃO

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

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

	120 mg
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

Câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)

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.

Câncer colorretal metastático (CCrM)

LUMAKRAS, em combinação com panitumumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático (mCRC) com mutação KRAS G12C que tenham recebido quimioterapia prévia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina ou irinotecano.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de pulmão de células não pequenas

CodeBreak 200

A eficácia de LUMAKRAS foi demonstrada em um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, controlado por ativo. Os pacientes deveriam ter CPCNP com mutação KRAS G12C localmente avançado e irressecável ou metastático com progressão da doença após o recebimento de inibidor de pontos de verificação imunológicos e 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). Os pacientes também deveriam ter CPCNP com mutação KRAS G12C identificado prospectivamente em amostras de tecido tumoral utilizando um teste validado realizado em um laboratório central. Pacientes com metástases cerebrais com estado neurológico estável e sem necessidade de esteroides ou em doses estáveis de esteroides por pelo menos duas semanas após a conclusão de radioterapia ou cirurgia definitiva foram elegíveis. Pacientes com metástases cerebrais ativas foram excluídos.

Um total de 345 pacientes foram randomizados em 1:1 para receber LUMAKRAS ou docetaxel. A randomização foi estratificada pelo número de linhas anteriores de terapia em doenças avançadas (1 versus 2 versus > 2), raça (asiática versus não asiática), e histórico de envolvimento do SNC (sim versus não). Pacientes receberam LUMAKRAS a 960 mg por via oral uma vez ao dia ou docetaxel a 75 mg/m² a cada 3 semanas, até a progressão da doença ou intolerância ao tratamento. Pacientes com progressão da doença pequena ou oligometastática poderiam receber doses adicionais do tratamento, a menos que a progressão da doença fosse sintomática, fosse rapidamente progressiva, exigisse intervenção urgente ou ocorresse com declínio no status de desempenho ou toxicidades graves. LUMAKRAS foi permanentemente descontinuado, se o crescimento contínuo do(s) tumor(es) em um exame posterior tivesse sido observado.

A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP), de acordo com RECIST v1.1 pelo comitê de avaliação central independente (BIRC). As medidas adicionais de resultados de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida geral (SG), duração da resposta (DoR) e resultados relatados pelo paciente (PROs). Os pacientes randomizados para o grupo de docetaxel que tiveram progressão radiológica foram autorizados a cruzar para receber tratamento com o LUMAKRAS.

As características demográficas e da doença da população geral do estudo na avaliação inicial foram: idade média de 64 anos (faixa de: 32-88 anos), ≥ 75 anos de idade (12%), sexo feminino (41%), brancos (83%), asiáticos (13%), negros (1%); 66% ECOG PS 1; 95% tinham doença em estágio IV; 97% com histologia não escamosa; 77% ex-fumantes, 19% fumantes, 4% nunca fumaram. Todos os pacientes receberam pelo menos 1 linha anterior de terapia sistêmica para CPCNP avançado; 45% receberam apenas 1 linha anterior de terapia para doença avançada, 39% receberam 2 linhas anteriores de terapia para doença avançada, 16% receberam > 2 linhas anteriores de terapia para doença avançada; 98% receberam quimioterapia à base de platina e imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 em combinação ou separadamente. Os locais de metástase extratorácica conhecidos incluíram 43% no osso e 19% no fígado e 34% tinham histórico de envolvimento do SNC.

No CodeBreak 200, houve uma melhora estatisticamente significativa na SLP nos pacientes randomizados para LUMAKRAS, em comparação ao docetaxel (consulte a Tabela 1 e a Figura 1). O estudo não observou diferença na sobrevida global entre os dois braços. No momento da análise primária, 46 pacientes (26%) randomizados para docetaxel cruzaram para o tratamento com LUMAKRAS. Resultados de eficácia do CodeBreak 200 pela BICR estão resumidos na Tabela 1.

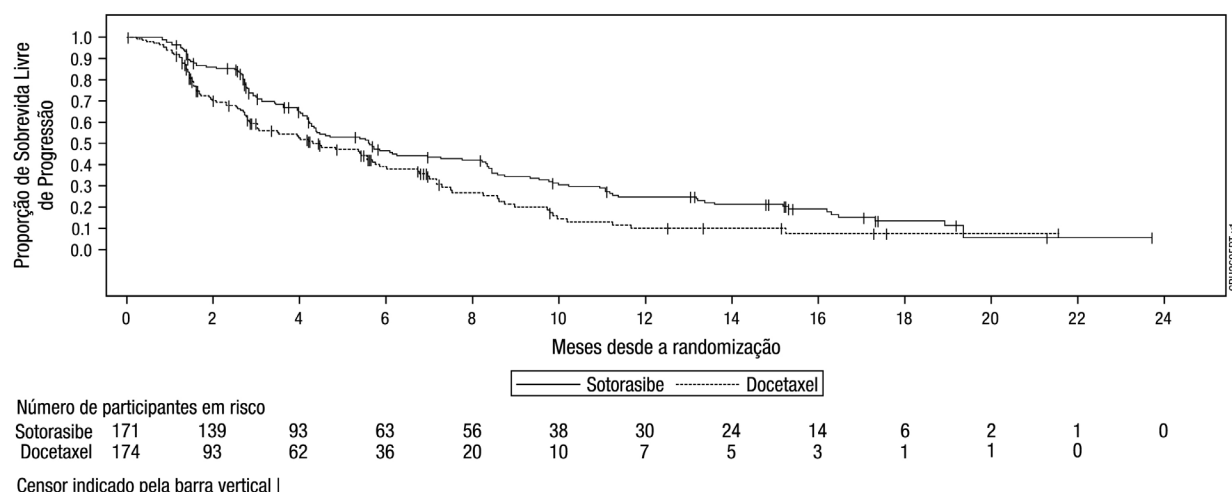
Tabela 1. Resultados de eficácia pela BICR no CodeBreak 200

