

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LUMYKRAS 120 mg tabletki powlekane
LUMYKRAS 240 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

LUMYKRAS 120 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 120 mg sotorasibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki powlekana zawiera 114 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

LUMYKRAS 240 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 240 mg sotorasibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki powlekana zawiera 53 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

LUMYKRAS 120 mg tabletki powlekane

Żółta tabletki powlekana, w kształcie podłużnym (7 mm × 16 mm), z napisem „AMG” wytłoczonym na jednej stronie oraz napisem „120” wytłoczonym na drugiej stronie.

LUMYKRAS 240 mg tabletki powlekane

Żółta tabletki powlekana, w kształcie podłużnym (8 mm × 18 mm), z napisem „AMG” wytłoczonym na jednej stronie oraz napisem „240” wytłoczonym na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy LUMYKRAS w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją *KRAS G12C*, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym LUMYKRAS powinno zostać rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LUMYKRAS należy potwierdzić obecność mutacji *KRAS G12C* za pomocą zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka sotorasibu wynosi 960 mg (osiem tabletek 120 mg lub cztery tabletki 240 mg) raz na dobę, przyjmowanego każdego dnia o tej samej porze.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem leczniczym LUMYKRAS jest zalecane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki lub wymioty

Jeśli od planowanego czasu podania dawki upłynęło mniej niż 6 godzin, pacjent powinien przyjąć dawkę jak zwykle. Jeśli od planowanego czasu podania dawki upłynęło ponad 6 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Leczenie należy kontynuować następnego dnia zgodnie z zaleceniami.

Jeśli po przyjęciu produktu leczniczego LUMYKRAS wystąpią wymioty, pacjentowi nie wolno przyjmować dodatkowej dawki tego samego dnia, a leczenie należy kontynuować zgodnie z zaleceniami następnego dnia.

Modyfikacje dawki

Dawkowanie powinno być modyfikowane w zależności od toksyczności produktu leczniczego LUMYKRAS. Zasady redukcji dawki przedstawione w punkcie 4.2 są oparte na danych klinicznych. Dane farmakokinetyczne (PK) sugerują podobną ekspozycję przy mniejszych dawkach sotorasibu (patrz punkt 5.2). Poziomy redukcji dawki podsumowano w tabeli 1. Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2.

W przypadku wystąpienia toksyczności dozwolone są maksymalnie dwie redukcje dawki. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego LUMYKRAS, jeśli pacjenci nie są w stanie tolerować minimalnej dawki 240 mg raz na dobę.

Tabela 1. Zalecane poziomy zmniejszenia dawki sotorasibu

Poziom zmniejszenia dawki	Dawka
Dawka początkowa	960 mg (osiem tabletek 120 mg lub cztery tabletki 240 mg) raz na dobę
Pierwsza redukcja dawki	480 mg (cztery tabletki 120 mg lub dwie tabletki 240 mg) raz na dobę
Druga redukcja dawki	240 mg (dwie tabletki 120 mg lub jedna tabletki 240 mg) raz na dobę

Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawki sotorasibu

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja dawki
Hepatotoksyczność	AspAT lub AIAT stopnia 2. z objawami lub AspAT lub AIAT stopnia ≥ 3 .	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie do czasu powrotu do stopnia ≤ 1. lub do osiągnięcia wartości wyjściowej Następnie należy wznowić leczenie z zastosowaniem kolejnego poziomu redukcji dawki
	AspAT lub AIAT $> 3. \times$ GGN ze stężeniem bilirubiny całkowitej $> 2. \times$ GGN, przy braku alternatywnych przyczyn	<ul style="list-style-type: none"> Trwale przerwać leczenie
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / nieinfekcyjne zapalenie płuc	Dowolny stopień	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie w przypadku podejrzenia ILD / nieinfekcyjnego zapalenia płuc Trwale przerwać leczenie w przypadku potwierdzonej ILD / potwierdzonego nieinfekcyjnego zapalenia płuc
Nudności, wymioty lub biegunka utrzymujące się pomimo leczenia wspomagającego (w tym leczenia przeciwwymiotnego lub przeciwbiegunkowego)	Stopień ≥ 3 .	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie do czasu powrotu do stopnia ≤ 1. lub do osiągnięcia wartości wyjściowej Następnie należy wznowić leczenie z zastosowaniem kolejnego poziomu redukcji dawki
Toksyczność związana z innymi produktami leczniczymi	Stopień ≥ 3 .	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie do czasu powrotu do stopnia ≤ 1. lub do osiągnięcia wartości wyjściowej Następnie należy wznowić leczenie z zastosowaniem kolejnego poziomu redukcji dawki

AIAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy

^a Klasyfikacja określona zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), wersja 5.0

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego LUMYKRAS u pacjentów w wieku 75 lat i starszych nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego LUMYKRAS u pacjentów z umiarkowanymi (B w skali Childa-Pugha) i ciężkimi (C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL \geq 60 ml/min). Nie badano produktu leczniczego LUMYKRAS u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL $<$ 60 ml/min). Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego LUMYKRAS u dzieci i młodzieży w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Sposób podawania

Produkt leczniczy LUMYKRAS przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Nie ma danych potwierdzających podawanie produktu leczniczego LUMYKRAS w przypadku żucia, rozkruszania lub dzielenia tabletek, ale tabletki można rozpuszczać w wodzie (patrz poniżej). Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez.

Podawanie pacjentom, którzy mają trudności z połykaniem pokarmów stałych

Pacjenci powinni rozpuszczać tabletki w 120 ml niegazowanej wody o temperaturze pokojowej, nie rozkruszając ich. Nie wolno stosować innych płynów. Należy mieszać tak długo, aż tabletki rozpadną się na małe kawałki (tabletki nie rozpuści się całkowicie) i natychmiast wypić. Zabarwienie mieszaniny może wahać się od bladego do jasnożółtego. Pojemnik po rozpuszczeniu należy przepłukać dodatkową ilością wody o objętości 120 ml i natychmiast wypić. Jeśli mieszanina nie zostanie natychmiast wypita, pacjent musi ponownie wymieszać zawartość i upewnić się, że tabletki zostały rozproszone. Jeśli mieszanina nie zostanie wypita w ciągu 2 godzin, musi być wyrzucona.

Jeśli wymagane jest podawanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG) lub zgłębnik do przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG), należy postępować zgodnie ze sposobem opisanym powyżej dla wstępnego przygotowania mieszaniny oraz przepłukiwania pozostałości tabletek 120 mg lub 240 mg. Podawać rozproszoną zawiesinę i wykonywać przepłukiwanie wodą zgodnie z instrukcjami producenta zgłębnika NG lub PEG. Mieszaninę należy przechowywać w temperaturze pokojowej i podać w ciągu 2 godzin od przygotowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hepatotoksyczność

Sotorasib może powodować hepatotoksyczność, która może prowadzić do polekowego uszkodzenia wątroby (ang. drug-induced liver injury, DILI) i zapalenia wątroby. Sotorasib był związany z przemijającym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (AIAT i AspAT). Zwiększona aktywność ulegała poprawie lub ustępowała po modyfikacji dawki lub trwałym przerwaniu leczenia i nie była przyczyną wystąpienia żadnych przypadków niewydolności wątroby ani przypadków śmiertelnych w badaniach klinicznych. Wśród pacjentów, u których wystąpiła hepatotoksyczność, u 38% prowadziła do przerw w podawaniu lub redukcji dawki. Ogólnie 26% pacjentów z hepatotoksycznością otrzymywało jednocześnie kortykosteroidy. Przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych mogą być bezobjawowe. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem zaburzeń czynności wątroby (AIAT, AspAT i poziom bilirubiny całkowitej) przed rozpoczęciem

stosowania produktu leczniczego LUMYKRAS, przez pierwsze 3 miesiące leczenia co 3 tygodnie, a następnie raz w miesiącu lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, z większą częstotliwością u pacjentów, u których występuje zwiększenie aktywności transaminaz i (lub) obniżenie poziomu bilirubiny całkowitej. W zależności od stopnia ciężkości nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, leczenie produktem leczniczym LUMYKRAS należy przerwać do czasu powrotu do \leq stopnia 1. lub do wartości wyjściowej, a dawkę należy zmodyfikować lub na stałe przerwać leczenie zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / nieinfekcyjne zapalenie płuc

