**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LUMYKRAS 120 mg potahované tablety
LUMYKRAS 240 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

LUMYKRAS 120 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 120 mg sotorasibu.

*Pomocná látka se známým účinkem*
Jedna potahovaná tableta obsahuje 114 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

LUMYKRAS 240 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 240 mg sotorasibu.

*Pomocná látka se známým účinkem*
Jedna potahovaná tableta obsahuje 53 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

LUMYKRAS 120 mg potahované tablety.

Žlutá potahovaná tableta podlouhlého tvaru (7 mm × 16 mm) s vyraženým „AMG“ na jedné straně a „120“ na druhé straně.

LUMYKRAS 240 mg potahované tablety

Žlutá potahovaná tableta oválného tvaru (8 mm × 18 mm) s vyraženým „AMG“ na jedné straně a „240“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek LUMYKRAS je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) s mutací *KRAS G12C*, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem LUMYKRAS musí být zahájena lékařem se zkušenostmi v použití protinádorových léčivých přípravků.

Přítomnost mutace *KRAS G12C* musí být před zahájením léčby přípravkem LUMYKRAS potvrzena validovaným testem.

Dávkování

Doporučená dávka je 960 mg sotorasibu (osm tablet po 120 mg nebo čtyři tablety po 240 mg) jednou denně, každý den ve stejnou dobu.

*Délka léčby*
Léčba přípravkem LUMYKRAS se doporučuje až do progrese onemocnění nebo do vzniku nepřijatelné toxicity.

*Vynechané dávky nebo zvracení*
Pokud od doby, kdy měla být dávka užita, uplynulo méně než 6 hodin, má pacient dávku užít jako normálně. Pokud od doby, kdy měla být dávka užita, uplynulo více než 6 hodin, nesmí pacient dávku užít. Léčba má pokračovat v následujícím dnu, jak byla předepsána.

Pokud po užití přípravku LUMYKRAS došlo ke zvracení, nesmí pacient užít v témže dni další dávku; v léčbě musí pokračovat další den, jak bylo předepsáno.

*Úpravy dávky*
Dávkování má být upraveno podle toxicity přípravku LUMYKRAS. Pravidla pro snížení dávky uvedená v bodě 4.2 vycházejí z klinických údajů. Farmakokinetické (FK) údaje naznačují podobnou expozici při nižších dávkách sotorasibu (viz bod 5.2). Úrovně snížení dávek jsou shrnuty v tabulce 1. Úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků je uvedena v tabulce 2.

Pro zvládnutí nežádoucího účinku se doporučuje snížit dávku maximálně dvakrát (viz tabulka 1). Pokud se nežádoucí účinky nepodaří zvládnout po dvou sníženích dávky a pacienti netolerují minimální dávku 240 mg jednou denně, léčbu přípravkem LUMYKRAS ukončete.

**Tabulka 1. Doporučené úrovně snížení dávek sotorasibu**

| **Úroveň snížení dávky** | **Dávka** |
|---|---|
| Zahajovací dávka | 960 mg (osm tablet po 120 mg nebo čtyři tablety po 240 mg) jednou denně |
| První snížení dávky | 480 mg (čtyři tablety po 120 mg nebo dvě tablety po 240 mg) jednou denně |
| Druhé snížení dávky | 240 mg (dvě tablety po 120 mg nebo jedna tableta po 240 mg) jednou denně |

**Tabulka 2. Doporučené úpravy dávek sotorasibu**

| Nežádoucí účinek | Závažnost[a] | Úprava dávky |
|---|---|---|
| Hepatotoxicita | AST nebo ALT > 3 × a až 5 × ULN (nebo > 3 × a až 5 × výchozí hodnota, pokud je výchozí hodnota abnormální) s příznaky<br><br>nebo<br><br>AST nebo ALT > 5 × ULN (nebo > 5 × výchozí hodnota, pokud je výchozí hodnota abnormální), v nepřítomnosti jiných příčin | • Přerušte léčbu<br>• Pečlivě monitorujte funkci jater až do zotavení na ≤ 3 × ULN nebo na ≤ 3 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální<br>• Po zotavení znovu zahajte léčbu dávkou sníženou o jednu úroveň<br>• Zvažte zahájení léčby kortikosteroidy |
| | AST nebo ALT > 3 × ULN s celkovým bilirubinem > 2 × ULN<br><br>nebo<br><br>AST nebo ALT > 3 × ULN a INR > 1,5 × ULN (u pacientů, kteří nepodstupují antikoagulační léčbu), v nepřítomnosti jiných příčin | • Trvale ukončete léčbu, pokud není zjištěna jiná příčina<br>• Pokud je zjištěna jiná příčina, nepokračujte v léčbě, dokud se hodnoty AST/ALT/bilirubinu nevrátí na výchozí hodnoty |
| Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida | Kterýkoliv stupeň | • Vysaďte léčbu v případě podezření na ILD/pneumonitidu<br>• Potvrdí-li se ILD/pneumonitida a není zjištěna žádná jiná příčina, léčbu trvale ukončete |
| Nauzea, zvracení nebo průjem trvající přes podpůrnou léčbu (včetně antiemetické či protiprůjmové léčby) | Stupeň ≥ 3 | • Vysaďte léčbu až do zotavení na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí stupeň<br>• Po zotavení znovu zahajte léčbu dávkou sníženou o jednu úroveň |
| Jiná toxicita související s léčivým přípravkem | Stupeň ≥ 3 | • Vysaďte léčbu až do zotavení na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí stupeň<br>• Po zotavení znovu zahajte léčbu dávkou sníženou o jednu úroveň |