Parâmetro de eficácia	LUMAKRAS N = 171	Docetaxel N = 174
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Número de eventos (%)	122 (71,3)	101 (58,0)
Mediana em meses (IC de 95%)	5,6 (4,3, 7,8)	4,5 (3,0, 5,7)
Razão de risco (IC de 95%)	0,66 (0,51, 0,86)	
valor de <i>p</i>	0,002	
Taxa de resposta global (TRG)		
TRG, % (IC de 95%)	28,1 (21,5, 35,4)	13,2 (8,6, 19,2)
RC, %	1,2	0,0
RP, %	26,9	13,2
Duração da resposta (DoR)		
Mediana em meses (IC de 95%)	8,6 (7,1; 18,0)	6,8 (4,3; 8,3)
Sobrevida Global (SG)*		
Óbitos (%)	121 (70,8)	111 (63,8)
Mediana em meses (IC de 95%)	10,6 (8,9; 14,0)	11,3 (8,8; 15,1)
Razão de risco (IC de 95%)	0,96 (0,74; 1,23)	
valor de <i>p</i>	0,37	

IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes.

*Data de corte dos dados 18JAN2023

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão no CodeBreak 200



Comparado ao docetaxel, LUMAKRAS foi mais bem tolerado e resultou em estabilização clinicamente significativa de qualidade de vida e adiou o tempo até a deterioração do estado de saúde global, do funcionamento físico, a dispneia e a tosse.

Resultados relatados pelo paciente do CodeBreak 200

Resultados relatados pelo paciente foram coletados usando os EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, GP5 do FACT-G e PRO-CTCAE. As taxas de adesão ao preenchimento dos questionários foram em geral altas, por ex. $\geq 95\%$ para EORTC QLQ-LC13 na avaliação inicial e até o ciclo 30.

Alteração do EORTC QLQ-C30 e do EORTC QLQ-LC13 da avaliação inicial até a Semana 12

A alteração da avaliação inicial até a semana 12 no estado de saúde geral/QoL (EORTC QLQ-C30), no funcionamento físico (EORTC QLQ-C30) e na dispneia (EORTC QLQ-C30/LC13 composto) mostraram agravamento no braço de docetaxel por -6,90, -8,68 e 10,09 pontos, enquanto no braço de LUMAKRAS, esses resultados foram estabilizados (alteração de 0,03; 0,10 e -0,57 pontos, respectivamente). A alteração da avaliação inicial até a semana 12 na tosse (EORTC QLQ-LC13) favoreceu LUMAKRAS (razão de possibilidades [RP] para melhores categorias = 3,21, IC de 95%: 1,55; 6,65).

Tempo de deterioração do EORTC QLQ-C30 e do EORTC QLQ-LC13

LUMAKRAS adiou o tempo até a deterioração do estado de saúde global/QoL (HR 0,694; 95% CI: 0,530; 0,909), funcionamento físico (RR 0,692; IC de 95%: 0,521; 0,920), dispneia (composta) (RR 0,629; IC de 95%: 0,479; 0,825), e tosse (RR 0,553; IC de 95%: 0,381; 0,803) comparado ao docetaxel. Em termos de semanas até a deterioração, o tempo mediano foi aumentado com LUMAKRAS em comparação ao docetaxel para o estado de saúde geral/QoL de 6,55 a 9,25 semanas, para o funcionamento físico de 9,40 a 15,09 semanas, para a dispneia (composta) de 6,55 a 12,10 semanas, e para a tosse de 15,23 a 49,26 semanas.

Escala VAS do EQ-5D-5L

Para a qualidade de vida, medida conforme a escala VAS do questionário EQ-5D-5L para o braço de LUMAKRAS, nenhuma alteração relevante da avaliação inicial foi observada (alteração de 1,5 pontos 5 dias após a administração, e 2,2 pontos na semana 12). Em contraste, para o braço do docetaxel, houve um agravamento precoce da qualidade de vida (alteração de -8,4 pontos 5 dias após a administração). Para o braço do docetaxel, a pontuação do VAS também piorou no longo prazo, por ex., com uma alteração de -5,8 pontos na semana 12, imediatamente antes da administração.

Alteração do GP5 do FACT-G e PRO-CTCAE da avaliação inicial até a Semana 12

Comparado ao LUMAKRAS, os pacientes que receberam docetaxel foram mais afetados pelos efeitos colaterais (RP 5,71; GP5 do FACT-G). Pacientes tratados com docetaxel apresentaram sintomas (PRO-CTCAE) com uma maior gravidade (dor: RP 2,94, dores musculares: RP 4,40, dores nas articulações: RP 4,17, feridas na boca ou na garganta: RP 4,26). Além disso, seus sintomas interferiram mais intensamente em suas atividades habituais ou diárias (dor: RP 3,18, dores musculares: RP 3,90, dores nas articulações: RP 10,68).

