

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de sotorasib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 108 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película amarelo, com formato oblongo (7 mm × 16 mm), com a gravação "AMG" numa das faces e "120" na face oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LUMYKRAS como monoterapia está indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com *KRAS G12C* mutado e que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica prévia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com LUMYKRAS tem de ser iniciado por um médico com experiência na utilização de terapêutica antineoplásica.

A presença de uma mutação do gene *KRAS G12C* deve ser confirmada utilizando um teste validado antes do início da terapêutica com LUMYKRAS.

Posologia

A dose recomendada é 960 mg de sotorasib (oito comprimidos de 120 mg) uma vez por dia, à mesma hora todos os dias.

Duração do tratamento

Recomenda-se o tratamento com LUMYKRAS até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses em falta ou vômitos

Se tiverem passado menos de 6 horas desde a hora prevista para a toma da dose, o doente deve tomar a dose como habitualmente. Se tiverem passado mais de 6 horas desde a hora prevista para a toma da

dose, o doente não deve tomar a dose. O tratamento deve ser continuado conforme prescrito no dia seguinte.

Se ocorrerem vômitos após a toma de LUMYKRAS, o doente não deve tomar uma dose adicional no mesmo dia e o tratamento deve continuar conforme prescrito no dia seguinte.

Modificações da dose

A dosagem deve ser modificada tendo em conta a toxicidade de LUMYKRAS. As regras de redução da dose descritas na secção 4.2 baseiam-se em dados clínicos. Os dados farmacocinéticos (PK) sugerem uma exposição semelhante em doses mais baixas de sotorasib. Os níveis de redução da dose estão resumidos na tabela 1. As modificações da dose devido a reações adversas estão indicadas na tabela 2 (ver secção 5.2).

Se ocorrerem acontecimentos de toxicidade, são permitidas, no máximo, duas reduções de dose. O tratamento com LUMYKRAS deve ser descontinuado se os doentes não conseguirem tolerar a dose mínima de 240 mg uma vez por dia.

Tabela 1. Níveis de redução da dose de sotorasib recomendados

Nível de redução da dose	Dose
Dose inicial	960 mg (oito comprimidos de 120 mg) uma vez por dia
Primeira redução da dose	480 mg (quatro comprimidos de 120 mg) uma vez por dia
Segunda redução da dose	240 mg (dois comprimidos de 120 mg) uma vez por dia

Tabela 2. Modificações da dose recomendadas para sotorasib

Reação adversa	Gravidade ^a	Modificação da dose
Hepatotoxicidade	AST ou ALT de grau 2 com sintomas ou AST ou ALT de grau ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompa o tratamento até recuperar para grau ≤ 1 ou para o grau inicial • Após a recuperação, retome o tratamento no nível de redução da dose seguinte
	AST ou ALT $> 3 \times$ ULN com bilirrubina total $> 2 \times$ ULN, na ausência de causas alternativas	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinue o tratamento permanentemente
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Qualquer grau	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompa o tratamento em caso de suspeita de DPI/pneumonite • Descontinue o tratamento permanentemente em caso de confirmação de DPI/pneumonite
Náuseas, vômitos ou diarreia persistentes apesar dos cuidados de suporte (incluindo terapêutica antiemética ou antidiarreica)	Grau ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompa o tratamento até recuperar para grau ≤ 1 ou para o grau inicial • Após a recuperação, retome o tratamento no nível de redução da dose seguinte

Reação adversa	Gravidade^a	Modificação da dose
Toxicidade relacionada com outros medicamentos	Grau ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompa o tratamento até recuperar para grau ≤ 1 ou para o grau inicial • Após a recuperação, retome o tratamento no nível de redução da dose seguinte

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; ULN = limite superior do normal

^a Classificação definida pelo National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versão 5.0

Coadministração de LUMYKRAS com agentes modificadores da secreção gástrica

Não se recomenda a coadministração de inibidores da bomba de prótons (IBP) ou antagonistas dos recetores H2 com LUMYKRAS. Se for necessário um tratamento com um agente modificador da secreção gástrica, pode ser utilizado um antiácido. LUMYKRAS deve ser tomado 4 horas antes ou 10 horas após a administração de um antiácido (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos

Os dados limitados sobre a segurança e eficácia de LUMYKRAS em doentes com idade igual ou superior a 75 anos não sugerem que seja necessário um ajuste da dose em doentes idosos (ver secções 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (AST ou ALT < 2,5 × ULN ou bilirrubina total < 1,5 × ULN). Não se recomenda a administração de sotorasib em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave.

Compromisso renal

Não se recomenda o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (clearance da creatinina, CrCL ≥ 60 ml/min). O LUMYKRAS não foi estudado em doentes com compromisso renal moderado e grave (CrCL < 60 ml/min). Por conseguinte, devem ser tomadas precauções ao tratar doentes com compromisso renal moderado, grave ou terminal (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de LUMYKRAS na população pediátrica no tratamento de cancro do pulmão de não pequenas células.