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot
[a] Stupňování je definováno podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody Národního onkologického institutu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verze 5.0; INR = mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio)

Zvláštní populace

*Starší pacienti*
Omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku LUMYKRAS u pacientů ve věku 75 let a starších nenaznačují, že by u starších pacientů byla nutná úprava dávky (viz body 4.8 a 5.2).

*Porucha funkce jater*
U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Přípravek LUMYKRAS se nedoporučuje používat u pacientů se středně těžkou (třída B podle Childa a Pugha) a těžkou (třída C podle Childa a Pugha) poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

*Porucha funkce ledvin*
U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu, CrCl ≥ 60 ml/min) se nedoporučuje žádná úprava dávky. Přípravek LUMYKRAS nebyl zkoumán u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 60 ml/min). Proto je při léčbě pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin nutná opatrnost (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*
Použití přípravku LUMYKRAS u pediatrické populace při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic není relevantní.

Způsob podání

Přípravek LUMYKRAS je určen k perorálnímu podání. Tablety musí být spolknuty vcelku. Nejsou k dispozici žádné údaje podporující podávání přípravku LUMYKRAS, jestliže se tablety žvýkají, drtí nebo dělí, ale je možné tablety dispergovat ve vodě (viz níže). Tablety lze užít s jídlem nebo bez jídla.

*Podání pacientům, kteří mají potíže s polykáním pevných látek*
Pacienti mají tablety dispergovat ve 120 ml nesycené vody o pokojové teplotě, aniž by je drtili. Nesmí se použít jiné tekutiny. Pacienti mají vodu míchat, dokud se tablety nerozpadnou na malé kousky (tableta se nerozpustí úplně), a okamžitě ji vypít. Směs může mít světle až jasně žlutou barvu. Nádobku je nutné vypláchnout dalšími 120 ml vody, která se má okamžitě vypít. Pokud se nevypije okamžitě, musí pacienti směs dále míchat, aby se zajistilo, že budou tablety rozptýleny. Pokud není disperze vypita do 2 hodin, je nutné ji zlikvidovat.

Pokud je nutné podávání prostřednictvím nasogastrické (NG) sondy nebo sondy pro perkutánní endoskopickou gastrostomii (PEG), postupujte podle výše uvedených pokynů pro počáteční disperzi a pro vypláchnutí zbytkového množství 120mg nebo 240mg tablety. Dispergovaná suspenze a vypláchnutý obsah mají být podávány podle pokynů výrobce NG nebo PEG sondy s příslušnými proplachováními vodou. Disperzi podávejte do 2 hodin od přípravy, přičemž ji uchovávejte při pokojové teplotě.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hepatotoxicita

Sotorasib může způsobit hepatotoxicitu, která může vést k polékovému poškození jater (drug-induced liver injury, DILI) a hepatitidě. Sotorasib bývá spojen s přechodným zvýšením aminotransferáz v séru (ALT a AST), alkalické fosfatázy a celkového bilirubinu v klinických hodnoceních, s monoterapií v dávce 960 mg. Celkem u 740 pacientů se solidními nádory s mutací *KRAS G12C*, kteří podstupovali monoterapii přípravkem LUMYKRAS v dávce 960 mg denně, je výskyt hepatotoxicity nejvyšší v podskupině pacientů s nedávnou (≤ 3 měsíce) imunoterapií (38 %) před zahájením léčby přípravkem LUMYKRAS ve srovnání s pacienty, kteří zahájili léčbu přípravkem LUMYKRAS buď více než 3 měsíce po poslední dávce imunoterapie (17 %), nebo s pacienty, kteří imunoterapii nikdy nepodstoupili (22 %). Bez ohledu na dobu od předchozí imunoterapie se 87 % zvýšených hodnot zlepšilo nebo ustoupilo po přerušení léčby přípravkem LUMYKRAS a léčbě kortikosteroidy. Zvýšené

