

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LUMYKRAS[®] 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 120 mg Sotorasib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 108 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Gelbe Filmtablette, länglich (7 mm × 16 mm), mit der Prägung „AMG“ auf der einen Seite und „120“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LUMYKRAS wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) mit *KRAS G12C*-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit LUMYKRAS muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln in der Tumorthherapie hat.

Das Vorhandensein einer *KRAS G12C*-Mutation muss vor Beginn der LUMYKRAS-Therapie mittels eines validierten Tests bestätigt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich zur gleichen Tageszeit 960 mg Sotorasib (8 Tabletten mit 120 mg).

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit LUMYKRAS wird bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten empfohlen.

Versäumte Dosen oder Erbrechen

Wenn seit dem geplanten Zeitpunkt der Anwendung weniger als 6 Stunden vergangen sind, sollte der Patient die Dosis wie gewohnt einnehmen. Wenn seit dem geplanten Zeitpunkt der Anwendung mehr als 6 Stunden vergangen sind, darf der Patient die Dosis nicht einnehmen. Die Behandlung muss am nächsten Tag wie verordnet fortgesetzt werden.

Wenn nach der Einnahme von LUMYKRAS Erbrechen auftritt, darf der Patient keine

zusätzliche Dosis am selben Tag einnehmen. Die Behandlung muss am nächsten Tag wie verordnet fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Die Dosierung sollte entsprechend der Toxizität von LUMYKRAS angepasst werden. Die in Abschnitt 4.2 festgelegten Regeln zur Dosisreduktion basieren auf klinischen Daten. Pharmakokinetische (PK) Daten deuten auf eine ähnliche Exposition bei niedrigeren Sotorasib-Dosen hin (siehe Abschnitt 5.2). Die Dosisreduktionsschritte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 angegeben.

Bei Auftreten von Toxizitätsereignissen sind maximal zwei Dosisreduktionen zulässig. LUMYKRAS muss abgesetzt werden, wenn Patienten die Mindestdosis von einmal täglich 240 mg nicht vertragen.

Siehe Tabellen 1 und 2

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die begrenzten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von LUMYKRAS bei Patienten ab 75 Jahren deuten nicht darauf hin, dass

bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Die Anwendung von LUMYKRAS wird bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh B) und schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [*creatinine clearance*, CrCL] ≥ 60 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen. LUMYKRAS wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL < 60 ml/min) nicht untersucht. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei der Behandlung eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms keinen relevanten Nutzen von LUMYKRAS bei Kindern und Jugendlichen.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionsschritte für Sotorasib

Dosisreduktion	Dosis
Anfangsdosis	960 mg (8 Tabletten mit 120 mg) einmal täglich
Erste Dosisreduktion	480 mg (4 Tabletten mit 120 mg) einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	240 mg (2 Tabletten mit 120 mg) einmal täglich

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Sotorasib

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Hepatotoxizität	AST oder ALT Grad 2 mit Symptomen oder AST oder ALT Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen
	AST oder ALT > 3 × ULN mit Gesamtbilirubin > 2 × ULN, ohne alternative Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung dauerhaft abbrechen
Interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease</i> , ILD)/Pneumonitis	Beliebiges Grad	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis Behandlung dauerhaft abbrechen bei bestätigter ILD/Pneumonitis
Andauernde(s) Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö trotz supportiver Behandlung (einschließlich Antiemetika- oder Antidiarrhoika-Therapie)	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen
Sonstige mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Toxizität	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = Obergrenze des Normalwertes (*upper limit of normal*)

^a Einstufung gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0

Art der Anwendung

LUMYKRAS ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden. Es liegen keine Daten vor, die die Anwendung von LUMYKRAS unterstützen, wenn die Tabletten gekaut, zerkleinert oder zerteilt werden; die Tabletten können jedoch in Wasser aufgelöst werden (siehe unten). Die Tabletten können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Anwendung bei Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken von Feststoffen

Die Patienten sollten die Tabletten in 120 ml zimmerwarmem Wasser ohne Kohlensäure auflösen, ohne sie zu zerkleinern. Andere Flüssigkeiten dürfen nicht verwendet werden. Die Patienten müssen so lange umrühren, bis sich die Tabletten in kleine Stücke aufgelöst haben (die Tabletten lösen sich nicht vollständig auf), und es sofort trinken. Das Aussehen der Lösung kann von blass- bis hellgelb variieren. Das Verhältnis muss mit zusätzlichen 120 ml Wasser, welches sofort getrunken werden muss, gespült werden. Wird der Inhalt nicht sofort getrunken, muss der Patient erneut umrühren, um sicherzustellen, dass die Tabletten aufgelöst sind. Die Lösung muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden getrunken wird.