Modo de administração

LUMYKRAS destina-se a administração por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Não existem dados que suportem a administração de LUMYKRAS se os comprimidos forem mastigados, esmagados ou divididos, no entanto os comprimidos podem ser dispersados em água (ver abaixo). Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

Administração em doentes que têm dificuldade em engolir sólidos

Os doentes devem dispersar os comprimidos em 120 ml de água não gaseificada à temperatura ambiente, sem os esmagar. Não devem ser utilizados outros líquidos. Os doentes devem mexer até os comprimidos serem dispersados em partes pequenas (o comprimido não se dissolverá totalmente) e beber imediatamente. O aspeto da mistura pode variar de amarelo claro a amarelo vivo. O recipiente deve ser lavado com 120 ml adicionais de água, que deve ser bebida imediatamente. Se a mistura não for bebida imediatamente, os doentes devem mexer novamente para garantir que os comprimidos são dispersados. A dispersão deve ser eliminada se não for bebida no prazo de 2 horas.

Se for necessária a administração através de uma sonda nasogástrica (NG) ou de uma sonda de gastrostomia endoscópica percutânea (PEG), siga o processo acima para a dispersão inicial e para a lavagem residual dos comprimidos de 120 ml. A suspensão dispersada e a lavagem devem ser administradas em conformidade com as instruções do fabricante das sondas NG ou PEG com os jatos de água adequados. Administre a dispersão no prazo de 2 horas após a preparação, conservada à temperatura ambiente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hepatotoxicidade

Sotorasib pode causar hepatotoxicidade, o que pode resultar em lesão hepática induzida por fármacos e hepatite. Sotorasib tem sido associado a elevações transitórias de transaminases séricas (ALT e AST). Estas elevações melhoraram ou foram resolvidas com a modificação da dose ou a descontinuação permanente do tratamento e não resultaram em quaisquer casos de insuficiência hepática ou casos fatais em estudos clínicos. Entre os doentes com hepatotoxicidade, 38% sofreram de hepatotoxicidade que levou a uma interrupção ou redução da dose. Globalmente, 26% dos doentes com hepatotoxicidade receberam corticosteroides concomitantes. Os casos de aumento das enzimas hepáticas podem ser assintomáticos. Os doentes devem ser monitorizados quanto à função hepática (ALT, AST e bilirrubina total) antes do início de LUMYKRAS, de 3 em 3 semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento, depois uma vez por mês ou conforme clinicamente indicado, com análises mais frequentes em doentes que desenvolvam elevações de transaminase e/ou de bilirrubina. Com base na gravidade das anomalias laboratoriais, o tratamento com LUMYKRAS deve ser interrompido até recuperação até ao grau ≤ 1 ou até ao grau inicial, e a dose deve ser modificada ou o tratamento deve ser descontinuado permanentemente, conforme recomendado (ver secção 4.2).

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

Ocorreram casos de DPI/pneumonite em doentes tratados com LUMYKRAS com exposição prévia a imunoterapia ou radioterapia (ver secção 4.8). Monitorize os doentes quanto a sintomas pulmonares novos ou agravados indicativos de DPI/pneumonite (por exemplo, dispneia, tosse, febre). Suspenda imediatamente LUMYKRAS em doentes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinue LUMYKRAS permanentemente se não forem identificadas outras causas potenciais de DPI/pneumonite (ver secção 4.2).

Intolerância à lactose

LUMYKRAS contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos *in vitro* indicam que sotorasib é metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 e CYP3A5, e é um substrato da glicoproteína-P (gp-P). Sotorasib foi um indutor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 *in vitro*. Sotorasib é um inibidor *in vitro* de CYP2C8, CYP2D6 e CYP3A. Estudos *in vitro* indicam que sotorasib é um inibidor do transportador aniónico orgânico humano (OAT)1/3, OATP1B1, proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) e gp-P.

Efeitos de outros medicamentos no sotorasib

Agentes modificadores da secreção gástrica

A coadministração de sotorasib com um IBP (omeprazol) ou um antagonista do recetor H2 (famotidina) resultou na diminuição das concentrações de sotorasib.

Sob condições de alimentação (refeições com um teor de gordura moderado e um valor calórico normal), a coadministração de várias doses de omeprazol com uma dose única de 960 mg de sotorasib diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ de sotorasib em 65% e a AUC em 57%. A coadministração de uma dose única de famotidina administrada 10 horas antes e 2 horas após uma dose única de 960 mg de sotorasib diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ de sotorasib em 35% e a AUC em 38%.