hodnoty jaterních enzymů vedly k přerušení léčby u 10 % pacientů s předchozí imunoterapií během ≤ 3 měsíců, u 2 % pacientů s předchozí imunoterapií během > 3 měsíců a 0 % pacientů bez předchozí imunoterapie. Ze 740 pacientů se solidními nádory s mutací *KRAS G12C*, kteří dostávali dávku 960 mg perorálně jednou denně, u 26 % došlo k rozvoji hepatotoxicity a u 13 % hepatotoxicita vedla k přerušení léčby a/nebo ke snížení dávky. Celkem 41 % pacientů s hepatotoxicitou byly souběžně podávány kortikosteroidy. Případy zvýšení jaterních enzymů mohou být asymptomatické. U pacientů mají být sledovány jaterní funkce (ALT, AST, alkalická fosfatáza a celkový bilirubin) před zahájením léčby přípravkem LUMYKRAS, každé 3 týdny během prvních 3 měsíců léčby, poté jednou měsíčně nebo podle klinické indikace, s častějším testováním u pacientů s nedávnou imunoterapií a u pacientů se závažnými hepatotoxickými příhodami. Podle závažnosti laboratorních abnormalit se musí léčba přípravkem LUMYKRAS přerušit až do zotavení na hodnotu ≤ 3× ULN nebo na ≤ 3 × hodnotu výchozího stavu (pokud byly výchozí hodnoty abnormální), musí se zvážit léčba kortikosteroidy a dávku přípravku LUMYKRAS je nutné buď upravit, nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

Přípravek LUMYKRAS může způsobit ILD/pneumonitidu, která může být fatální. U pacientů léčených přípravkem LUMYKRAS s předchozí expozicí imunoterapii nebo radioterapii se vyskytla ILD/pneumonitida (viz bod 4.8). Nedávná (≤ 3 měsíce) imunoterapie před zahájením léčby přípravkem LUMYKRAS může být považována za rizikový faktor ILD/pneumonitidy. Monitorujte, zda se u pacientů neobjeví nové nebo zhoršující se plicní příznaky svědčící pro ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka). U pacientů s podezřením na ILD/pneumonitidu okamžitě přerušte podávání přípravku LUMYKRAS a trvale ukončete podávání přípravku LUMYKRAS, pokud nejsou zjištěny jiné příčiny ILD/pneumonitidy (viz bod 4.2).

Použití v populaci s poruchou funkce jater

O klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek přípravku LUMYKRAS při podávání pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třída B a C podle Childa a Pugha) nejsou k dispozici žádné údaje. Nelze poskytnout žádné doporučení ohledně dávky.

Intolerance laktózy

Přípravek LUMYKRAS obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* ukazují, že sotorasib je metabolizován cytochromy P450 (CYP) CYP2C8, CYP3A4 a CYP3A5 a že je substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Sotorasib byl *in vitro* induktor CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Sotorasib je *in vitro* inhibitor CYP2C8, CYP2D6 a CYP3A. Studie *in vitro* ukazují, že sotorasib je inhibitor lidského transportéru organických aniontů (OAT) 1/3, OATP1B1, proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP) a P-gp.

Účinky jiných léčivých přípravků na sotorasib

*Látky snižující aciditu*
Souběžné podávání sotorasibu s PPI (omeprazolem) nebo s antagonistou $H_2$-receptorů (famotidinem) vedlo ke snížení koncentrace sotorasibu.

V sytém stavu (běžně kalorická strava se středním obsahem tuku) došlo u sotorasibu po souběžném podání několika dávek omeprazolu s jednou dávkou 960 mg sotorasibu ke snížení $C_{max}$ o 65 % a plochy pod křivkou (AUC) o 57 %. Souběžné podání sotorasibu s jednou dávkou famotidinu podanou 10 hodin před a 2 hodiny po jedné dávce 960 mg sotorasibu snížilo u sotorasibu $C_{max}$o 35 % a AUC o 38 %.