Dados de eficácia das metástases do SNC no CodeBreak 200

Quarenta pacientes no braço de LUMAKRAS e 29 pacientes no braço de docetaxel tiveram histórico de envolvimento do SNC na avaliação inicial pela BICR. Entre eles, 15 pacientes no braço de LUMAKRAS e 10 pacientes no braço de docetaxel tiveram eventos de recorrência da doença do SNC, conforme determinado pela revisão BICR. O tempo mediano de recorrência do SNC foi de 11,6 meses (IC de 95%: 5,6, NE) para LUMAKRAS e 6,0 meses (IC de 95%: 3,3, NE) para docetaxel. A razão de risco foi de 0,63 (IC de 95%: 0,24, 1,6).

CodeBreak 100

A eficácia do LUMAKRAS foi demonstrada em um estudo multicêntrico de braço único aberto (CodeBreak 100 de Fase 2 Parte A) 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 incluídos e tratados com LUMAKRAS 960 mg uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável; 124 pacientes tiveram pelo menos uma lesão mensurável na avaliação inicial, conforme avaliado pelo comitê de avaliação central independente (BICR), de acordo com RECIST v1.1, e foram incluídos na análise de resultados de eficácia relacionados à resposta. A mediana de duração de tratamento foi de 5,5 meses (faixa de 0 a 15) com 48% dos pacientes tratados por ≥ 6 meses e 33% dos pacientes tratados por ≥ 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% ≥ 65 anos e 8% ≥ 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 2. A TRO foi de 37% (IC de 95%: 29, 47). Os pacientes com respostas objetivas tiveram DOR variando de 1,2 a 11,1 meses e 43% ainda estavam em terapia com resposta contínua, depois de uma mediana de tratamento de 9,6 meses. A TR mediana foi de 1,4 mês (intervalo de 1,2 a 10,1), 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 2. Resultados de eficácia em CodeBreak 100 para pacientes com CPCNP com mutação *KRAS G12C*

Parâmetro de eficácia	LUMAKRAS N = 124
TRO, % (IC de 95%)^a	37,1 (28,6, 46,2)
Resposta completa, %	2,4
Resposta parcial, %	34,7
DOR^a	
Mediana ^b , meses (intervalo)	10,0 (1,2; 11,1)
Pacientes com duração ≥ 6 meses, %	56,5
TCD (IC de 95%)	80,6 (72,6; 87,2)
SLP^a	
Mediana, meses (IC de 95%)	6,8 (5,1; 8,2)
SLP de 6 meses, % (IC de 95%)	52,2 (42,6; 60,9)
SLP de 9 meses, % (IC de 95%)	37,2 (28,1; 46,3)
Parâmetro de eficácia	N = 126

Parâmetro de eficácia	LUMAKRAS N = 124
SG	
Mediana, meses (IC de 95%)	12,5 (10,0, NE)
SG de 6 meses, % (IC de 95%)	75,5 (66,8, 82,2)
SG de 9 meses, % (IC de 95%)	63,5 (54,3, 71,4)
SG de 12 meses, % (IC de 95%)	51,4 (41,9, 60,1)

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

^a Resultado de eficácia relacionado à resposta

^b Estimativa usando o método de KaplanMeier

Câncer colorretal metastático (CCRM)

A eficácia do LUMAKRAS em combinação com panitumumabe foi avaliada no CodeBreaK 300 (Estudo 20190172), um estudo fase 3 multicêntrico, randomizado, aberto, com controle ativo, conduzido em pacientes previamente tratados com câncer colorretal metastático (CCRM) com mutação KRAS G12C. Os principais critérios de elegibilidade incluíram pacientes com 18 anos de idade ou mais, que haviam recebido pelo menos uma linha anterior de terapia para câncer colorretal metastático e que haviam recebido fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano para doença metastática, a menos que houvesse uma contraindicação médica. Pacientes com tumores MSI-H devem ter recebido terapia prévia com inibidores de checkpoint, se disponível, a menos que contraindicado. Pacientes com tumores com mutação BRAF V600E devem ter recebido tratamento prévio com encorafenibe e cetuximabe, se disponível, a menos que contraindicado.

Todos os pacientes deveriam ter CCRM com mutação KRAS G12C identificado prospectivamente em amostras de tecido tumoral, utilizando um teste validado realizado em um laboratório central. Outros critérios de elegibilidade incluíram uma escala do desempenho Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de ≤ 2 e pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST v1.1).

Um total de 160 pacientes com CCRM previamente tratados com a mutação KRAS G12C foram inscritos e randomizados 1:1:1 para receber LUMAKRAS 960 mg via oral uma vez ao dia e panitumumabe 6 mg/kg IV a cada 2 semanas (N = 53), ou LUMAKRAS 240 mg via oral uma vez ao dia e panitumumabe 6 mg/kg IV a cada 2 semanas (N = 53), tratamento padrão (SOC) a escolha do investigador - trifluridina/tipiracila ou regorafenibe (N = 54). A randomização foi estratificada por terapia antiangiogênica prévia (sim ou não), tempo entre o diagnóstico inicial da doença metastática e a randomização (≥ 18 meses; < 18 meses) e status ECOG (0 ou 1 versus 2). Os pacientes receberam tratamento até a progressão da doença, falta de benefício clínico ou intolerância ao tratamento. No CodeBreaK 300, os pacientes foram autorizados a continuar apenas com LUMAKRAS após a descontinuação do panitumumabe, se o investigador considerasse que o paciente estava obtendo benefício clínico [ver Modificação de dose (4.2.1)]. Se o LUMAKRAS tiver sido descontinuado por qualquer motivo, o panitumumabe também terá sido descontinuado.

