

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

LUMYKRAS 120 mg filmom obalené tablety
LUMYKRAS 240 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

LUMYKRAS 120 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 120 mg sotorasibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 114 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

LUMYKRAS 240 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg sotorasibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 53 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

LUMYKRAS 120 mg filmom obalené tablety

Žltá filmom obalená tableta podlhovastého tvaru (7 mm × 16 mm), s „AMG“ vyrazeným na jednej strane a „120“ na opačnej strane.

LUMYKRAS 240 mg filmom obalené tablety

Žltá filmom obalená tableta oválneho tvaru (8 mm × 18 mm), s „AMG“ vyrazeným na jednej strane a „240“ na opačnej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

LUMYKRAS je indikovaný ako monoterapia dospelým na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) s mutáciou *KRAS G12C*, u ktorých došlo k progresii po minimálne jednej predchádzajúcej línii systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu LUMYKRASOM musí začať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Prítomnosť mutácie *KRAS G12C* musí byť potvrdená pomocou validovaného testu pred začatím liečby liekom LUMYKRAS.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 960 mg sotorasibu (osem 120 mg tabliet alebo štyri 240 mg tablety) jedenkrát denne, každý deň v rovnakom čase.

Trvanie liečby

Liečba LUMYKRASOM sa odporúča až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Vynechané dávky alebo vracanie

Ak od plánovaného času podania dávky uplynulo menej ako 6 hodín, pacient by mal užiť dávku ako obvykle. Ak od plánovaného času podania dávky uplynulo viac ako 6 hodín, pacient dávku nesmie užiť. Liečba bude pokračovať podľa predpisu nasledujúci deň.

Ak po užití LUMYKRASU dôjde k vracaniu, pacient nesmie užiť ďalšiu dávku v ten istý deň. V liečbe musí pokračovať podľa predpisu nasledujúci deň.

Úpravy dávky

Dávkovanie by malo byť upravené na základe toxicity LUMYKRASU. Pravidlá znižovania dávky uvedené v časti 4.2 sú založené na klinických údajoch. Farmakokinetické (FK) údaje naznačujú podobnú expozíciu pri nižších dávkach sotorasibu (pozri časť 5.2). Úrovne zníženia dávky sú uvedené v tabuľke 1. Úpravy dávky pri nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 2.

Ak dôjde k toxicite, sú povolené najviac dve zníženia dávky. Užívanie LUMYKRASU sa musí prerušiť, ak pacient nedokáže tolerovať minimálnu dávku 240 mg jedenkrát denne.

Tabuľka 1. Odporúčané úrovne zníženia dávky sotorasibu

Úroveň zníženia dávky	Dávka
Počiatočná dávka	960 mg (osem 120 mg tabliet alebo štyri 240 mg tablety) raz denne
Prvé zníženie dávky	480 mg (štyri 120 mg tablety alebo dve 240 mg tablety) raz denne
Druhé zníženie dávky	240 mg (dve 120 mg tablety alebo jedna 240 mg tableta) raz denne

Tabuľka 2. Odporúčané úpravy dávky sotorasibu

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ^a	Úprava dávky
Hepatotoxicita	2. stupeň AST alebo ALT s príznakmi	<ul style="list-style-type: none">• Prerušte liečbu, kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stupeň• Po zotavení pokračujte v liečbe na ďalšej úrovni zníženia dávky
	alebo	
	Stupeň ≥ 3 AST alebo ALT	<ul style="list-style-type: none">• Natrvalo prerušte liečbu
Intersticiálna pľúcna choroba (ILD)/pneumonitída	AST alebo ALT > 3 × ULN s celkovým bilirubínom > 2 × ULN, pokiaľ neexistujú alternatívne príčiny	<ul style="list-style-type: none">• Prerušte liečbu, ak existuje podozrenie naILD/pneumonitídu• Natrvalo prerušte liečbu, ak sa potvrdíILD/pneumonitída
	Akýkoľvek stupeň	

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ^a	Úprava dávky
Nevoľnosť, vracanie alebo hnačka pretrvávajú aj napriek podpornej starostlivosti (vrátane antiemetickej liečby alebo liečby proti hnačke)	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Prerušite liečbu, kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stupeň Po zotavení pokračujte v liečbe na ďalšej úrovni zníženia dávky
Iná toxicita súvisiaca s liekom	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Prerušite liečbu, kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stupeň Po zotavení pokračujte v liečbe na ďalšej úrovni zníženia dávky

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*)

^a Stupne sú definované v súlade so Spoločnými terminologickými kritériami pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre rakovinu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria For Adverse Events, NCI CTCAE*), verzia 5.0

Osobitné populácie

Starší pacienti

Obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti LUMYKRASU u pacientov vo veku 75 rokov a viac nenaznačujú, že je u starších pacientov potrebná úprava dávky (pozri časti 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky.