ILD / nieinfekcyjne zapalenie płuc występowały u pacjentów leczonych produktem leczniczym LUMYKRAS z wcześniejszą ekspozycją na immunoterapię lub radioterapię (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia nowych lub nasilających się objawów płucnych wskazujących na ILD / nieinfekcyjne zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). Należy natychmiast wstrzymać leczenie produktem leczniczym LUMYKRAS w przypadku pacjentów z podejrzeniem ILD / nieinfekcyjnego zapalenia płuc i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym LUMYKRAS, jeśli nie zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn ILD / nieinfekcyjnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek produktu leczniczego LUMYKRAS podawanych pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (B i C w skali Childa-Pugha). Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy LUMYKRAS zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że sotorasib jest metabolizowany przez cytochrom P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 i CYP3A5 oraz jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Sotorasib był induktorem CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 w warunkach *in vitro*. Sotorasib stosowany *in vitro* jest inhibitorem CYP2C8, CYP2D6 i CYP3A. Badania *in vitro* wskazują, że sotorasib jest inhibitorem ludzkiego transportera anionów organicznych (OAT)1/3, OATP1B1, białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) i P-gp.

Wpływ innych produktów leczniczych na sotorasib

Produkty zmniejszające wydzielanie kwasu

Jednoczesne podawanie sotorasibu z lekiem z grupy IPP (inhibitory pompy protonowej; omeprazol) lub antagonistą receptora H₂ (famotydyna) prowadziło do obniżenia poziomu sotorasibu.

W warunkach po spożyciu posiłku (standardowo kaloryczne posiłki o umiarkowanej zawartości tłuszczu) jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek omeprazolu z pojedynczą dawką 960 mg sotorasibu zmniejszało C_{max} sotorasibu o 65% i AUC o 57%. Jednoczesne stosowanie pojedynczej

dawki famotydyliny podanej 10 godzin przed i 2 godziny po podaniu pojedynczej dawki 960 mg sotorasibu zmniejszyło C_{max} sotorasibu o 35% i AUC o 38%.

Jednoczesne podawanie wielu dawek omeprazolu na czczo z pojedynczą dawką 960 mg sotorasibu zmniejszyło C_{max} sotorasibu o 57% i AUC o 42%. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek omeprazolu na czczo z pojedynczą dawką 960 mg sotorasibu i 240 ml kwaśnego napoju (niedietetycznej coli) zmniejszyło C_{max} sotorasibu o 32% i AUC o 23%. Znaczenie kliniczne zmniejszonej ekspozycji na sotorasib podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem i colą nie zostało wyraźnie określone, a skuteczność może być zmniejszona.

Jeśli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania produktu leczniczego LUMYKRAS wraz ze środkiem zmniejszającym wydzielanie kwasu (takim jak lek z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) lub antagonistą receptora H_2), produkt leczniczy LUMYKRAS należy przyjmować z kwaśnym napojem (takim jak cola). Istnieje również możliwość przyjęcia produktu leczniczego LUMYKRAS 4 godziny przed lub 10 godzin po podaniu miejscowo działającego leku zobojętniającego kwas żołądkowy.

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A4 i P-gp) nie zwiększało ekspozycji na sotorasib w stopniu istotnym klinicznie. Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego LUMYKRAS w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A4.

Silne induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie sotorasibu z wieloma dawkami silnego induktora CYP3A4 (ryfampicyna) zmniejszyło C_{max} sotorasibu o 35% i AUC o 51%. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, enzalutamidu, mitotanu, fenytoiny i ziela dziurawca) z produktem leczniczym LUMYKRAS, ponieważ mogą one zmniejszać ekspozycję na sotorasib.

Wpływ sotorasibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

Sotorasib jest umiarkowanym induktorem CYP3A4. Jednoczesne podawanie sotorasibu z substratami CYP3A4 prowadziło do obniżenia ich poziomu w osoczu, co może zmniejszać skuteczność tych substratów.