V lačném stavu došlo po souběžném podání několika dávek omeprazolu s jednou dávkou 960 mg sotorasibu ke snížení $C_{max}$ sotorasibu o 57 % a AUC o 42 %. V lačném stavu došlo po souběžném podání opakovaných dávek omeprazolu s jednou dávkou 960 mg sotorasibu a 240 ml kyselého nápoje (nedietní cola) ke snížení $C_{max}$ sotorasibu o 32 % a AUC o 23 %. Klinická relevance snížené expozice sotorasibu při souběžném podání s omeprazolem a colou není jasná a účinnost může být snížena.

Pokud je souběžné podání přípravku LUMYKRAS s látkami snižujícími aciditu (např. PPI nebo antagonista $H_2$-receptoru) nutné, přípravek LUMYKRAS se má užívat s kyselým nápojem (např. colou). Případně se má přípravek LUMYKRAS užívat 4 hodiny před podáním nebo 10 hodin po podání lokálního antacida.

*Inhibitory CYP3A4*
Souběžné podání několika dávek itrakonazolu (silného inhibitoru CYP3A4 a P-gp) nezvýšilo expozici sotorasibu v klinicky významné míře. Při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4 se nedoporučuje žádná úprava dávky přípravku LUMYKRAS.

*Silné induktory CYP3A4*
Souběžné podání sotorasibu s několika dávkami silného induktoru CYP3A4 (rifampicin) snížilo u sotorasibu $C_{max}$ o 35 % a AUC o 51 %. Souběžné podávání silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin a třezalka tečkovaná) s přípravkem LUMYKRAS se nedoporučuje, protože může dojít ke snížení expozice sotorasibu.

Účinek sotorasibu na jiné léčivé přípravky

*Substráty CYP3A4*
Sotorasib je středně silný induktor CYP3A4. Souběžné podávání sotorasibu se substráty CYP3A4 vedlo ke snížení jejich plazmatické koncentrace, což může snížit účinnost těchto substrátů.

Souběžné podávání sotorasibu s midazolamem (citlivým substrátem CYP3A4) snížilo u midazolamu $C_{max}$ o 48 % a AUC o 53 %.

Vyhněte se souběžnému podávání přípravku LUMYKRAS se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, mimo jiné včetně alfentanilu, cyklosporinu, dihydroergotaminu, ergotaminu, fentanylu, hormonálních antikoncepčních přípravků, pimozidu, chinidinu, sirolimu, takrolimu, amlodipinu a manidipinu. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, upravte dávku substrátu CYP3A4 v souladu s aktuálním souhrnem údajů o přípravku.

*Substráty CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19*
Údaje *in vitro* ukázaly, že sotorasib může mít potenciál indukovat CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19; klinická relevance těchto zjištění není známa. Když je sotorasib podáván souběžně s léčivými přípravky metabolizovanými těmito enzymy, doporučuje se příslušné monitorování.

*Substráty CYP2D6*
Údaje *in vitro* ukázaly, že sotorasib může mít potenciál inhibovat CYP2D6; klinická relevance těchto zjištění není známa. Když je přípravek LUMYKRAS podáván souběžně se substráty CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol), doporučuje se příslušné monitorování.

*Substráty BCRP*
Přípravek LUMYKRAS je slabý inhibitor BCRP. Souběžné podání přípravku LUMYKRAS se substrátem BCRP vedlo ke zvýšeným koncentracím substrátu BCRP v plazmě, což může zvýšit účinek substrátu.

Souběžné podávání přípravku LUMYKRAS s rosuvastatinem (substrát BCRP) zvýšilo $C_{max}$ rosuvastatinu o 70 % a AUC o 34 %.

Když je přípravek LUMYKRAS podáván souběžně se substrátem BCRP, které zahrnují, ale neomezují se na lapatinib, methotrexát, mitoxantron, rosuvastatin a topotekan, monitorujte nežádoucí účinky substrátu BCRP a snižte dávku substrátu BCRP v souladu s aktuálním souhrnem údajů o přípravku.

*Účinek sotorasibu na substráty P-gp*
Souběžné podávání sotorasibu s digoxinem (substrát P-glykoproteinu [P-gp]) zvyšovalo u digoxinu $C_{max}$ na 1,9násobek a $AUC_{inf}$ na 1,2násobek oproti digoxinu podávanému samostatně. Souběžné podávání přípravku LUMYKRAS se substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem se nedoporučuje. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, upravte dávkování substrátu P-gp v souladu s aktuálním souhrnem údajů o přípravku.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí být instruovány, aby během léčby přípravkem LUMYKRAS zabránily otěhotnění. Pacientky ve fertilním věku léčené přípravkem LUMYKRAS musí používat vysoce účinné antikoncepční metody během léčby a po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce přípravku LUMYKRAS. Přípravek LUMYKRAS může snížit účinnost hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají používat navíc i bariérovou metodu.