Apenas os resultados do LUMAKRAS 960 mg em combinação com panitumumabe são descritos a seguir.

Dos 107 pacientes randomizados para o LUMAKRAS 960 mg uma vez ao dia em combinação com panitumumabe ou para os braços de controle, a idade média foi de 64 anos (faixa: 34-81 anos); 46% tinham 65 anos ou mais; 50% eram do sexo feminino; 74% eram brancos; 17% eram asiáticos; e 97% dos pacientes tinham ECOG PS 0 ou 1. O local primário da doença foi o cólon (69%) ou o reto (31%). O número mediano de linhas anteriores de terapia para doença metastática foi 2. Desses pacientes, 100% receberam fluoropirimidina prévia, 99% receberam oxaliplatina prévia, 93% receberam irinotecano prévio e 18% dos pacientes receberam trifluridina/tipiracila ou regorafenibe prévio.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP), conforme avaliado pela Revisão central independente cega (BICR) de acordo com (RECIST) 1.1. Os principais desfechos secundários de eficácia incluíram a sobrevida global (SG) e a taxa de resposta objetiva (TRO). Outros desfechos secundários de eficácia incluíram duração da resposta (DOR) e tempo para resposta (TTR).

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP para pacientes randomizados para LUMAKRAS 960 mg uma vez ao dia (1x/dia) em combinação com panitumumabe, em comparação a trifluridina/tipiracila ou regorafenibe. O estudo mostrou uma tendência de melhora na SG para pacientes randomizados para LUMAKRAS 960 mg em combinação com panitumumabe. Esse estudo não teve poder para detectar uma diferença estatisticamente significativa na SG.

Os resultados de eficácia do CodeBreaK 300 estão resumidos na Tabela 3 e nas Figura 2 e 3.

Tabela 3. Resultados de eficácia para pacientes com CCRM com mutação KRAS G12C no CodeBreaK 300

Parâmetros de eficácia	LUMAKRAS 960 mg 1x/dia + Panitumumabe (N = 53)	SOC (trifluridina/tipiracila ou regorafenibe) (N = 54)
Sobrevida livre de progressão (SLP) pelo BICR^a		
Número de eventos (%)	32 (60,4)	35 (64,8)
Mediana, meses (IC de 95%) ^b	5,62 (4,21, 6,31)	2,04 (1,91, 3,91)
Razão de risco (IC de 95%) ^c	0,48 (0,30, 0,78)	—

Parâmetros de eficácia	LUMAKRAS 960 mg 1x/dia + Panitumumabe (N = 53)	SOC (trifluridina/tipiracila ou regorafenibe) (N = 54)
Valor de p (bilateral) ^d	p = 0,005	—
Sobrevida global (SG)^a		
Óbitos (%)	24 (45,3)	30 (55,6)
Mediana, meses (IC de 95%) ^b	NA (8,61, NA)	10.25 (7.00, NA)
Razão de risco (IC de 95%) ^c	0,70 (0,41, 1,18)	—
Taxa de resposta global (ORR) pelo BICR^a		
ORR(%) (IC de 95%) ^c	26,4 (15,3, 40,3)	0,0 (0,0, 6,6)
CR, n (%)	1 (2)	0
PR, n (%)	13 (25)	0
Duração da resposta (DOR)^a		
Mediana em meses, (faixa) ^f	4,4 (1,9+, 6,0+)	—
Tempo para resposta (meses)^a		
Mediana	2,05	—
Faixa	(1,9, 3,9)	—
Taxa de controle da doença (DCR) pelo BICR^a		
DCR (IC de 95%) (%)	71,7 (57,7, 83,2)	46,3 (32,6, 60,4)

N = Número de indivíduos randomizados, NR = Não atingido

BICR = Comitê de revisão central independente cega.

^a Os resultados de SLP, ORR, DOR, TTR e DCR baseiam-se na análise primária após 90 eventos de SLP (com aproximadamente 60% de maturidade) no total dos 3 braços. Os resultados de SG são baseados na análise final de SG após 50% de eventos de morte no total dos 3 braços.

^b As medianas foram estimadas usando o método Kaplan-Meier. Os ICs de 95% foram estimados usando o método de Klein e Moeschberger com transformação logarítmica.

^c As razões de risco e os ICs de 95% foram estimados usando um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado. Uma razão de risco < 1,0 indica uma taxa média de eventos menor e uma SLP/SG mais longa para a combinação de sotorasibe + panitumumabe em relação a [trifluridina e tipiracila ou regorafenibe].

^d O valor de p foi calculado usando um teste de log-rank estratificado.

^e Os ICs de 95% foram estimados usando o método Clopper-Pearson.