LUMYKRAS sa neodporúča používať u pacientov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) a závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu, CrCL ≥ 60 ml/min) sa neodporúča žiadna úprava dávky. LUMYKRAS sa neskúmal u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCL < 60 ml/min). Pri liečbe pacientov so stredne ťažkým, ťažkým a konečným štádiom poruchy funkcie obličiek je teda potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie LUMYKRASU sa netýka pediatrickej populácie pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc.

Spôsob podávania

LUMYKRAS je určený na perorálne použitie. Tablety sa musia prehltnúť celé. Nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by podporovali podávanie LUMYKRASU, ak sa tablety rozhrýzú, rozdrvia alebo rozdelia, avšak môžu sa rozpustiť vo vode (pozri nižšie). Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Podávanie pacientom, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním tuhej látky

Pacienti by mali tablety rozpustiť v 120 ml nesýtenej vody s izbovou teplotou bez rozdrvenia. Iné tekutiny nie sú povolené. Pacienti majú tablety vo vode miešať, kým sa nerozpustia na menšie kúsky (tableta sa úplne nerozpustí), a okamžite vypiť. Zmes môže byť bledo až jasne žltá. Nádobu treba opláchnuť ďalšími 120 ml vody, ktorú treba hneď vypiť. Ak ju pacienti nevypijú hneď, musia zmes znovu zamiešať, aby sa tablety rozptýlili. Ak sa disperzia nevypije do 2 hodín, musí sa zlikvidovať.

Ak sa vyžaduje podanie cez nazogastrickú (NG) sondu alebo perkutánnu endoskopickú gastrostomickú (PEG) sondu, pokračujte podľa postupu na počiatočné rozpustenie a opláchnutie

zvyškov 120 mg alebo 240 mg tabliet, ktorý je uvedený vyššie. Rozptýlená suspenzia a opláchnuté zvyšky sa majú podať s využitím adekvátneho počtu prepláchnutí vodou podľa pokynov výrobcu NG alebo PEG sondy. Disperziu uchovávajúte pri izbovej teplote a podajte do 2 hodín od prípravy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hepatotoxicita

Sotorasib môže spôsobiť hepatotoxicitu, ktorá môže viesť k liekom indukovanému poškodeniu pečene (*Drug-Induced Liver Injury*, DILI) a hepatitíde. Sotorasib je spájaný s prechodným zvýšením sérových transamináz (ALT a AST). Toto zvýšenie sa zlepšilo alebo ustúpilo úpravou dávky alebo trvalým prerušením liečby a v klinických štúdiách nevedlo k žiadnym prípadom zlyhania pečene ani k smrteľným prípadom. Spomedzi pacientov s anamnézou hepatotoxicity malo 38 % hepatotoxicitu, ktorá viedla k prerušeniu alebo zníženiu dávky. Celkovo 26 % pacientov s hepatotoxicitou súbežne užívalo kortikosteroidy. Prípady zvýšených pečeneých enzýmov môžu byť asymptomatické. Pred začatím liečby LUMYKRASOM sa má u pacientov monitorovať funkcia pečene (ALT, AST a celkový bilirubín) počas prvých 3 mesiacov liečby každé 3 týždne, potom raz mesačne alebo podľa klinických indikácií, pričom u pacientov, u ktorých dôjde k zvýšeným hladinám transamináz a/alebo bilirubínu, sa má sledovať častejšie. Podľa závažnosti laboratórnych abnormalít sa musí liečba LUMYKRASOM prerušiť, kým sa nezlepší na ≤ 1 . stupeň alebo na východiskový stupeň, a dávka sa musí upraviť alebo natrvalo prerušiť liečbu podľa odporúčaní (pozri časť 4.2).