Těhotenství

Nejsou dostupné žádné údaje o použití sotorasibu u těhotných žen. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Přípravek LUMYKRAS se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Pacientky musí být informovány o možných rizicích pro plod, pokud se přípravek LUMYKRAS užívá během těhotenství, nebo pokud pacientka užívající přípravek LUMYKRAS otěhotní.

Kojení

Není známo, zda jsou sotorasib nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek LUMYKRAS se nemá užívat v období kojení.

Fertilita

Neexistují žádné klinické studie vyhodnocující účinek sotorasibu na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek LUMYKRAS nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky (ADR) popsané v tabulce 3 odrážejí expozici sotorasibu v dávce 960 mg jednou denně v monoterapii u 740 pacientů se solidními nádory s mutací *KRAS G12C* v rámci několika klinických studií, včetně studií CodeBreaK 200, CodeBreaK 100 fáze 2, část A, a CodeBreaK 100 fáze 2, část B (dílčí studie porovnávající dávku) a tří studií fáze 1.

Nejčastější nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem LUMYKRAS v dávce 960 mg jednou denně byly průjem (36,6 %), nauzea (24,7 %), únava (19,1 %), zvracení (16,1 %), artralgie (15,3 %) a snížená chuť k jídlu (15,1 %). Nejčastější závažné nežádoucí účinky (stupně ≥ 3) byly průjem (6,9 %), zvýšená ALT (5,9 %) a zvýšená AST (4,6 %). Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby byly zvýšená ALT (1,5 %), zvýšená AST (1,1 %) a DILI (1 %). Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k úpravě dávky byly průjem (11,4 %), zvýšená ALT (5,9 %), zvýšená AST (5,7 %), nauzea (3,8 %), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi (2,4 %) a zvracení (2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích reakcí

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s přípravkem LUMYKRAS jsou uvedeny v tabulce 3 níže. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Bezpečnost přípravku LUMYKRAS byla hodnocena u 740 pacientů s mutací *KRAS G12C* v solidních nádorech, kteří dostávali 960 mg perorálně jednou denně v monoterapii. Medián trvání expozice přípravku LUMYKRAS byl 4,2 měsíce (rozmezí: 0 až 41).

**Tabulka 3. Nežádoucí účinky**

| **Třídy orgánových systémů podle MedDRA** | **Velmi časté (≥ 1/10)** | **Časté (≥ 1/100 až < 1/10)** | **Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)** |
|---|---|---|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Anémie | | |
| Poruchy nervového systému | | Bolest hlavy | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Kašel<br>Dušnost | ILD/pneumonitida | |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem<br>Nauzea<br>Zvracení<br>Zácpa<br>Bolest břicha[a] | | |
| Poruchy jater a žlučových cest | | Polékové poškození jater | Hepatitida |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | Porucha funkce ledvin<br>Selhání ledvin<br>Chronické renální onemocnění<br>Akutní selhání ledvin |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Artralgie<br>Bolest zad | | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Únava | Horečka | |

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA | Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) |
|---|---|---|---|
| Vyšetření | Zvýšená aspartátaminotransferáza<br>Zvýšená alaninaminotransferáza | Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi<br>Zvýšený bilirubin v krvi<br>Zvýšená gamaglutamyltransferáza | |
| Poruchy metabolismu a výživy | Snížená chuť k jídlu | Hypokalemie | |

[a] Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, bolest dolní poloviny břicha

Popis vybraných nežádoucích účinků

*Zvýšení jaterních enzymů*
V klinických studiích bylo pozorováno přechodné zvýšení aminotransferáz v séru (viz bod 4.4). Mezi 740 pacienty, kteří dostávali přípravek LUMYKRAS v dávce 960 mg jednou denně jako monoterapii, došlo ke zvýšení ALT u 12,8 % pacientů a ke zvýšení AST u 13,1 % pacientů s mediánem doby do nástupu 6 týdnů (rozmezí: 1 až 103), resp. 6 týdnů (rozmezí: 0 až 42). Zvýšení ALT vedlo k přerušení léčby a/nebo snížení dávky u 5,9 % pacientů a zvýšení AST vedlo k přerušení léčby a/nebo snížení dávky u 5,7 % pacientů. Zvýšená hladina bilirubinu se vyskytla u 3,2 % pacientů a vedla k přerušení a/nebo snížení dávky u 0,9 % pacientů.