^f Para DOR + indica indivíduos censurados

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão no CodeBreaK 300

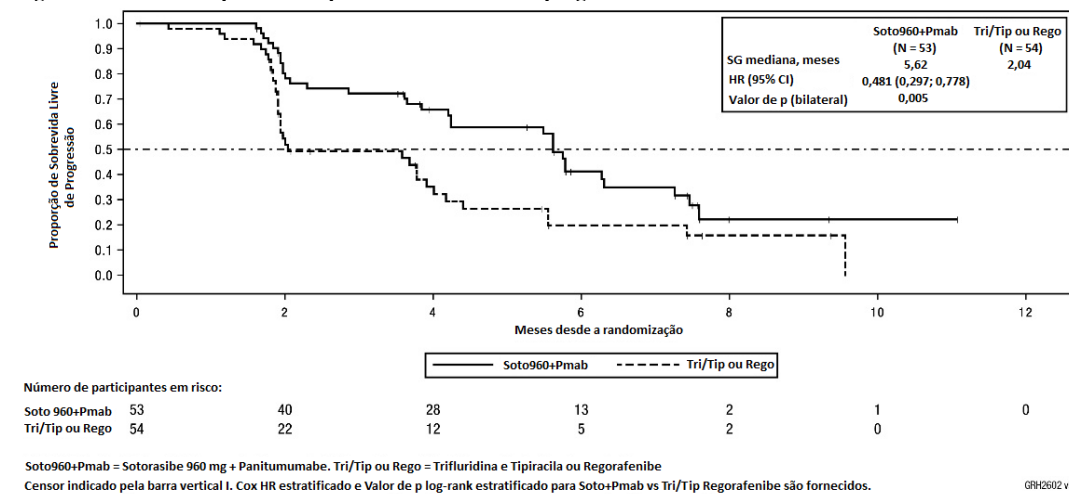
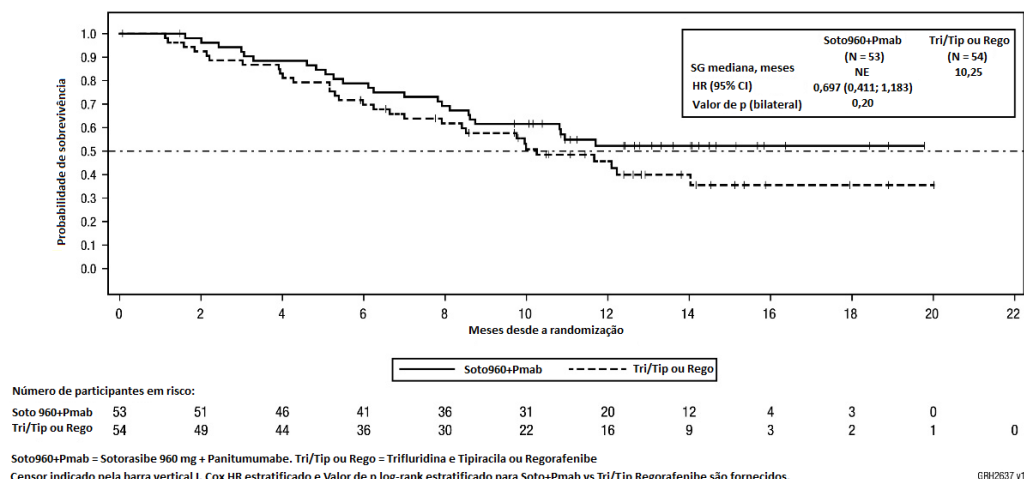


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global no CodeBreaK 300



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O sotorasibe é um inibidor potente e altamente seletivo de $KRAS^{G12C}$, que se liga, de forma covalente e irreversível, à cisteína exclusiva de $KRAS^{G12C}$. A inativação do $KRAS^{G12C}$ 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 $KRAS^{G12C}$, 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 $KRAS^{G12C}$ 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 $KRAS^{G12C}$. O sotorasibe também melhorou a apresentação de antígenos e a produção de citocinas inflamatórias somente em células tumorais com $KRAS^{G12C}$. O sotorasibe induziu respostas inflamatórias antitumorais e imunidade, gerando regressões tumorais permanentes e completas em camundongos imunocompetentes implantados com tumores que expressavam $KRAS^{G12C}$.

A combinação do sotorasibe com o anticorpo anti receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) - panitumumabe, em um modelo murino de xenoinxerto de tumor colorretal derivado de paciente, demonstrou um aumento significativo da eficácia antitumoral em comparação ao sotorasibe ou o panitumumabe isoladamente. A terapia com o inibidor de $KRAS^{G12C}$ leva ao acúmulo da ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que pode sinalizar independentemente do $KRAS^{G12C}$ e gerar resistência ao sotorasibe.

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_{max} , 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: ≥ 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 ou hepático 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

Não foi observada nenhuma interação medicamentosa entre o LUMAKRAS e panitumumabe com base na comparação de dados farmacocinéticos de estudos indiretos.

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.