Sob condições de jejum, a coadministração de várias doses de omeprazol com uma dose única de 960 mg de sotorasib diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ de sotorasib em 57% e a AUC em 42%.

Não se recomenda a coadministração de IBP e antagonistas do recetor H2 com LUMYKRAS, porque o impacto na eficácia de sotorasib é desconhecido. Se for necessário tratamento com um agente modificador da secreção gástrica, LUMYKRAS deve ser tomado 4 horas antes ou 10 horas após a administração de um antiácido (ver secção 4.2).

A coadministração de várias doses de itraconazol (um inibidor forte de CYP3A4 e gp-P) não aumentou as exposições a sotorasib de forma clinicamente significativa. Não se recomendam ajustes de dose de LUMYKRAS quando é coadministrado com inibidores de CYP3A4.

Indutores fortes de CYP3A4

A coadministração de sotorasib com várias doses de um indutor forte de CYP3A4 (rifampicina) diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ de sotorasib em 35% e a AUC em 51%. Não se recomenda a coadministração de indutores fortes de CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína e hipericão) com LUMYKRAS, pois estes podem diminuir a exposição a sotorasib.

Efeito de sotorasib noutros medicamentos

Substratos do CYP3A4

Sotorasib é um indutor moderado de CYP3A4. A coadministração de sotorasib com substratos do CYP3A4 resultou na diminuição das respetivas concentrações de plasma, o que pode diminuir a eficácia destes substratos.

A coadministração de sotorasib com midazolam (um substrato sensível a CYP3A4) diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam em 48% e a AUC em 53%.

Evitar a coadministração de LUMYKRAS com substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos reduzidos, incluindo, entre outros, alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, contraceptivos hormonais, pimozida, quinidina, sirolímus e tacrolimus. Se não for possível evitar a coadministração, ajuste a dose do substrato do CYP3A4 de acordo com o resumo das características do medicamento atual.

Substratos do CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19

Dados *in vitro* indicaram que sotorasib pode potencialmente induzir o CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19; a relevância clínica destes resultados é desconhecida. Quando sotorasib é coadministrado com medicamentos metabolizados por estas enzimas, recomenda-se uma monitorização adequada.

Substratos do CYP2D6

Dados *in vitro* indicaram que sotorasib pode potencialmente inibir o CYP2D6; a relevância clínica destes resultados é desconhecida. Quando LUMYKRAS é coadministrado com substratos do CYP2D6 (por exemplo, flecainida, propafenona, metoprolol), recomenda-se uma monitorização adequada.

Substratos da BCRP

LUMYKRAS é um inibidor fraco da BCRP. A coadministração de LUMYKRAS com um substrato da BCRP resultou num aumento das concentrações de plasma do substrato da BCRP, o que pode aumentar o efeito do substrato.

A coadministração de LUMYKRAS com rosuvastatina (um substrato da BCRP) aumentou a $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina em 70% e a AUC em 34%.

Quando LUMYKRAS é coadministrado com um substrato da BCRP, incluindo, entre outros, lapatinib, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina e topotecano, monitorize quanto a reações adversas do substrato da BCRP e reduza a dose de substrato da BCRP de acordo com o respetivo resumo das características do medicamento atual.

Efeito de sotorasib em substratos da gp-P

A coadministração de sotorasib com digoxina (um substrato da glicoproteína-P [gp-P]) aumentou a $C_{\text{máx}}$ de digoxina em 1,9 vezes e a AUC_{inf} em 1,2 vezes de digoxina administrada isoladamente. Não se recomenda a coadministração de LUMYKRAS com substratos da gp-P com índices terapêuticos reduzidos. Se não for possível evitar a coadministração, ajuste a dosagem do substrato da gp-P de acordo com o resumo das características do medicamento atual.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a não engravidar durante o tratamento com LUMYKRAS. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar que estão a receber LUMYKRAS têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e, pelo menos, 7 dias após a última dose de LUMYKRAS. LUMYKRAS pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, pelo que as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem acrescentar um método de barreira.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sotorasib em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O LUMYKRAS não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As doentes devem ser informadas dos perigos potenciais para o feto se LUMYKRAS for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante o tratamento com LUMYKRAS.