Intersticiálna pľúcna choroba (ILD)/pneumonitída

ILD/pneumonitída sa vyskytla u pacientov liečených LUMYKRASOM, ktorí boli v minulosti vystavení imunoterapii alebo rádioterapii (pozri časť 4.8). Monitorujte pacientov z hľadiska nových alebo zhoršujúcich sa pľúcnych príznakov svedčiacich o ILD/pneumonitíde (napr. dyspnoe, kašeľ, horúčka). U pacientov s podozrením na ILD/pneumonitídu sa má liečba LUMYKRASOM okamžite ukončiť, ak sa nezistia iné potenciálne príčiny ILD/pneumonitídy, sa má liečba LUMYKRASOM natrvalo prerušiť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok LUMYKRASU, keď sa podáva pacientom so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha). Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania v súvislosti s dávkou.

Intolerancia laktózy

LUMYKRAS obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* naznačujú, že sotorasib je metabolizovaný cytochrómom P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 a CYP3A5 a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp). Sotorasib bol *in vitro* induktorom CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Sotorasib je *in vitro* inhibítorom CYP2C8, CYP2D6

a CYP3A. Štúdie *in vitro* naznačujú, že sotorasib je inhibítorom ľudského transportéra organických aniónov (*Organic Anion Transporter*, OAT) 1/3, OATP1B1, proteínu rezistentného na rakovinu prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) a P-gp.

Účinky iných liekov na sotorasib

Látky znižujúce produkciu kyseliny

Súbežné podávanie sotorasibu s inhibítormi protónovej pumpy [*Proton Pump Inhibitors*, PPI] (omeprazol) alebo antagonistom H₂ receptora (famotidín) viedlo k zníženiu koncentrácií sotorasibu.

Súbežné užívanie viacnásobných dávok omeprazolu s jednorazovou dávkou 960 mg sotorasibu s jedlom (štandardne kalorické jedlá so stredným obsahom tuku) znížilo C_{max} sotorasibu o 65 % a AUC o 57 %. Súbežné podávanie jednorazovej dávky famotidínu podanej 10 hodín pred a 2 hodiny po jednorazovej dávke 960 mg sotorasibu znížilo C_{max} sotorasibu o 35 % a AUC o 38 %.

Súbežné užívanie viacnásobných dávok omeprazolu s jednorazovou dávkou 960 mg sotorasibu nalačno znížilo C_{max} sotorasibu o 57 % a AUC o 42 %. Súbežné užívanie opakovaných dávok omeprazolu s jednorazovou dávkou 960 mg sotorasibu a 240 ml kyslého nápoja (nediétnej koly) nalačno znížilo C_{max} sotorasibu o 32 % a AUC o 23 %. Klinický význam zníženej expozície sotorasibu pri súbežnom užívaní s omeprazolom a kolou je nejasný a môže dôjsť k zníženiu účinnosti.

Ak sa vyžaduje súbežné podávanie LUMYKRASU s látkou znižujúcou produkciu kyseliny (ako napríklad PPI alebo antagonista H₂ receptorov), LUMYKRAS sa má užiť s kyslým nápojom (ako je kola). Prípadne sa má LUMYKRAS užiť buď 4 hodiny pred, alebo 10 hodín po podaní lokálneho antacida.

Inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie viacnásobných dávok itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A4 a P-gp) nezvýšilo klinicky významne mieru expozície sotorasibu. Pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A4 sa neodporúča žiadna úprava dávky LUMYKRASU.

Silné induktory CYP3A4

Súbežné podávanie sotorasibu s viacnásobnými dávkami silného induktora CYP3A4 (rifampicínu) znížilo C_{max} sotorasibu o 35 % a AUC o 51 %. Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 (napr. rifampicínu, karbamazepínu, enzalutamidu, mitotanu, fenytoínu a ľubovníka bodkovaného) s LUMYKRASOM sa neodporúča, pretože môžu znížiť expozíciu sotorasibu.

Účinok sotorasibu na iné lieky

Substráty CYP3A4

Sotorasib je stredne silný induktor CYP3A4. Súbežné podávanie sotorasibu so substrátmi CYP3A4 viedlo k zníženiu ich plazmatických koncentrácií, čo môže znížiť účinnosť týchto substrátov.

Súbežné podávanie sotorasibu s midazolamom (citlivým substrátom CYP3A4) znížilo C_{max} midazolamu o 48 % a AUC o 53 %.

Vyhňte sa súbežnému podávaniu LUMYKRASU so substrátmi CYP3A4 s úzkymi terapeutickými indexmi, ktoré okrem iného zahŕňajú alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, hormonálnu antikoncepciu, pimozyd, chinidín, sirolimus a takrolimus. Ak sa nedá predísť súbežnému podávaniu, upravte dávku substrátu CYP3A4 podľa aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Substráty CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19

Údaje *in vitro* naznačili, že sotorasib môže mať potenciál indukovať CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Ak sa sotorasib podáva súbežne s liekmi metabolizovanými týmito enzýmami, odporúča sa náležité sledovanie.