Enzimas hepáticas elevadas

O sotorasibe foi associado a elevações transitórias das transaminases séricas (ALT e AST), fosfatase alcalina e bilirrubina total nos estudos clínicos de monoterapia a 960 mg com CPCNP. Em um total de 549 pacientes que receberam LUMAKRAS 960 mg em monoterapia para CPCNP, o risco de hepatotoxicidade é maior no subgrupo de pacientes com imunoterapia recente (≤ 3 meses) (40%) antes de iniciar LUMAKRAS, em comparação com aqueles que iniciaram LUMAKRAS mais de 3 meses após a última dose de imunoterapia (18%) ou aqueles que nunca receberam imunoterapia (17%). A imunoterapia recente é o maior fator preditivo de hepatotoxicidade com LUMAKRAS. Independentemente do tempo decorrido desde a imunoterapia anterior, as elevações melhoraram ou se resolveram com a interrupção do tratamento com LUMAKRAS e com o tratamento com corticosteroides. 11%, 2% e 0% dos pacientes com imunoterapia prévia. com imunoterapia prévia dentro de ≤ 3 meses, com imunoterapia prévia dentro de > 3 meses e sem imunoterapia prévia, respectivamente, interromperam o tratamento devido à elevação das enzimas hepáticas. Os casos de aumento das enzimas hepáticas podem ser assintomáticos. Realize testes periódicos de função hepática (ALT, AST, fosfatase alcalina e bilirrubina total) regularmente, com testes mais frequentes em pacientes com imunoterapia recente. Com base na gravidade das anormalidades laboratoriais, interrompa o tratamento com LUMAKRAS até a recuperação para $\leq 3 \times$ LSN ou para $\leq 3 \times$ avaliação basal (se a avaliação inicial estiver anormal) e considere o tratamento com corticosteroides, e modifique a dose ou descontinue-a permanentemente 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. A imunoterapia recente (≤ 3 meses) antes do início do LUMAKRAS pode ser considerada um fator de risco para DPI/pneumonite. Monitore os pacientes quanto a novos ou ao agravamento de sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite (por ex., dispneia, tosse, febre). Suspenda imediatamente o uso de LUMAKRAS em pacientes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinue o LUMAKRAS permanentemente se nenhuma outra causa 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.

Geriatria

Em estudos clínicos, com LUMAKRAS como monoterapia, não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre pacientes geriátricos (≥ 65 anos) e pacientes mais jovens. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes geriátricos.

Em estudos clínicos, com LUMAKRAS em combinação com panitumumabe, não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre pacientes geriátricos (≥ 65 anos) e pacientes mais jovens.

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: ≥ 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.

Quando o LUMAKRAS for usado em combinação com o panitumumabe para pacientes com CCRm com mutação KRAS G12C, consulte a bula de panitumumabe para obter as informações de Advertências e Precauções especiais associadas ao uso do panitumumabe.

Atenção: Contém lactose abaixo de 0,25 g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

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 blisters: 36 meses

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

Não use o medicamento após a 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

LUMAKRAS como agente único para CPCNP

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.

LUMAKRAS em combinação com panitumumabe para CCRm

A dosagem recomendada de LUMAKRAS é de 960 mg (oito comprimidos de 120 mg) via oral uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Administre a primeira dose de LUMAKRAS antes da primeira infusão de panitumumabe.

Consulte as informações de prescrição do panitumumabe para obter informações sobre a dosagem recomendada de panitumumabe.

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 4. Um máximo de duas reduções de dose são recomendadas para o controle de uma reação adversa (consulte a Tabela 4). Interrompa o LUMAKRAS se uma reação adversa não puder ser controlada após duas reduções de dose e os pacientes não conseguirem tolerar a dose mínima de 240 mg uma vez ao dia.

As modificações na dose para reações adversas são fornecidas na Tabela 5.

Quando o LUMAKRAS for administrado em combinação com panitumumabe, se o LUMAKRAS for temporariamente suspenso ou permanentemente descontinuado; suspenda temporariamente ou permanentemente o panitumumabe, respectivamente.

Consulte as informações de prescrição do panitumumabe em relação a modificações de dose para reações adversas associadas ao panitumumabe.

Consulte a Tabela 5 para obter orientações sobre modificação de dose e gerenciamento de reações adversas associadas ao uso de LUMAKRAS ou quando usado em combinação com panitumumabe

Tabela 4. 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 5. Modificações de dose recomendadas para LUMAKRAS

Reação adversa	Gravidade*	Modificação da dose
Enzimas hepáticas elevadas	AST ou ALT > 3 × e até 5 × LSN (ou > 3 × e até 5 × avaliação inicial, se a avaliação inicial estiver anormal) com sintomas ou AST ou ALT > 5 × LSN (ou > 5 × avaliação inicial, se a avaliação inicial estiver anormal)	- Suspenda o tratamento, até que seja recuperado para ≤ 3 × LSN ou para ≤ 3 × avaliação inicial, se a avaliação inicial estiver anormal. - Depois da recuperação, retome o tratamento no próximo nível de redução de dose.
	AST ou ALT > 3 x LSN com bilirrubina total > 2 x LSN	- Suspenda permanentemente o tratamento se nenhuma causa alternativa for identificada. - Se for identificada uma causa alternativa, não retome o tratamento até que a AST/ALT/bilirrubina retorne à avaliação inicial.
Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite	Qualquer Grau	- Suspenda o tratamento se houver suspeita de DPI / pneumonite. - Para monoterapia, descontinuar o tratamento permanentemente se DPI / pneumonite for confirmada e nenhuma outra causa for identificada. • Para a terapia combinada com panitumumabe, interrompa permanentemente o LUMAKRAS e o panitumumabe se a DPI/pneumonite for confirmada.
Náusea, vômito ou diarreia persistentes, apesar do cuidado de apoio adequado (incluindo terapia antiemética ou antidiarreica)	Grau ≥ 3	- Suspenda o tratamento, até que seja recuperado para grau ≤ 1 ou para o grau da avaliação inicial. - Depois da recuperação, retome o tratamento no próximo nível de redução de dose.

Reação adversa	Gravidade ^a	Modificação da dose
Toxicidade relacionada a outros medicamentos	Grau ≥ 3	- Suspenda o tratamento até que seja recuperado para grau ≤ 1 ou para o grau da avaliação inicial - Depois da recuperação, retome o tratamento no próximo nível de redução de dose.