Jednoczesne podawanie sotorasibu z midazolamem (wrażliwym substratem CYP3A4) zmniejszyło C_{max} midazolamu o 48% i AUC o 53%.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego LUMYKRAS z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym między innymi z alfentanylem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, pimozydem, chinidyną, sirolimusem i takrolimusem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych leków, należy dostosować dawkę substratu CYP3A4 zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Substraty CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sotorasib może mieć potencjał do indukowania CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19; znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane. W przypadku jednoczesnego podawania sotorasibu z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy zaleca się odpowiednie monitorowanie.

Substraty CYP2D6

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sotorasib może mieć potencjał do hamowania CYP2D6; znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane. W przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego LUMYKRAS z substratami CYP2D6 (np. flekainidem, propafenonem, metoprololem) zaleca się odpowiednie monitorowanie.

Substraty BCRP

Produkt leczniczy LUMYKRAS jest słabym inhibitorem BCRP. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego LUMYKRAS z substratem BCRP prowadziło do zwiększenia stężenia substratu BCRP w osoczu, co może nasilać jego działanie.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego LUMYKRAS z rozuwastatyną (substratem BCRP) zwiększało C_{max} rozuwastatyny o 70% i AUC o 34%.

W przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego LUMYKRAS z substratami BCRP, w tym między innymi lapatynibem, metotreksatem, mitoksantronem, rozuwastatyną i topotekaniem, należy monitorować działania niepożądane substratu BCRP i zmniejszyć dawkę substratu BCRP zgodnie z jego aktualną charakterystyką produktu leczniczego.

Wpływ sotorasibu na substraty P-gp

Jednoczesne podawanie sotorasibu z digoksyną (substratem glikoproteiny P [P-gp]) zwiększało C_{max} digoksyny 1,9-krotnie, a AUC_{inf} 1,2-krotnie w porównaniu z digoksyną podawaną samodzielnie. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego LUMYKRAS z substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy dostosować dawkę substratu P-gp zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym mogące zajść w ciążę / antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym mogącym zajść w ciążę należy doradzić, aby unikały zajścia w ciążę podczas stosowania produktu LUMYKRAS. Pacjentki w wieku rozrodczym mogące zajść w ciążę, otrzymujące produkt LUMYKRAS muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w czasie trwania leczenia i przez co najmniej 7 dni po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego LUMYKRAS. Produkt leczniczy LUMYKRAS może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, dlatego kobiety stosujące hormonalne produkty antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować metodę barierową.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania sotorasibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt LUMYKRAS nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Pacjentki należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu, jeśli produkt leczniczy LUMYKRAS jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego LUMYKRAS.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sotorasib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Produktu leczniczego LUMYKRAS nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie ma badań klinicznych oceniających wpływ sotorasibu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

LUMYKRAS nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były biegunka (34%), nudności (25%) i zmęczenie (21%). Najczęstszymi ciężkimi (stopień ≥ 3 .) działaniami niepożądanymi były zwiększenie aktywności AIAT (5%), zwiększenie aktywności AspAT (4%) i biegunka (4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego przerwania leczenia były zwiększenie aktywności AIAT (1%) i AspAT (1%) oraz, polekowe uszkodzenie wątroby (1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do modyfikacji dawki były zwiększenie aktywności AIAT (6%), biegunka (6%), zwiększenie aktywności AspAT (6%), nudności (3%), podwyższony poziom fosfatazy zasadowej we krwi (3%) i wymioty (2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego LUMYKRAS przedstawiono w tabeli 3 poniżej. Częstość występowania została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego LUMYKRAS w monoterapii oceniano u 359 pacjentów z guzami litymi z mutacją *KRAS G12C*, którzy otrzymywali 960 mg doustnie raz na dobę w monoterapii. Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy LUMYKRAS wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: od 0,02 do 21).

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Duszność		ILD / nieinfekcyjne zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty Zaparcie Ból brzucha ^a		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Uszkodzenie wątroby wywołane przez leki	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból pleców		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej we krwi Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	

^a Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy (patrz punkt 4.4). Zwiększona aktywność AIAT występowała u 14% uczestników, a zwiększona aktywność AspAT u 16% uczestników, z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą odpowiednio 8 tygodni (zakres: od 1 to 42) i 8 tygodni (zakres: od 0 to 42). Zwiększona aktywność AIAT spowodowała przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki u 6,1% uczestników, zwiększona aktywność AspAT spowodowała przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki u 6,1% uczestników.