Substráty CYP2D6

Údaje *in vitro* naznačili, že sotorasib môže mať potenciál inhibovať CYP2D6. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Ak sa LUMYKRAS podáva súbežne so substrátmi CYP2D6 (napr. flekainid, propafenón, metoprolol), odporúča sa náležité sledovanie.

Substráty BCRP

LUMYKRAS je slabým inhibítorom BCRP. Súbežné podávanie LUMYKRASU so substrátom BCRP viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií substrátu BCRP, čo môže zvýšiť účinok substrátu.

Súbežné podávanie LUMYKRASU s rosuvastatínom (substrát BCRP) zvýšilo C_{max} rosuvastatínu o 70 % a AUC o 34 %.

Ak sa LUMYKRAS podáva súbežne so substrátom BCRP, okrem iného vrátane lapatinibu, metotrexátu, mitoxantrónu, rosuvastatínu a topotekánu, sledujte nežiaduce reakcie súvisiace so substrátom BCRP a znížte dávku substrátu BCRP podľa aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Účinok sotorasibu na substráty P-gp

Súbežné podávanie sotorasibu s digoxínom (substrát P-glykoproteínu [P-gp]) zvýšilo C_{max} digoxínu o 1,9-násobok a AUC_{inf} o 1,2-násobok samotného digoxínu. Súbežné podávanie LUMYKRASU so substrátmi P-gp s úzkymi terapeutickými indexmi sa neodporúča. Ak sa nedá predísť súbežnému podávaniu, upravte dávkovanie substrátu P-gp podľa aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženám vo fertilnom veku je nutné odporučiť, aby počas liečby LUMYKRASOM zabránili otehotneniu. Pacientky vo fertilnom veku, ktoré užívajú LUMYKRAS, musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 7 dní po poslednej dávke LUMYKRASU. LUMYKRAS môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto by si mali ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu pridať aj bariérovú metódu.

Gravidita

O používaní sotorasibu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). LUMYKRAS sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Ak sa LUMYKRAS užíva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania LUMYKRASU, musí byť informovaná o možných rizikách pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sotorasib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. LUMYKRAS sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické štúdie hodnotiace vplyv sotorasibu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

LUMYKRAS nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli hnačka (34 %), nevoľnosť (25 %) a únava (21 %). Najčastejšie závažné (stupeň ≥ 3) nežiaduce reakcie boli zvýšená ALT (5 %), zvýšená AST (4 %) a hnačka (4 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k trvalému prerušeniu liečby boli zvýšená ALT (1 %) a zvýšená AST (1 %) a DILI (1 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k úprave dávky boli zvýšená ALT (6 %), hnačka (6 %), zvýšená AST (6 %), nevoľnosť (3 %), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (3 %) a vracanie (2 %).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách s LUMYKRASOM sú uvedené nižšie v tabuľke 3. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Bezpečnosť LUMYKRASU sa hodnotila u 359 pacientov s *KRAS G12C* mutovanými solídnymi nádormi, ktorí dostávali 960 mg perorálne jedenkrát denne ako monoterapiu. Medián trvania expozície lieku LUMYKRAS bol 4,1 mesiaca (rozsah: 0,02 až 21).

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ Dýchavičnosť		ILD/pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Nevoľnosť Vracanie Zápcha Bolesť brucha ^a		
Poruchy pečene a žlčových ciest		Liekom indukované poškodenie pečene	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia Bolesť chrbta		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava Horúčka		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená aspartátaminotransferáz a Zvýšená alanínaminotransferáza	Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Zvýšený bilirubín v krvi Zvýšená gama-glutamyltransferáza	

^a Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha, bolesť brucha v hornej časti, bolesť brucha v dolnej časti

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšené pečeňové enzýmy

V klinických štúdiách bolo pozorované prechodné zvýšenie sérových transamináz (pozri časť 4.4). Zvýšená ALT sa vyskytla u 14 % účastníkov a zvýšená AST u 16 % účastníkov, s mediánom času do nástupu 8 týždňov (rozsah: 1 až 42) a 8 týždňov (rozsah: 0 až 42). Zvýšená ALT mala za následok prerušenie a/alebo zníženie dávky u 6,1 % účastníkov a zvýšená AST mala za následok prerušenie dávky a/alebo zníženie u 6,1 % účastníkov.