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 H₂ 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 x LSN ou bilirrubina total < 1,5 x 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, ≥ 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

Monoterapia

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 ≥ 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 6 abaixo. As categorias de frequência são definidas como segue: muito comuns (≥ 1/10), comuns (≥ 1/100 a < 1/10), incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 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.

Câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)

NSCLC a 960 mg uma vez ao dia como monoterapia

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 (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥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/pneumonia	

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito Comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1000 a <1/100)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia Náusea Vômito Constipação Dor Abdominal ^a		
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 ^b Gamma-glutamilttransferase aumentada	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Apetite reduzido		

^aDor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior

^bO aumento da bilirrubina inclui bilirrubina sanguínea aumentada e hiperbilirrubinemia

Quando o LUMAKRAS for usado em combinação com o panitumumabe para pacientes com CCRm com mutação KRAS G12C, consulte as informações de bula do panitumumabe para obter as Advertências e Precauções especiais associadas ao uso do panitumumabe.

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.

Doença pulmonar intersticial (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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Idosos

Em estudos clínicos, com LUMAKRAS como monoterapia, não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) e pacientes mais jovens (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** e **POSOLOGIA E USO**). Em estudos clínicos, com LUMAKRAS em combinação com panitumumabe, não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre pacientes geriátricos (≥ 65 anos) e pacientes mais jovens.

Terapia combinada

Câncer colorretal metastático

CodeBreaK 300 a 960 mg com panitumumabe como terapia combinada

A segurança do LUMAKRAS em combinação com panitumumabe foi avaliada no CodeBreaK 300 (Estudo 20190172). Os pacientes com CCR metastático com mutação KRAS G12C receberam LUMAKRAS 960 mg via oral uma vez ao dia em combinação com panitumumabe 6 mg/kg intravenoso a cada 2 semanas (N = 53), LUMAKRAS 240 mg via oral uma vez ao dia em combinação com panitumumabe 6 mg/kg IV a cada 2 semanas (N = 53) ou padrão de tratamento a escolha do investigador (SOC) consistindo em trifluridina/tipiracila ou regorafenibe (N = 51). A duração mediana do tratamento foi de 5,8 meses (faixa: 1,0, 13,2) para LUMAKRAS 960 mg via oral uma vez ao dia em combinação com panitumumabe 6 mg/kg IV a cada 2 semanas, e 2,2 meses (faixa: 0,8, 10,3) para trifluridina/tipiracila ou regorafenibe.

Tabela 7. Reações Adversas relatadas no CodeBreaK 300 para LUMAKRAS 960 mg em combinação com panitumumabe

Reação adversa	LUMAKRAS 960 mg em combinação com panitumumabe N = 53		Trifluridina/tipiracila ou regorafenibe N = 51	
	Todos os graus n (%)	Grau 3 ou 4 n (%)	Todos os graus n (%)	Grau 3 ou 4 n (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Erupção cutânea, incluindo dermatite acneiforme ^a	43 (81,1)	11 (20,8)	4 (7,8)	1 (2,0)
Pele seca ^b	17 (32,1)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Prurido	10 (18,9)	0 (0,0)	2 (3,9)	0 (0,0)

Reação adversa	LUMAKRAS 960 mg em combinação com panitumumabe N = 53		Trifluridina/tipiracila ou regorafenibe N = 51	
	Todos os graus n (%)	Grau 3 ou 4 n (%)	Todos os graus n (%)	Grau 3 ou 4 n (%)
Distúrbio ungueal ^c	10 (18,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fissuras na pele	7 (13,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6 (11,3)	0 (0,0)	5 (9,8)	2 (3,9)
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Hipomagnesemia ^d	19 (35,9)	4 (7,5)	1 (2,0)	0 (0,0)
Hipocalcemia	4 (7,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Apetite reduzido	3 (5,7)	0 (0,0)	6 (11,8)	1 (2,0)
Hipocalemia ^e	3 (5,7)	2 (3,8)	3 (5,9)	2 (3,9)
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia	14 (26,4)	3 (5,7)	12 (23,5)	0 (0,0)
Náusea	8 (15,1)	1 (1,9)	18 (35,3)	2 (3,9)
Constipação	8 (15,1)	1 (1,9)	5 (9,8)	0 (0,0)
Dor abdominal ^f	7 (13,2)	0 (0,0)	9 (17,6)	1 (2,0)
Vômitos	6 (11,3)	1 (1,9)	6 (11,8)	1 (2,0)
Estomatite ^g	11 (20,8)	0 (0,0)	8 (15,7)	0 (0,0)
Distúrbios gerais e alterações no local da administração				
Fadiga ^h	13 (24,5)	0 (0,0)	21 (41,2)	2 (3,9)
Investigações				
Alanina aminotransferase aumentada	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Aspartato aminotransferase aumentada	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervoso				
Dor de cabeça	3 (5,7)	1 (1,9)	1 (2,0)	0 (0,0)
Distúrbios oculares				
Conjuntivite	4 (7,5)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Ceratite ⁱ	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

^a Erupção cutânea, incluindo dermatite acneiforme, inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, dermatite acneiforme, foliculite e toxicidade cutânea.

^b A pele seca inclui pele seca e xerose.

^c O distúrbio ungueal inclui distúrbio da unha, paroníquia, fissura da cutícula da unha, avulsão ungueal e toxicidade da unha.