ILD / nieinfekcyjne zapalenie płuc

W badaniach klinicznych, wśród 359 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy LUMYKRAS,ILD / nieinfekcyjne zapalenie płuc wystąpiło u 0,8% pacjentów; w momencie wystąpienia objawów wszystkie przypadki były w stopniu 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawówILD / nieinfekcyjnego zapalenia płuc wynosiła 2 tygodnie (zakres: od 2 do 18 tygodni). Stosowanie produktu leczniczego LUMYKRAS zostało przerwane z powoduILD / nieinfekcyjnego zapalenia płuc u 0,6% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4)

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a pacjentami młodszymi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być leczony objawowo, a w razie potrzeby należy wdrożyć środki wspomagające. Nie ma specyficznego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego LUMYKRAS.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX73

Mechanizm działania

Sotorasib jest selektywnym inhibitorem *KRAS G12C* (homolog wirusowego onkogenu mięsaka szczura Kirsten), który kowalencyjnie i nieodwracalnie wiąże się ze specyficzną cysteiną *KRAS G12C*. Inaktywacja *KRAS G12C* przez sotorasib blokuje sygnalizację i przeżywalność komórek nowotworowych, hamuje wzrost komórek i wywołuje apoptozę selektywnie w guzach zawierających mutację *KRAS G12C*, czynnik stymulujący onkogenezę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt LUMYKRAS w terapii pacjentów z wcześniej leczonym NDRP z mutacją KRAS G12C (badanie CodeBreaK 100)

Skuteczność produktu leczniczego LUMYKRAS badano w jednoramiennym, wielośrodkowym prowadzonym metodą otwartej próby badaniu (badanie CodeBreaK 100), do którego włączono pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją *KRAS G12C*, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu wcześniejszego leczenia. Kluczowe kryteria kwalifikacji do badania obejmowały progresję po zastosowaniu inhibitora punktów kontrolnych i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny oraz po zastosowaniu terapii ukierunkowanej molekularnie, jeśli zidentyfikowano kierunkowe mutacje onkogenne, stan sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 lub 1 oraz co najmniej jedną zmianę mierzalną zgodnie z kryteriami Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1). U wszystkich pacjentów z NDRP dokonano prospektywnej identyfikacji mutacji *KRAS G12C* w próbkach guza za pomocą zwalidowanego testu (zestaw Qiagen theascreen® *KRAS* RGQ PCR Kit), przeprowadzonej w laboratorium centralnym. Do badania nie kwalifikowano pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności wątroby i aktywnymi przerzutami do mózgu.

Do badania włączono łącznie 126 pacjentów, których leczono produktem LUMYKRAS w monoterapii w dawce 960 mg raz na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; 124 pacjentów miało wyjściowo co najmniej jedną zmianę mierzalną, poddaną zaślepionej niezależnej ocenie centralnej (BICR; Blinded Independent Central Review) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 i zostali włączeni do analizy wyników skuteczności zależnych od odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: od 0 to 15), przy czym 48% pacjentów było leczonych przez ≥ 6 miesięcy i 33% pacjentów przez ≥ 9 miesięcy.

Główną miarą oceny skuteczności leczenia był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) w ocenie BICR zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Dodatkowe miary oceny skuteczności leczenia obejmowały czas trwania odpowiedzi (DOR), wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, PR i stabilizację choroby (SD), czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS).

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w badanej populacji były następujące: mediana wieku 64 lata (zakres: od 37 do 80); 50% kobiet; 82% rasy białej, 15% rasy żółtej, 2% rasy czarnej; 70% w stanie sprawności 1 w skali ECOG; 96% w IV stadium choroby; 99% z histologią niepłaskonabłonkową; 81% byłych palaczy, 12% aktualnych palaczy, 5% nigdy nie palących tytoniu.

Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia systemowego z powodu przerzutowego NDRP; 43% otrzymało tylko 1 wcześniejszą linię leczenia, 35% otrzymało

2 wcześniejsze linie leczenia, 22% otrzymało 3 wcześniejsze linie leczenia, 91% otrzymało wcześniejszą immunoterapię anti-PD-1/PD-L1, 90% otrzymało wcześniejszą chemioterapię z zastosowaniem związków platyny, 81% otrzymało zarówno chemioterapię z zastosowaniem związków platyny, jak i anti-PD-1/PD-L1. Miejsca znanych przerzutów poza klatką piersiową obejmowały kości (48%), mózg (21%) i wątrobę (21%).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4. Wyniki skuteczności w badaniu CodeBreaK 100 dla pacjentów z NDRP z mutacją *KRAS G12C*

Parametry skuteczności	LUMYKRAS N = 124
ORR, % (95% CI)^{a, c}	37,1 (28,6; 46,2)
Odpowiedź całkowita (CR), %	2,4
Odpowiedź częściowa (PR), %	34,7
DOR^{a, d}	
Liczba pacjentów z odpowiedzią	46
Mediana ^b , miesiące (zakres)	11,1 (6,9; 15,0)
Ocenzurowane, %	39,0
Pacjenci z czasem trwania odpowiedzi ≥ 6 miesięcy, %	63,0

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

^a Wynik skuteczności zależny od odpowiedzi

^b Oszacowane metodą Kaplan-Meiera

^c Na podstawie danych z 1 grudnia 2020 r.

^d Na podstawie danych z 20 czerwca 2021 r.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego LUMYKRAS we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z NDRP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody dotyczące stosowania tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność sotorasibu nie była badana u ludzi. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki, sotorasib był wchłaniany z medianą czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wynoszącą 1 godzinę.

Wpływ pokarmu

Po podaniu sotorasibu z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem nie stwierdzono wpływu na C_{max} , a AUC zwiększyło się o 38% w porównaniu z podawaniem na czczo. Sotorasib może być podawany z jedzeniem lub bez.

Dystrybucja

Średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji po podaniu 960 mg sotorasibu doustnie raz na dobę przez 8 kolejnych dni, wynosiła 211 l (określona za pomocą analizy niekompartmentowej). W warunkach *in vivo* wiązanie sotorasibu z białkami osocza wynosiło 97,6%, a sotorasib wiązał się preferencyjnie z alfa-1-kwaśną glikoproteiną w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

Głównymi szlakami metabolicznymi sotorasibu były nieenzymatyczna koniugacja i metabolizm oksydacyjny. Dane *in vitro* wskazują, że sotorasib jest metabolizowany przez cytochrom P450C8, CYP3A4 i CYP3A5 oraz jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Po jednorazowym doustnym podaniu radioaktywnego sotorasibu w dawce 720 mg głównymi krążącymi metabolitami były addukt cysteinowy (powstały w wyniku hydrolizy adduktu glutationowego) oraz metabolit oksydacyjny powstały w wyniku rozszczepienia przez CYP3A cząsteczki piperazynoakryloamidowej. Żaden z tych metabolitów nie był aktywny farmakologicznie.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu sotorasibu w dawce 960 mg doustnie raz na dobę przez 8 kolejnych dni wynosiła 26,2 l/godzinę (określony za pomocą analizy niekompartmentowej). Średni okres półtrwania wynosi 5 godzin. Stan stacjonarny został osiągnięty w ciągu 22 dni i pozostał stabilny. Sotorasib jest wydalany głównie z kałem, przy czym około 74% dawki jest wydalane z kałem, a 6% (1% w postaci niezmiennionej) jest wydalane z moczem.