*ILD/pneumonitida*
V klinických studiích se mezi 740 pacienty, kteří dostali přípravek LUMYKRAS v dávce 960 mg jednou denně jako monoterapii, vyskytla ILD/pneumonitida u 1,9 % pacientů; ILD/pneumonitida byla stupně 3 nebo 4 při nástupuu 0,8 % pacientů. U pacienta s metastazujícím NSCLC ve stadiu IVB léčeného přípravkem LUMYKRAS v klinickém hodnocení se vyskytl případ fatálního ILD. Navzdory léčbě steroidy a antibiotiky se u pacienta rozvinula infekce dolních cest dýchacích s fatálním výsledkem. K fatálnímu ILD došlo při masivní progresi onemocnění. Medián doby do prvního výskytu ILD/pneumonitidy byl 10,6 týdne (rozmezí: 2 až 43,3 týdnů). U 0,9 % pacientů byla léčba přípravkem LUMYKRAS ukončena z důvodu ILD/pneumonitidy (viz body 4.2 a 4.4).

*Starší osoby*
V klinických studiích nebyly mezi staršími pacienty (ve věku ≥ 65 let) a mladšími pacienty pozorovány celkově žádné rozdíly v bezpečnosti ani v účinnosti (viz body 4.2 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí reakce

Hlášení podezření na nežádoucí reakce po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí reakce prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## 4.9 Předávkování

V případě předávkování má být pacient léčen symptomaticky a mají být podle potřeby zavedena podpůrná opatření. Pro předávkování přípravkem LUMYKRAS neexistuje žádné specifické antidotum.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, ATC kód: L01XX73

Mechanismus účinku

Sotorasib je selektivní inhibitor KRAS G12C (homolog virového onkogenu Kirstenova myšího sarkomu, Kirsten rat sarcoma), který se kovalentně a ireverzibilně váže na specifický cystein KRAS G12C. Inaktivací KRAS G12C sotorasibem se blokuje signalizace a přežití nádorové buňky, inhibuje se buněčný růst a selektivně se podporuje apoptóza v nádorech s *KRAS G12C*, onkogenním driverem tumorigeneze.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek LUMYKRAS v léčbě pacientů s dříve léčeným NSCLC s mutací *KRAS G12C*

*Klinické hodnocení CodeBreaK 100 fáze 2, část A*
Účinnost přípravku LUMYKRAS byla studována v otevřeném multicentrickém klinickém hodnocení s jedním ramenem (CodeBreaK 100 fáze 2, část A), do kterého byli zařazeni pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací *KRAS G12C*, u nichž došlo k progresi po podávání předchozí léčby. Klíčová kritéria způsobilosti zahrnovala progresi při léčbě imunitním checkpoint inhibitorem a/nebo chemoterapií na bázi platiny a po cílené terapii, pokud byly zjištěny klinicky relevantní onkogenní řídící (driver) mutace, stav výkonnosti podle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 0 nebo 1 a přítomnost alespoň jedné měřitelné léze definované podle RECIST verze 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1). Všichni pacienti museli mít NSCLC s mutací *KRAS G12C* prospektivně identifikovanou v nádorových vzorcích pomocí validovaného testu (Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR Kit) provedeného v centrální laboratoři. Pacienti s poruchou funkce ledvin, poruchou funkce jater a s aktivními metastázami v mozku byli vyloučeni.

Celkem 126 pacientů bylo zařazeno a léčeno přípravkem LUMYKRAS 960 mg jednou denně v monoterapii až do progrese onemocnění nebo do nástupu nepřijatelné toxicity; 124 pacientů mělo ve výchozím stavu alespoň jednu měřitelnou lézi hodnocenou zaslepenou centrální revizní komisí (Blinded Independent Central Review, BICR) podle RECIST v1.1 a bylo zařazeno do analýzy výsledků účinnosti souvisejících s odpovědí. Medián trvání léčby byl 5,5 měsíce (rozmezí: 0 až 15), přičemž 48 % pacientů bylo léčeno po dobu ≥ 6 měsíců a 33 % pacientů bylo léčeno po dobu ≥ 9 měsíců.

Hlavním ukazatelem účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) definovaný jako podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo kompletní (complete response, CR) nebo částečné odpovědi (partial response, PR) hodnocených BICR podle RECIST v1.1. Další ukazatele účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (duration of response, DOR), míru kontroly onemocnění (disease control rate, DCR) definovanou jako podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo CR, PR a stabilizace onemocnění, dobu do odpovědi (time to response, TTR), přežití bez progrese (progression-free survival, PFS) a celkové přežití (overall survival, OS).