^d Hipomagnesemia inclui hipomagnesemia e diminuição do magnésio no sangue.

^e Hipocalemia inclui hipocalemia e diminuição do potássio no sangue.

^f Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior e desconforto abdominal.

^g A estomatite inclui estomatite, inflamação da mucosa e ulceração da boca.

^h A fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar.

ⁱ Ceratite inclui ceratite e ceratite ulcerativa.

Dados de segurança agrupados do mCRC utilizando LUMAKRAS 960 mg uma vez ao dia em combinação com panitumumabe

A segurança de LUMAKRAS 960 mg em combinação com panitumumabe foi avaliada com base em dados de segurança agrupados em CCRm do CodeBreaK 300 (Estudo 20190172) e CodeBreaK 101 (Estudo 20190135 subprotocolo H). Um total de 132 pacientes com CCR metastático com mutação *KRAS G12C* recebeu LUMAKRAS 960 mg via oral uma vez ao dia em combinação com panitumumabe 6 mg/kg uma vez a cada 2 semanas. A duração mediana da exposição foi de 5,5 meses (faixa: 0 a 23) para LUMAKRAS e 5,3 meses (faixa: 0 a 22) para o panitumumabe. As reações adversas relatadas em pacientes com câncer colorretal metastático com mutação *KRAS G12C* tratados com LUMAKRAS 960 mg em combinação com panitumumabe são apresentadas na Tabela 8 abaixo. A frequência é fornecida por categoria CIOMS: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) e muito rara ($< 0,01\%$).

Tabela 8. Reações adversas relatadas em estudos clínicos de CCR para LUMAKRAS 960 mg e panitumumabe

Reação adversa	Frequência	Todos os graus (N = 132) n (%)	Grau 3 ou 4 (N = 132) n (%)
----------------	------------	-----------------------------------	--------------------------------

Reação adversa	Frequência	Todos os graus (N = 132) n (%)	Grau 3 ou 4 (N = 132) n (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Erupção cutânea, incluindo dermatite acneiforme ^a	Muito Comum	116 (87,9)	20 (15,2)
Pele seca ^b	Muito Comum	54 (40,9)	1 (0,8)
Prurido ^c	Muito Comum	40 (30,3)	1 (0,8)
Distúrbios ungueais ^d	Muito Comum	27 (20,5)	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Comum	10 (7,6)	0
Fissuras na pele	Comum	9 (6,8)	0
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	Muito Comum	40 (30,3)	4 (3,0)
Náusea	Muito Comum	38 (28,8)	1 (0,8)
Vômitos	Muito Comum	23 (17,4)	3 (2,3)
Dor Abdominal ^e	Muito Comum	23 (17,4)	5 (3,8)
Constipação	Muito Comum	20 (15,2)	2 (1,5)
Estomatite ^f	Muito Comum	25 (18,9)	0
Distúrbios gerais			
Fadiga ^g	Muito Comum	41 (31,1)	3 (2,3)
Investigações			
Alanina aminotransferase aumentada	Comum	6 (4,5)	0
Aspartato aminotransferase aumentada	Comum	6 (4,5)	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Hipomagnesemia ^h	Muito Comum	51 (38,6)	10 (7,6)
Hipocalemia ⁱ	Muito Comum	20 (15,2)	6 (4,5)
Apetite reduzido	Muito Comum	17 (12,9)	1 (0,8)
Hipocalcemia	Comum	12 (9,1)	1 (0,8)
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	Muito Comum	14 (10,6)	1 (0,8)
Distúrbios oculares			
Conjuntivite	Comum	8 (6,1)	0
Ceratite ^j	Comum	2 (1,5)	0

^a Erupção cutânea, incluindo dermatite acneiforme, inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, dermatite acneiforme, foliculite e toxicidade cutânea.

^b A pele seca inclui pele seca e xerose.

^c Prurido inclui prurido e prurido de ouvido.

^d Distúrbios ungueais incluem avulsão ungueal, fissura da cutícula da unha, distúrbio da unha, toxicidade da unha e paroníquia.

^e Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior e desconforto abdominal.

^f Estomatite inclui estomatite, inflamação da mucosa e ulceração da boca.

^g A fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar.

^h Hipomagnesemia inclui hipomagnesemia e diminuição do magnésio no sangue.

ⁱ Hipocalemia inclui hipocalemia e diminuição do potássio no sangue.

^j Ceratite inclui ceratite e ceratite ulcerativa.

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

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



LUM_CP_VPS_08-1

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
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: APRESENTAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO USAR ESSE MEDICAMENTO? Bula do Profissional de Saúde: APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	120 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 240
09/12/2025	1580883/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: APRESENTAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO USAR ESSE MEDICAMENTO? Bula do Profissional de Saúde: APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	120 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 240

21/05/2025	0682483/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/06/2024	0742005/24-6	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	19/05/2025	Bula do Paciente: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO USO ESTE MEDICAMENTO? 8. QUE MAL ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? Bula do Profissional de Saúde: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E USO 9. REAÇÕES ADVERSAS	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
10/03/2025	0323779255	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: 8. QUE MAL ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? Bula do Profissional de Saúde: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E USO 9. REAÇÕES ADVERSAS	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

05/04/2024	0436121/24-7	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	Bula do Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso usar esse medicamento? Dizeres Legais Bula do Profissional de Saúde: 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