Liniowość/nieliniowość

Sotorasib wykazywał nieliniową farmakokinetykę w zakresie badanych dawek, od 180 mg do 960 mg raz na dobę, po pojedynczym i wielokrotnym podaniu doustnym, ponieważ C_{max} i $AUC_{0-24\text{ godz.}}$ były mniej niż proporcjonalne do dawki. Średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-24\text{ godz.}}$ po wielokrotnym podaniu dawek były podobne dla wszystkich schematów dawkowania od 180 mg stosowanych doustnie raz na dobę do 960 mg stosowanych doustnie raz na dobę. Po zastosowaniu schematu dawkowania 960 mg doustnie raz na dobę ekspozycja na sotorasib zmniejsza się w miarę upływu czasu, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zostały osiągnięte po około 3 tygodniach w badaniach klinicznych fazy I i fazy II w przypadku wszystkich dawek sotorasibu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Wstępne wyniki analizy PK populacji sugerują brak istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce sotorasibu w zależności od wieku, płci, rasy lub pochodzenia etnicznego, masy ciała, linii terapii, stanu sprawności w skali ECOG, stężenia albuminy w surowicy, łagodnych zaburzeń czynności nerek ($CrCL \geq 60$ ml/min) lub łagodnych zaburzeń czynności wątroby ($AspAT$ lub $AIAT < 2,5 \times GGN$ lub stężenia bilirubiny całkowitej $< 1,5 \times GGN$). Nie badano wpływu umiarkowanych do ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę sotorasibu.

Zaburzenia czynności wątroby

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby po podaniu 960 mg produktu leczniczego LUMYKRAS, średnia ekspozycja ogólnoustrojowa AUC_{inf} sotorasibu zmniejszyła się o 25,4% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Childa-Pugha) i zwiększyła się o 3,6% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha). Niezwiązane AUC_{inf} sotorasibu wzrosło 1,8-krotnie u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i 6-krotnie u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Sotorasib nie był mutagenny w teście mutagenności bakteryjnej (test Ames). Sotorasib nie był genotoksyczny w testach mikrojądrowych i kometowych *in vivo* u szczurów.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań wpływu sotorasibu na karcenogenezę.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu u szczurów i królików sotorasib podawany doustnie nie wykazywał działania teratogennego.

U szczurów nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka i płodu aż do największej badanej dawki (3,9 razy większej niż ekspozycja na maksymalną zalecaną dawkę u ludzi [MRHD] wynosząca 960 mg na podstawie pola powierzchni pod krzywą [AUC]).

U królików mniejszą masę ciała płodów i zmniejszenie liczby skostniałych śródrency u płodów obserwowano tylko przy najwyższym badanym poziomie dawki (2,2 razy większym niż ekspozycja przy MRHD wynoszącej 960 mg na podstawie AUC), co było związane z wpływem na matkę, takim jak zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia pokarmu w fazie dawkowania. Zmniejszone kostnienie, jako dowód opóźnienia wzrostu związanego ze zmniejszoną masą ciała płodu, zostało zinterpretowane jako nieswoisty efekt w wyniku znaczącej toksyczności wobec matki.

Zaburzenia płodności

Nie prowadzono badań sotorasibu dotyczących płodności / wczesnego rozwoju embrionalnego. W ogólnych badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na psach i szczurach nie stwierdzono szkodliwego wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze.

Inne niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

- Toksyczność względem nerek obserwowana w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania w ramach oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że sotorasib może potencjalnie utrzymywać się bardzo długo w środowisku (patrz punkt 6.6). Nie ma możliwości bioakumulacji ani toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Poli(alkohol winylowy) (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 4.2, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Należy również wykluczyć kwaśne napoje (np. soki owocowe).

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

LUMYKRAS 120 mg tabletki powlekane

Blistry z PVC/PE/PVDC z podkładem z folii aluminiowej zawierające 8 tabletek powlekanych. Opakowania po 240 tabletek powlekanych (1 pudełko tekturowe z 30 blistrami) i wielopak z 720 (3 × 240) tabletkami powlekanymi.

Butelka z HDPE z zakrętką z polipropylenu zabezpieczoną przed dostępem dzieci i wkładką z folii aluminiowej zawierająca 120 tabletek powlekanych. Opakowania po 240 tabletek powlekanych (1 pudełko tekturowe z 2 butelkami).

LUMYKRAS 240 mg tabletki powlekane

Perforowane blistry z PVC/Aclar z pojedynczą dawką, z podkładem z folii aluminiowej zawierające 8 tabletek powlekanych. Opakowania po 120 tabletek powlekanych (1 pudełko tekturowe z 15 blistrami).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1603/001
EU/1/21/1603/002
EU/1/21/1603/003
EU/1/21/1603/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 stycznia 2022 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Maj 2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.