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění v hodnocené populaci byly: medián věku 64 let (rozmezí: 37 až 80); 50 % žen; 82 % bělochů, 15 % Asijců, 2 % černochů; 70 % mělo ECOG PS 1; 96 % mělo onemocnění ve stadiu IV; 99 % s histologickým nálezem nedlaždicového karcinomu; 81 % byli dřívější kuřáci, 12 % byli současní kuřáci, 5 % nikdy nekouřilo.

Všichni pacienti byli léčeni alespoň 1 předchozí linií systémové léčby kvůli metastazujícímu NSCLC; 43 % dostalo pouze 1 předchozí linii léčby, 35 % dostalo 2 předchozí linie léčby, 22 % dostalo 3 předchozí linie léčby, 91 % dostalo předchozí imunoterapii anti-PD-1/PD-L1, 90 % dostalo předchozí chemoterapii na bázi platiny, 81 % dostalo jak chemoterapii na bázi platiny, tak i léčbu anti-

PD-1/PD-L1. Lokalizace známých extrathorakálních metastáz zahrnovaly ve 48 % kost, ve 21 % mozek a ve 21 % játra.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4.

**Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii CodeBreaK 100 u pacientů s NSCLC s mutací *KRAS G12C* (CodeBreaK 100 fáze 2, část A)**

| Parametry účinnosti | LUMYKRAS<br>n = 124 |
|---|---|
| **ORR, % (95% CI)[a, c]** | 37,1 (28,6; 46,2) |
| Kompletní odpověď ( CR), % | 2,4 |
| Částečná odpověď ( PR), % | 34,7 |
| **DOR[a,d]** | |
| Počet respondérů | 46 |
| Medián[b], měsíce (rozmezí) | 11,1 (6,9; 15,0) |
| Cenzorovaná data, % | 39,0 |
| Pacienti s trváním ≥ 6 měsíců, % | 63,0 |

CI = interval spolehlivosti; DOR = trvání odpovědi; ORR = výskyt objektivní odpovědi
[a] Výsledky účinnosti související s odpovědí
[b] Odhadnuto pomocí Kaplanovy-Meierovy metody
[c] Na základě dat získaných do 1. prosince 2020
[d] Na základě dat získaných do 20. června 2021

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem LUMYKRAS u všech podskupin pediatrické populace s NSCLC (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečná registrace

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmínečného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost sotorasibu nebyla u člověka zkoumána. Po perorálním podání jedné dávky byl sotorasib absorbován s mediánem doby do dosažení vrcholové koncentrace 1–2 hodiny.

V dílčí studii porovnávající dávky (CodeBreak 100 fáze 2, část B) u pacientů, kteří dostávali sotorasib v dávce 240 mg nebo 960 mg jednou denně, byly po 8 denních dávkách $C_{max}$ a $AUC_{0\text{-}24\ h}$ pro 240 mg o 22 % nižší než u dávky 960 mg.

*Účinek stravy*
Podání sotorasibu s vysoce kalorickým jídlem s vysokým obsahem tuku nemělo žádný účinek na $C_{max}$ a AUC se v porovnání s podáním v lačném stavu zvětšila o 38 %. Sotorasib může být podáván s jídlem či bez jídla.

Distribuce

Geometrický průměr zdánlivého distribučního objemu po podání 960 mg sotorasibu per os jednou denně po dobu 8 po sobě jdoucích dnů byl 211 litrů (stanovený pomocí nekompartmentové analýzy).

*In vivo* byla vazba sotorasibu na plazmatické bílkoviny 97,6 % a sotorasib se vázal *in vitro* především na alfa-1-kyselý glykoprotein.

Biotransformace

Hlavní metabolické dráhy sotorasibu byly neenzymatická konjugace a oxidativní metabolismus. Údaje *in vitro* ukazují, že sotorasib je metabolizován cytochromy P450 CYP2C8, CYP3A4 a CYP3A5 a že je substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Po jednom perorálním podání radioaktivně značeného sotorasibu v dávce 720 mg byly hlavními cirkulujícími metabolity adukt cysteinu (vzniklý hydrolýzou aduktu glutathionu) a oxidativní metabolit vzniklý štěpením části piperazinakrylamidu mediovaným CYP3A. Žádný z těchto metabolitů nebyl farmakologicky aktivní.

Eliminace

Geometrický průměr zdánlivé clearance po podání 960 mg sotorasibu perorálně jednou denně po dobu 8 po sobě jdoucích dnů byl 26,2 l/h (stanovený pomocí nekompartmentové analýzy). Průměrný poločas eliminace je 5 hodin. Rovnovážného stavu bylo dosaženo do 22 dnů a zůstal stabilní. Sotorasib je eliminován hlavně stolicí, přičemž přibližně 74 % dávky je zjištěno ve stolici a 6 % (1 % je nezměněno) je zjištěno v moči.