Amamentação

Desconhece-se se sotorasib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. LUMYKRAS não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos para avaliar o efeito de sotorasib na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de LUMYKRAS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram diarreia (34%), náuseas (25%) e fadiga (21%). As reações adversas graves (grau ≥ 3) mais comuns foram ALT aumentada (5%), AST aumentada (4%) e diarreia (4%). As reações adversas mais frequentes que resultaram na descontinuação permanente do tratamento foram o ALT aumentada (1%) e AST aumentada (1%) e lesão hepática induzida por fármacos (1%). As reações adversas mais frequentes que resultaram em modificações da dose foram ALT aumentada (6%), diarreia (6%), AST aumentada (6%), náuseas (3%), fosfatase alcalina no sangue aumentada (3%) e vômitos (2%).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas comunicadas em estudos clínicos de LUMYKRAS são apresentadas na tabela 3 abaixo. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

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

Tabela 3. Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse Dispneia		DPI/pneumonite
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vômitos Obstipação Dor abdominal ^a		
Afeções hepatobiliares		Lesão hepática induzida por fármacos	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia Dorsalgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Pirexia		
Exames complementares de diagnóstico	Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada	Fosfatase alcalina no sangue aumentada Bilirrubinemia no sangue aumentada Gamaglutamiltransferase aumentada	

^a Dor abdominal inclui dor abdominal, dor no abdômen superior, dor no baixo-ventre

Descrição das reações adversas selecionadas

Enzimas hepáticas elevadas

Em estudos clínicos, foram observadas elevações transitórias de transaminases séricas (ver secção 4.4). Ocorreram elevações de ALT em 14% dos doentes e elevações de AST em 16% dos doentes, com um tempo mediano até ao início de 8 semanas (intervalo: 1 a 42) e de 8 semanas (intervalo: 0 a 42), respetivamente. As elevações de ALT resultaram na interrupção e/ou redução da dose em 6,1% dos doentes, e as elevações de AST resultaram na interrupção e/ou redução da dose em 6,1% dos doentes.

DPI/pneumonite

Em estudos clínicos, entre os 359 doentes que receberam LUMYKRAS, ocorreram casos de DPI/pneumonite em 0,8% dos doentes, todos eles de grau 3 ou 4 no início. O tempo mediano até ao primeiro aparecimento de DPI/pneumonite foi de 2 semanas (intervalo: 2 a 18 semanas). LUMYKRAS foi descontinuado devido a DPI/pneumonite em 0,6% dos doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

Idosos

Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre doentes idosos (≥ 65 anos) e doentes mais jovens (ver secções 4.2 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme necessário. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com LUMYKRAS.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX73

Mecanismo de ação

Sotorasib é um inibidor de *KRAS G12C* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) seletivo, que se liga de forma covalente e irreversível à cisteína única de *KRAS G12C*. A inativação de *KRAS G12C* por sotorasib bloqueia a sinalização e sobrevivência de células tumorais, inibe o crescimento das células e promove a apoptose de forma seletiva em tumores com *KRAS G12C*, um estimulador oncogénico de tumorigenicidade.

Eficácia e segurança clínicas

LUMYKRAS para o tratamento de doentes com CPNPC com KRAS G12C mutado previamente tratado (CodeBreaK 100)

A eficácia de LUMYKRAS foi estudada num estudo de braço único, sem ocultação, multicêntrico (CodeBreaK 100) que incluiu doentes com CPNPC com *KRAS G12C* mutado, metastático ou localmente avançado, e que sofreram progressão da doença após receberem terapêutica prévia. Os

principais critérios de elegibilidade incluíram progressão sob imunoterapia e/ou a quimioterapia baseada em platina, e após terapêutica dirigida, caso tenham sido identificadas mutações oncogénicas acionáveis, um estado funcional de 0 ou 1 do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) e, pelo menos, uma lesão mensurável conforme definido pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1). Todos os doentes tinham de ter CPNPC com *KRAS G12C* mutado identificado de forma prospetiva em amostras tumorais através de um teste validado (kit *KRAS RGQ PCR Qiagen theascreen*[®]) e efetuado num laboratório central. Foram excluídos doentes com compromisso renal, compromisso hepático e metástases cerebrais ativas.

Foram incluídos e tratados com LUMYKRAS, 960 mg uma vez por dia, em monoterapia, um total de 126 doentes, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável; 124 doentes tinham, pelo menos, uma lesão mensurável no início do estudo, conforme avaliado pela Revisão Central Independente em Ocultação (RCIO) de acordo com o RECIST v1.1 e foram incluídos na análise de resultados de eficácia relacionados com a resposta. A duração mediana do tratamento foi 5,5 meses (intervalo: 0 a 15) com 48% dos doentes tratados durante ≥ 6 meses e 33% dos doentes tratados durante ≥ 9 meses.

O objetivo principal de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR) definida como a proporção de doentes que alcançaram RC ou RP conforme avaliado por uma RCIO de acordo com o RECIST v1.1. Outros objetivos de eficácia incluíram a duração da resposta (DOR), a taxa de controlo da doença (DCR) definida como a proporção de doentes que alcançaram RC, RP e doença estável, o tempo até resposta (TTR), a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a sobrevivência global (OS).