ILD/pneumonitída

V klinických štúdiách sa spomedzi 359 pacientov, ktorí dostávali LUMYKRAS, vyskytla ILD/pneumonitída u 0,8 % pacientov, pričom na začiatku predstavovali všetky prípady 3. alebo 4. stupeň. Medián času do prvého výskytu ILD/pneumonitídy bol 2 týždne (rozsah: 2 až 18 týždňov). Liečba LUMYKRASOM bola prerušená z dôvodu ILD/pneumonitídy u 0,6 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi staršími pacientmi (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania má byť pacient liečený symptomaticky a podľa potreby majú byť začaté podporné opatrenia. Na predávkovanie liekom LUMYKRAS neexistuje žiadne špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, ATC kód: L01XX73

Mechanizmus účinku

Sotorasib je selektívny inhibítor *KRAS G12C* (vírusový homológ onkogénu vírusu Kirsten Rat Sarcoma), ktorý sa kovalentne a ireverzibilne viaže na jedinečný cysteín *KRAS G12C*. Inaktivácia *KRAS G12C* sotorasibom blokuje signalizáciu a prežitie nádorových buniek, inhibuje bunkový rast a selektívne podporuje apoptózu v nádoroch obsahujúcich *KRAS G12C*, onkogénny faktor tumorigenézy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

LUMYKRAS na liečbu pacientov s predtým liečeným NSCLC s mutáciou KRAS G12C (CodeBreak 100)

Účinnosť lieku LUMYKRAS sa skúmala v jednoramennej otvorenej multicentrickej štúdii (CodeBreak 100), do ktorej boli zaradení pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou *KRAS G12C*, u ktorých došlo po predchádzajúcej liečbe k progresii ochorenia. Kľúčové

kritériá spôsobilosti zahŕňali progresiu na inhibítore imunitného kontrolného bodu a/alebo chemoterapiu na báze platiny a po cielenej liečbe, ak boli identifikované aktívujúce onkogénne hybné mutácie, stav výkonnosti 0 alebo 1 podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) a aspoň jedna merateľná lézia podľa definície v kritériách hodnotenia odpovede u solídnych nádorov (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors v1.1*, RECIST v1.1). U všetkých pacientov sa vyžadovalo, aby mali vo vzorkách nádorov prospektívne identifikovaný NSCLC s mutáciou *KRAS G12C* pomocou validovaného testu (Qiagen theascreen® *KRAS RGQ PCR Kit*) vykonaného v centrálnom laboratóriu. Pacienti s poruchou funkcie obličiek, pečene a aktívnymi metastázami v mozgu boli vylúčení.

Celkovo bolo zaradených 126 pacientov, ktorí sa liečili monoterapiou 960 mg LUMYKRASU jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Na začiatku malo 124 pacientov minimálne jednu merateľnú léziu podľa hodnotenia zaslepenej nezávislej centrálnej kontroly (*Blinded Independent Central Review*, BICR) podľa RECIST v1.1 a tí boli zaradení do analýzy výsledkov účinnosti súvisiacej s odpoveďou. Medián trvania liečby bol 5,5 mesiaca (rozsah: 0 až 15), 48 % pacientov bolo liečených ≥ 6 mesiacov a 33 % pacientov bolo liečených ≥ 9 mesiacov.

Hlavným ukazovateľom účinnosti bola miera objektívnej odpovede (*Objective Response Rate*, ORR) definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď (*Complete Response*, CR) alebo čiastočnú odpoveď (*Partial Response*, PR), hodnotený pomocou BICR podľa RECIST v1.1. Medzi ďalšie ukazovatele účinnosti patrilo trvanie odpovede (*Duration Of Response*, DOR), miera kontroly ochorenia (*Disease Control Rate*, DCR) definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli CR, PR a stabilné ochorenie, čas do odpovede (*Time To Response*, TTR), prežívanie bez progresie (*Progression-Free Survival*, PFS) a celkové prežívanie (*Overall Survival*, OS).

Základné demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia populácie v štúdiu boli: medián veku 64 rokov (rozsah: 37 až 80); 50 % žien; 82 % pacientov bielej pleti, 15 % pacientov ázijského pôvodu, 2 % pacientov tmavej pleti; 70 % ECOG PS 1; 96 % malo ochorenie v štádiu IV; 99 % s neskvamóznou histológiou; 81 % bývalých fajčiarov, 12 % súčasných fajčiarov, 5 % nikdy nefajčilo.