Linearita/nelinearita

Sotorasib vykazoval u zkoumaných jednotlivých i opakovaných perorálně podaných dávek v rozmezí 180 až 960 mg jednou denně nelineární farmakokinetiku, protože $C_{max}$ a $AUC_{0–24\ h}$ byly nižší než úměrné dávce. Průměrné hodnoty $C_{max}$ a $AUC_{0–24\ h}$ po podání více dávek byly podobné u všech dávkovacích režimů od 180 mg perorálně jednou denně do 960 mg perorálně jednou denně. Expozice sotorasibu se při dávkovacím režimu 960 mg perorálně jednou denně v průběhu času snižuje až do dosažení ustáleného stavu. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací bylo dosaženo přibližně do 3 týdnů ve všech klinických hodnoceních fáze 1 a fáze 2 u všech dávek sotorasibu.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Počáteční výsledky populační FK analýzy nenaznačují klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice sotorasibu na základě věku, pohlaví, rasy či etnicity, tělesné hmotnosti, linie léčby, ECOG PS, albuminu v séru, lehké poruchy renální funkce (CrCl ≥ 60 ml/min) či lehké poruchy funkce jater (AST nebo ALT < 2,5 × ULN nebo celkový bilirubin < 1,5 × ULN). Vliv středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku sotorasibu nebyl zkoumán.

*Porucha funkce jater*
V porovnání s pacienty s normální funkcí jater se po podání 960 mg přípravku LUMYKRAS průměrná systémová expozice $AUC_{inf}$ sotorasibu snížila o 25,4 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugha) a zvýšila o 3,6 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugha). $AUC_{inf}$ nevázaného sotorasibu se zvýšila 1,8krát u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a 6krát u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

Sotorasib nebyl mutagenní v testu bakteriální mutagenity (Amesův test). Sotorasib nebyl genotoxický v mikronukleovém testu ani v kometovém testu *in vivo* u potkanů.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly u sotorasibu provedeny.

Reprodukční toxicita

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků nebyl sotorasib teratogenní.

U potkanů nedošlo k žádnému účinku na embryofetální vývoj až do nejvyšších testovaných dávek (3,9násobku expozice při maximální doporučené dávce pro člověka 960 mg na základě plochy pod křivkou [AUC]).

U králíků byly pozorovány nižší tělesná hmotnost a snížený počet osifikovaných metakarpů u plodů pouze u nejvyšších testovaných dávek (2,2krát vyšších než expozice při maximální doporučené dávce pro člověka 960 mg na základě AUC), což bylo spojeno s účinky na matku, jako jsou nižší přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeba stravy během fáze podávání přípravku. Snížená osifikace jako průkaz opoždění růstu spojená s nižší tělesnou hmotností plodu byla interpretována jako nespecifický účinek v přítomnosti významné toxicity u matky.

Porucha fertility

Studie fertility/časného vývoje embrya nebyly u sotorasibu provedeny. Ve studiích obecné toxicity provedených na psech a potkanech nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky postihující samčí či samičí reprodukční orgány.

Jiné neklinické údaje o bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

- Renální toxicita pozorovaná ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posuzující riziko pro životní prostředí ukázaly, že sotorasib může být velmi perzistentní v životním prostředí (viz bod 6.6). Nemá potenciál k bioakumulaci či toxicitě.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460(i))
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4000 (E 1521)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek dispergován v jiných tekutinách s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 4.2. Rovněž mají být vyloučeny kyselé nápoje (např. ovocné šťávy).

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

LUMYKRAS 120 mg potahované tablety

Blistry z PVC/PE/PVDC s hliníkovou krycí fólií obsahující 8 potahovaných tablet. Balení obsahující 240 potahovaných tablet (1 krabička s 30 blistry) a vícečetné balení se 720 potahovanými tabletami (3 × 240 potahovaných tablet).

Lahvička z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu a s hliníkovou vložkou s indukčním těsněním obsahující 120 potahovaných tablet. Balení obsahující 240 potahovaných tablet (1 krabička se 2 lahvičkami).

LUMYKRAS 240 mg potahované tablety

Perforované jednodávkové blistry z PVC/ (PCTFE) s hliníkovou krycí fólií obsahující 8 potahovaných tablet. Balení obsahující 120 potahovaných tablet (1 krabička s 15 blistry).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

# 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

# 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. ledna 2022
Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2023

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

červen 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.