Os dados demográficos e as características da doença da população do estudo na avaliação inicial eram: idade mediana de 64 anos (intervalo: 37 a 80); 50% do sexo feminino; 82% de doentes caucasianos, 15% de doentes asiáticos, 2% de doentes negros; 70% de ECOG PS 1; 96% tinham doença de estágio IV; 99% com histologia não escamosa; 81% de ex-fumadores, 12% de atuais fumadores, 5% de doentes que nunca foram fumadores.

Todos os doentes receberam, pelo menos, 1 linha de terapêutica sistémica prévia para CPNPC metastático; 43% receberam previamente apenas uma linha de terapêutica, 35% receberam previamente 2 linhas de terapêutica, 22% receberam previamente 3 linhas de terapêutica, 91% receberam previamente imunoterapia anti-PD-1/PD-L1, 90% receberam previamente quimioterapia baseada em platina, 81% receberam quimioterapia baseada em platina e anti-PD-1/PD-L1. Os locais de metástases extratorácicas conhecidas incluíam 48% nos ossos, 21% no cérebro e 21% no fígado.

Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 4.

Tabela 4. Resultados da eficácia no CodeBreaK 100 para doentes com CPNPC com *KRAS G12C* mutado

Parâmetros de eficácia	LUMYKRAS N = 124
ORR, % (IC de 95%)^{a,c}	37,1 (28,6; 46,2)
Resposta completa (RC), %	2,4
Resposta parcial (RP), %	34,7
DOR^{a,d}	
Número de respondedores	46
Mediana ^b , meses (intervalo)	11,1 (6,9; 15,0)
Censurado, %	39,0
Doentes com duração ≥ 6 meses, %	63,0

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; ORR = taxa de resposta objetiva

^a Resultado de eficácia relacionado com a resposta

^b Estimado utilizando o método Kaplan-Meier

^c Com base no corte de dados de 1 de dezembro de 2020

^d Com base no corte de dados de 20 de junho de 2021

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com LUMYKRAS em todos os subgrupos da população pediátrica com CPNPC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de introdução no mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade de sotorasib ainda não foi investigada em humanos. Após uma administração de dose única por via oral, sotorasib foi absorvido com um tempo mediano até alcançar a concentração máxima de 1 hora.

Efeito dos alimentos

Após a administração de sotorasib com uma refeição com elevado teor de gordura e calorias, não houve qualquer efeito na $C_{m\acute{a}x}$, e a AUC aumentou 38% em comparação com as condições de administração em jejum. Sotorasib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente da média geométrica após 960 mg de sotorasib administrados por via oral uma vez por dia durante 8 dias consecutivos foi de 211 L (determinado utilizando uma análise não comportamental). *In vitro*, a ligação de proteínas plasmáticas de sotorasib foi de 89% e sotorasib ligou-se preferencialmente à glicoproteína ácida alfa-1 *in vitro*.

Biotransformação

As principais vias metabólicas de sotorasib foram conjugação não enzimática e metabolismo oxidativo. Dados *in vitro* indicam que sotorasib é metabolizado pelo citocromo P4502C8, CYP3A4 e CYP3A5, e é um substrato da glicoproteína-P (gp-P). Após a administração oral única de uma dose de sotorasib radioativa de 720 mg, os principais metabolitos circulantes foram um aduto de cisteína (formado através da hidrólise de um aduto de glutationa) e um metabolito oxidativo que resulta da clivagem mediada por CYP3A da metade da acrilamida de piperazina. Nenhum destes metabolitos estava farmacologicamente ativo.

Eliminação

A eliminação aparente da média geométrica após 960 mg de sotorasib administrados por via oral uma vez por dia durante 8 dias consecutivos foi de 26,2 l/hora (determinado utilizando uma análise não comportamental). A semivida média é de 5 horas. O estado estacionário foi alcançado no espaço de 22 dias e permaneceu estável. Sotorasib é eliminado principalmente nas fezes, sendo que se recuperou, aproximadamente, 74% da dose nas fezes e 6% (1% inalterada) na urina.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética não linear apresentada por sotorasib num intervalo de doses de administração oral únicas e múltiplas estudadas entre 180 e 960 mg uma vez por dia, enquanto a $C_{m\acute{a}x}$ e a $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ foram inferiores à proporção de dose. Os valores médios de $C_{m\acute{a}x}$ e $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ após várias doses

foram semelhantes em todos os regimes posológicos de 180 mg uma vez por dia a 960 mg uma vez por dia. A exposição a sotorasib diminui ao longo do tempo após o regime posológico de 960 mg uma vez por dia, até se alcançar o estado estacionário. Em estudos clínicos de fase 1 e fase 2 em todas as doses de sotorasib, as concentrações de plasma em estado estacionário foram alcançadas em aproximadamente 3 semanas .