Všetci pacienti dostali aspoň 1 predchádzajúcu líniu systémovej liečby metastatického NSCLC; 43 % dostalo iba 1 predchádzajúcu líniu liečby, 35 % dostalo 2 predchádzajúce línie liečby, 22 % dostalo 3 predchádzajúce línie liečby, 91 % dostalo predchádzajúcu anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiu, 90 % dostalo predchádzajúcu chemoterapiu na báze platiny, 81 % dostávalo chemoterapiu na báze platiny aj anti-PD-1/PD-L1. Miesta známych extratorakálnych metastáz zahŕňali v 48 % kosti, v 21 % mozog a v 21 % pečeň.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti v štúdiu CodeBreak 100 u pacientov s NSCLC s mutáciou *KRAS G12C*

Parametre účinnosti	LUMYKRAS N = 124
ORR, % (95 % CI)^{a, c}	37,1 (28,6; 46,2)
Úplná odpoveď (CR), %	2,4
Čiastočná odpoveď (PR), %	34,7
DOR^{a, d}	
Počet respondentov	46
Medián ^b , mesiace (rozsah)	11,1 (6,9; 15,0)
Cenzurované, %	39,0
Pacienti s trvaním ≥ 6 mesiacov, %	63,0

CI = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; ORR = miera objektívnej odpovede

^a Výsledok účinnosti súvisiaci s odpoveďou

^b Odhad pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy

^c Podľa údajov z 1. decembra 2020

^d Podľa údajov z 20. júna 2021

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s LUMYKRASOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s NSCLC (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Podmienené povolenie na uvedenie na trh

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť sotorasibu sa u ľudí neskúmala. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky sa sotorasib absorboval s priemerným časom dosiahnutia maximálnej koncentrácie 1 hodina.

Účinok potravy

Podanie sotorasibu s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií nemalo žiadny vplyv na C_{max} a AUC sa zvýšila o 38 % v porovnaní s podávaním nalačno. Sotorasib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Geometrický priemer zdanlivého distribučného objemu po 960 mg sotorasibu perorálne jedenkrát denne počas 8 nasledujúcich dní bol 211 l (stanovené pomocou nekompartmentovej analýzy). *In vivo* bola väzba sotorasibu na plazmatické bielkoviny 97,6 % a sotorasib sa *in vitro* prednostne viazal na alfa-1-kyslý glykoproteín.

Biotransformácia

Hlavné metabolické dráhy sotorasibu boli neenzymatická konjugácia a oxidačný metabolizmus. Údaje *in vitro* naznačujú, že sotorasib je metabolizovaný cytochrómom P450C8, CYP3A4 a CYP3A5 a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp). Po jednorazovom perorálnom podaní 720 mg dávky rádioaktívneho sotorasibu boli primárnymi cirkulujúcimi metabolitmi cysteínový adukt (vytvorený hydrolýzou glutatiónového aduktu) a oxidačný metabolit, ktorý bol výsledkom štiepenia piperazínovej akrylamidovej skupiny sprostredkovanou CYP3A. Ani jeden z týchto metabolitov nebol farmakologicky aktívny.

Eliminácia

Geometrický priemer zdanlivého klírensu po 960 mg sotorasibu perorálne jedenkrát denne počas 8 nasledujúcich dní bol 26,2 l/hodinu (stanovené pomocou nekompartmentovej analýzy). Priemerný polčas je 5 hodín. Rovnovážny stav sa dosiahol do 22 dní a zostal stabilný. Sotorasib sa primárne vylučuje stolicou, pričom približne 74 % dávky sa vylúči stolicou a 6 % (1 % nezmenené) sa vylúči močom.