Farmacocinética em populações especiais

Os resultados iniciais de uma análise farmacocinética da população sugerem a inexistência de diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de sotorasib com base na idade, sexo, raça ou etnicidade, peso, linha de terapêutica, ECOG PS, albumina, compromisso renal moderado (CrCL ≥ 60 ml/min) ou compromisso hepático ligeiro (AST ou ALT $< 2,5 \times$ ULN ou bilirrubina total $< 1,5 \times$ ULN). O efeito do compromisso hepático ou renal moderado a grave na farmacocinética de sotorasib não foi estudado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade

Sotorasib não foi mutagénico numa análise de mutagenicidade bacteriana (Ames). Sotorasib não foi genotóxico na análise cometa e de micronúcleo de rato *in vivo*.

Carcinogenicidade

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com sotorasib.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos de desenvolvimento de embriões/fetos de rato e coelho, sotorasib oral não foi teratogénico.

No rato, não existiram efeitos no desenvolvimento do embrião/feto até à dose mais elevada testada (3,9 vezes mais elevada do que a exposição à dose máxima recomendada em humanos [MRHD] de 960 mg com base na área sob a curva [AUC]).

No coelho, foram observados pesos do feto inferiores e uma redução do número de metacarpos ossificados em fetos apenas no nível de dose mais elevada testada (2,2 vezes superior à exposição à MRHD de 960 mg com base na AUC), os quais estavam associados a efeitos maternos, como diminuição do ganho de peso e do consumo de alimentos durante a fase de dosagem. A ossificação reduzida, como prova da retardação de crescimento associada ao peso reduzido do feto, foi interpretada como um efeito não específico na presença de toxicidade materna significativa.

Redução da fertilidade

Não foram realizados estudos de desenvolvimento embrionário precoce/fertilidade com sotorasib. Não foram registadas reações adversas nos órgãos reprodutores femininos ou masculinos em estudos toxicológicos gerais em cães e ratos.

Outros dados de segurança não clínicos

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas demonstradas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

- Toxicidade renal observada em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos.

Avaliação do risco ambiental

Estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que sotorasib tem o potencial de ser muito persistente no ambiente (ver secção 6.6). Não existe potencial para bioacumulação ou toxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose, microcristalina (E460(i))
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento de película

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser dispersado com outros líquidos além dos mencionados na secção 4.2. As bebidas ácidas (por exemplo, sumos de fruta) também devem ser excluídas.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters PVC/PE/PVDC com revestimento em papel de alumínio com 8 comprimidos revestidos por película. Apresentações de 240 comprimidos revestidos por película (1 embalagem com 30 blisters) e embalagem múltipla com 720 (3 × 240) comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com cápsula de fecho em polipropileno resistente à abertura por crianças e selado com papel de alumínio contendo 120 comprimidos revestidos por película. Apresentação de 240 comprimidos revestidos por película (1 embalagem com 2 frascos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 de janeiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmação adicional da eficácia e segurança de sotorasib no tratamento de doentes com CPNPC com <i>KRAS G12C</i> mutado, o Titular da AIM deve enviar o relatório do estudo clínico para a análise primária do estudo CodeBreak 200 de fase III (Estudo 20190009) comparando sotorasib vs. docetaxel para o tratamento de CPNPC com <i>KRAS G12C</i> mutado previamente tratado. O relatório do estudo clínico será enviado até:	31 de março de 2023

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA BLISTER (com "blue box")****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LUMYKRAS 120 mg comprimidos revestidos por película
sotorasib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

240 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar, esmagar ou dividir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1603/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LUMYKRAS

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE BLISTER DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (com "blue box")

1. NOME DO MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos revestidos por película
sotorasib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 720 (3 embalagens de 240) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar, esmagar ou dividir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1603/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LUMYKRAS

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR DE BLISTER DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (sem "blue box")

1. NOME DO MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimidos revestidos por película
sotorasib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

240 comprimidos revestidos por película. Componente de um embalagem múltipla; não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar, esmagar ou dividir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1603/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LUMYKRAS

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

LUMYKRAS 120 mg comprimido
sotorasib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LUMYKRAS 120 mg comprimidos revestidos por película
sotorasib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
240 (2 frascos de 120) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar, esmagar ou dividir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1603/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LUMYKRAS

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LUMYKRAS 120 mg comprimidos revestidos por película
sotorasib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de sotorasib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
120 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar, esmagar ou dividir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1603/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

LUMYKRAS 120 mg comprimidos revestidos por película sotorasib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é LUMYKRAS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar LUMYKRAS
3. Como tomar LUMYKRAS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar LUMYKRAS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LUMYKRAS e para que é utilizado

LUMYKRAS contém a substância ativa sotorasib e pertence ao grupo de medicamentos conhecido como agentes antineoplásicos (medicamentos para o cancro).

LUMYKRAS é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro do pulmão denominado cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), quando este se encontra num estadió avançado e se espalhou para outras partes do corpo.

LUMYKRAS é utilizado quando os tratamentos anteriores não foram eficazes em parar o crescimento do cancro e quando as células cancerígenas têm uma alteração genética que lhes permita produzir uma forma anormal da proteína denominada *KRAS G12C*. O seu médico irá testar previamente as suas células cancerígenas para verificar a ocorrência desta alteração e para se certificar de que LUMYKRAS é adequado para si.

Como funciona o LUMYKRAS?

A proteína *KRAS G12C* anormal contribui para o crescimento descontrolado das células cancerígenas. LUMYKRAS liga-se à proteína e impede-a de funcionar, o que pode abrandar ou parar o crescimento do cancro.

Caso tenha alguma dúvida sobre como funciona LUMYKRAS ou sobre o motivo pelo qual este medicamento lhe foi prescrito, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar LUMYKRAS

Não tome LUMYKRAS

- se tem alergia a sotorasib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar LUMYKRAS.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver um histórico de problemas no fígado. O seu médico poderá realizar análises de sangue para verificar a função hepática e pode decidir reduzir a dose de LUMYKRAS ou parar o tratamento.

Informe o seu médico se alguma vez teve qualquer outro problema nos pulmões. Alguns problemas nos pulmões podem agravar-se durante o tratamento com LUMYKRAS, dado que LUMYKRAS pode causar inflamação dos pulmões durante o tratamento. Os sintomas podem ser semelhantes aos do cancro do pulmão. Informe imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sintomas novos ou agravados, incluindo dificuldade em respirar, falta de ar ou tosse, com ou sem muco, ou febre.

Crianças e adolescentes

LUMYKRAS não foi estudado em crianças e adolescentes. Não se recomenda o tratamento com LUMYKRAS em pessoas menores de 18 anos.

Outros medicamentos e LUMYKRAS

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, vitaminas e suplementos à base de plantas. Tal deve-se ao facto de o LUMYKRAS poder afetar a forma como outros medicamentos funcionam, e de outros medicamentos poderem afetar a forma como o LUMYKRAS funciona.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a eficácia de LUMYKRAS:

- Medicamentos utilizados para reduzir o ácido gástrico e para tratar úlceras gástricas, indigestão e azia (ver secção 3) tais como:
 - dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol sódico ou rabeprazol (medicamentos conhecidos como "inibidores da bomba de protões")
 - ranitidina, famotidina, cimetidina (medicamentos conhecidos como "antagonistas do recetor H2")
- Rifampicina (utilizada para tratar a tuberculose)
- Medicamentos utilizados para tratar a epilepsia denominados fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina (igualmente utilizada para tratar a dor do nervo)
- Hipericão (medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão)
- Enzalutamida (utilizada para tratar o cancro da próstata)

LUMYKRAS pode reduzir a eficácia dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos utilizados para tratar dor intensa, tais como alfentanilo ou fentanilo
- Medicamentos utilizados em transplantes de órgãos para impedir a rejeição de órgãos, como ciclosporina, sirolímus, everolímus ou tacrolímus
- Medicamentos utilizados para reduzir os níveis de colesterol, como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina
- Midazolam (utilizado para tratar convulsões graves ou como sedativo antes ou durante procedimentos cirúrgicos ou médicos)

- Medicamentos utilizados para tratar problemas relacionados com o ritmo cardíaco, tais como dronedarona ou amiodarona
- Medicamentos conhecidos como anticoagulantes que impedem a coagulação do sangue, tais como rivaroxabano ou apixabano

LUMYKRAS pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis com os medicamentos seguintes:

- Medicamentos utilizados para tratar determinados cancros ou problemas inflamatórios, tais como metotrexato, mitoxantrona, topotecano e lapatinib
- Medicamentos utilizados para tratar a insuficiência cardíaca, tais como digoxina
- Medicamentos utilizados para reduzir o colesterol, tais como rosuvastatina

Contraceção

Se tomar LUMYKRAS enquanto utiliza contraceptivos orais, estes podem ser ineficazes. Além disso, deve utilizar outro método fiável de contraceção, como um método de barreira (por exemplo, preservativo), para não engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados para si e para o seu parceiro.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não deve engravidar enquanto toma este medicamento, uma vez que os efeitos de LUMYKRAS em grávidas são desconhecidos, este pode ser prejudicial ao bebé. Se tiver potencial para engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e pelo menos 7 dias após parar o tratamento.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento e nos 7 dias seguintes à toma da última dose. Isto deve-se ao facto de se desconhecer se os componentes de LUMYKRAS passam para o leite materno e se, por conseguinte, podem prejudicar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

LUMYKRAS não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

LUMYKRAS contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

LUMYKRAS contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar LUMYKRAS

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não altere a dose ou pare de tomar LUMYKRAS, a não ser que o seu médico ou farmacêutico lhe diga para o fazer. O seu médico ou farmacêutico pode reduzir a dose ou interromper o medicamento, consoante o seu grau de tolerância ao mesmo.