Linearita/nelinearita

Sotorasib vykazoval nelineárnu farmakokinetiku v rozmedzí jednorazových a viacnásobných perorálnych dávok, ktoré boli študované v rozsahu 180 až 960 mg jedenkrát denne, pretože C_{max} a $AUC_{0-24 \text{ hodín}}$ boli menšie ako úmerné dávke. Priemerné hodnoty C_{max} a $AUC_{0-24 \text{ hodín}}$ po

viacnásobných dávkach boli podobné pre všetky dávkovacie režimy od 180 mg perorálne jedenkrát denne do 960 mg perorálne jedenkrát denne. Expozícia sotorasibu sa po dávkovacej schéme 960 mg perorálne jedenkrát denne časom znižuje až do dosiahnutia rovnovážneho stavu. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahli približne o 3 týždne počas klinických štúdií fázy 1 a fázy 2 pri všetkých dávkach sotorasibu.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Prvotné výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy nenaznačujú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike sotorasibu na základe veku, pohlavia, rasy alebo etnického pôvodu, telesnej hmotnosti, línie liečby, ECOG PS, sérového albumínu, mierneho poškodenia obličiek (CrCL ≥ 60 ml/min) alebo mierneho poškodenia funkcie pečene (AST alebo ALT $< 2,5 \times$ ULN alebo celkový bilirubín $< 1,5 \times$ ULN). Vplyv stredne ťažkej až ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku sotorasibu sa neskúmal.

Porucha funkcie pečene

V porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene po podaní 960 mg LUMYKRASU sa priemerná systémová expozícia AUC_{inf} sotorasibu znížila o 25,4 % u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a zvýšila o 3,6 % u účastníkov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Neviazaná AUC_{inf} sotorasibu sa zvýšila 1,8-násobne u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a 6-násobne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenita

Sotorasib nebol mutagénny v teste bakteriálnej mutagenity (Amesov test). Sotorasib nebol genotoxický v teste mikrojadier a kométovom teste *in vivo* u potkanov.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity so sotorasibom sa neuskutočnili.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách embryonálno-fetálneho vývoja potkanov a králikov nebol perorálny sotorasib teratogénny.

Nezistili sa žiadne účinky na embryonálno-fetálny vývoj potkanov až do najvyššej testovanej dávky (3,9-krát vyššia ako expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka [*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD] 960 mg na základe plochy pod krivkou [*Area Under the Curve*, AUC]).

Nižšia telesná hmotnosť plodu a zníženie počtu skostnatených metakarpov u plodov králika sa pozorovali iba pri najvyššej testovanej dávke (2,2-krát vyššia ako expozícia pri MRHD 960 mg na základe AUC), ktorá bola spojená s účinkami na matku, ako je znížený prírastok telesnej hmotnosti a príjem potravy počas fázy dávkovania. Znížená osifikácia, ako dôkaz spomalenia rastu spojeného so zníženou telesnou hmotnosťou plodu, sa interpretovala ako nešpecifický účinok v prítomnosti významnej toxicity pre matku.

Zhoršenie fertility

Štúdie fertility/skorého embryonálneho vývoja so sotorasibom sa neuskutočnili. Vo všeobecných toxikologických štúdiách na psoch a potkanoch sa nezistili žiadne nepriaznivé účinky na mužské alebo ženské reprodukčné orgány.

Ďalšie predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované pri expozíciách zvierat podobných klinickým expozíciám a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

- Renálna toxicita pozorovaná v štúdiách toxicity po opakovanom podaní potkanom.

Hodnotenie environmentálneho rizika

Štúdie o hodnotení environmentálnych rizík preukázali, že sotorasib môže byť veľmi perzistentný v životnom prostredí (pozri časť 6.6). Nie je žiadny potenciál pre bioakumuláciu alebo toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460(i))
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie rozpúšťať s inými tekutinami, ako sú tekutiny uvedené v časti 4.2. Takisto treba vylúčiť kyslé nápoje (napr. ovocné šťavy).

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

LUMYKRAS 120 mg filmom obalené tablety

Blistre z PVC/PE/PVDC s krytom z hliníkovej fólie obsahujúce 8 filmom obalených tabliet. Balenia s 240 filmom obalenými tabletami (1 škatuľka s 30 blisterami) a viacnásobné balenie so 720 (3 × 240) filmom obalenými tabletami.

Fľaša z HDPE s polypropylénovým viečkom s detským bezpečnostným uzáverom a s indukčnou hliníkovou fóliou obsahujúca 120 filmom obalených tabliet. Balenie s 240 filmom obalenými tabletami (1 škatuľka s 2 fľašami).

LUMYKRAS 240 mg filmom obalené tablety

Perforované jednodávkové blistre z PVC/Aclar s krytom z hliníkovej fólie obsahujúce 8 filmom obalených tablet. Balenie so 120 filmom obalenými tabletami (1 škatuľa s 15 blisterami).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. januára 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

máj 2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.