- A dose recomendada é de oito comprimidos (960 mg) uma vez por dia. Tome a sua dose diária de LUMYKRAS por via oral uma vez por dia, à mesma hora todos os dias.
- LUMYKRAS pode ser tomado com ou sem alimentos.
- Engula os comprimidos inteiros. Pode dispersar os comprimidos em água, mas não mastigue, esmague ou divida os comprimidos.
- Se não conseguir engolir os comprimidos LUMYKRAS inteiros:
 - Coloque a sua dose diária de LUMYKRAS em meio copo (não menos do que 120 ml) de água potável natural à temperatura ambiente, sem os esmagar. Não utilize nenhum outro líquido, incluindo bebidas ácidas (por exemplo, sumos de fruta).
 - Mexa cuidadosamente até os comprimidos ficarem em partes pequenas (os comprimidos não se dissolverão totalmente). O aspeto da mistura pode variar de amarelo claro a amarelo vivo.
 - Beba imediatamente a mistura.
 - Lave o copo com mais meio copo de água e beba imediatamente, para garantir que tomou a dose completa de LUMYKRAS.
 - Se não beber toda a mistura imediatamente, mexa-a novamente antes de acabar de beber. Beba toda a mistura no prazo de duas horas após a preparação.
- Se necessário, o seu médico pode recomendar a toma de LUMYKRAS através de uma sonda de alimentação.

Se precisar de tomar um medicamento para reduzir o ácido gástrico, os inibidores da bomba de prótons e os antagonistas dos recetores H2 não são recomendados (ver secção 2). Pode utilizar um antiácido e LUMYKRAS deve ser tomado 4 horas antes ou 10 horas após esse medicamento (ver secção 2).

Se tomar mais LUMYKRAS do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tomar mais comprimidos do que os recomendados.

Se vomitar após tomar LUMYKRAS

Se vomitar após tomar uma dose de LUMYKRAS, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte à hora prevista habitual.

Caso se tenha esquecido de tomar LUMYKRAS

Caso se tenha esquecido de tomar LUMYKRAS à hora prevista habitual e tenham passado menos de 6 horas, tome a sua dose como habitualmente. Se tiverem passado mais de 6 horas da hora prevista habitual, não tome a dose. Tome a dose seguinte à hora prevista habitual no dia seguinte.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis possíveis muito frequentes e graves de LUMYKRAS são o aumento dos níveis no sangue de determinadas enzimas hepáticas (AST/ALT), que é um sinal de problemas hepáticos. O seu médico poderá efetuar análises de sangue para verificar se o seu fígado funciona bem e pode decidir reduzir a dose de LUMYKRAS ou parar o tratamento (ver secção 2).

Outros efeitos indesejáveis possíveis de LUMYKRAS podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Diarreia
- Mal-estar (náuseas)
- Cansaço
- Vômitos
- Prisão de ventre
- Dor no estômago
- Febre
- Dor nas articulações
- Dor nas costas
- Falta de ar
- Tosse
- Contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia) que pode provocar cansaço e fadiga
- Dor de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Valores elevados de algumas enzimas incluindo enzimas no sangue verificados em análises (fosfatase alcalina, bilirrubina e gamaglutamiltransferase aumentadas)
- Lesão no fígado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Inflamação dos pulmões chamada "doença pulmonar intersticial"

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LUMYKRAS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LUMYKRAS

- A substância ativa é sotorasib. Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de sotorasib.

- Os outros componentes são:
 - Celulose, microcristalina (E460(i))
 - Lactose mono-hidratada
 - Croscarmelose sódica (E468)
 - Estearato de magnésio (E470b)
- Os comprimidos são revestidos com:
 - Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 4000 (E1521), talco (E553b) e óxido de ferro amarelo (E172)

Consulte na secção 2 LUMYKRAS contém lactose e LUMYKRAS contém sódio.

Qual o aspeto de LUMYKRAS e conteúdo da embalagem

LUMYKRAS é fornecido como um comprimido revestido por película amarelo, com formato oblongo, com "AMG" numa das faces e "120" na face oposta.

- LUMYKRAS é fornecido em blisters com 8 comprimidos revestidos por película em apresentações de 240 comprimidos revestidos por película (1 embalagem com 30 blisters) e embalagem múltipla com 720 (3 × 240) comprimidos revestidos por película.
- LUMYKRAS é fornecido em frascos com 120 comprimidos revestidos por película numa apresentação de 240 comprimidos revestidos por película (1 embalagem com 2 frascos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel.: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel.: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel.: +371 257 25888

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel.: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel.: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel.: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel.: +44 (0)1223 420305

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.