Falls die Anwendung über eine nasogastriale (NG) Sonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde erfolgen muss, ist das oben beschriebene Vorgehen für das initiale Auflösen und das Spülen der Reste der 120 mg Tabletten zu befolgen. Die Lösung und Spülung sollten gemäß den Anweisungen des Herstellers der NG- oder PEG-Sonde mit den entsprechenden Wassermengen angewendet werden. Die bei Raumtemperatur aufbewahrte Lösung ist innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung anzuwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungHepatotoxizität

Sotorasib kann Hepatotoxizität verursachen, die zu einem arzneimittelbedingtem Leberschaden (*drug-induced liver injury*, DILI) und zu Hepatitis führen kann. Sotorasib wurde mit vorübergehenden Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und AST) in Verbindung gebracht. Mit einer Dosisanpassung oder dauerhaftem Abbruch der Behandlung besserten sich diese Erhöhungen oder klangen ab und führten in klinischen Studien weder zu Fällen mit Lebersagen noch zu tödlichen Fällen. Bei 38 % der Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftrat, führte die Hepatotoxizität zu einer Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion. Insgesamt erhielten 26 % der Patienten mit Hepatotoxizität gleichzeitig Kortikosteroide. Fälle einer Erhöhung der Leberenzyme können asymptomatisch verlaufen. Die Patienten sind von Beginn der Behandlung mit LUMYKRAS, alle 3 Wochen in den ersten 3 Behandlungs-

monaten, danach einmal monatlich oder je nach klinischer Indikation hinsichtlich ihrer Leberfunktion (ALT, AST und Gesamtbilirubin) zu überwachen, wobei bei Patienten, die eine Erhöhung der Transaminasen und/oder des Bilirubins entwickeln, häufigere Tests durchgeführt werden müssen. Je nach Schweregrad der abnormen Laborwerte muss die Behandlung mit LUMYKRAS bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder den Wert zu Therapiebeginn ausgesetzt werden und die Dosis gemäß Empfehlung entweder angepasst oder die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

ILD/Pneumonitis trat bei mit LUMYKRAS behandelten Patienten auf, die zuvor eine Immun- oder Strahlentherapie erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf neue oder sich verschlechternde die Lunge betreffende Symptome zu überwachen, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber). Die Behandlung mit LUMYKRAS ist bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis unverzüglich zu unterbrechen; LUMYKRAS ist dauerhaft abzusetzen, wenn keine anderen möglichen Ursachen für die ILD/Pneumonitis festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von mehreren Dosen von LUMYKRAS bei Patienten mit mäßiger und schwerer (Child-Pugh B und C) Leberfunktionsstörung vor. Es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Lactoseintoleranz

LUMYKRAS enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Sotorasib durch Cytochrom P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert wird und ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) ist. Sotorasib war *in vitro* ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Sotorasib ist ein *In-vitro*-Inhibitor von CYP2C8, CYP2D6 und CYP3A. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Sotorasib ein Inhibitor von humanem Organo-Anionen-Transporter (OAT)1/3, OATP1B1, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und P-gp ist.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Sotorasib**Säurereduzierende Wirkstoffe**

Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit einem PPI (Omeprazol) oder einem H₂-Rezeptorantagonisten (Famotidin) führte zu einer Verringerung der Sotorasib-Konzentration.

Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib führte bei Anwendung zu den Mahlzeiten (Mahlzeiten mit standardmäßiger Kalorienzahl und moderatem Fettanteil) zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 65 % und der AUC um 57 %. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Famotidin, die 10 Stunden vor und 2 Stunden nach einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib gegeben wurde, führte zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 35 % und der AUC um 38 %.

Im Nüchternzustand führte die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 57 % und der AUC um 42 %. Im Nüchternzustand führte die gleichzeitige Einnahme von wiederholten Dosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib und 240 ml eines säurehaltigen Getränks (normale Cola) zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 32 % und der AUC um 23 %. Die klinische Relevanz der verringerten Sotorasib-Exposition bei gleichzeitiger Einnahme mit Omeprazol und Cola ist unklar, und die Wirksamkeit könnte verringert sein.

Wenn die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS und einem säurereduzierenden Wirkstoff (wie z. B. einem PPI oder einem H₂-Rezeptor-Antagonisten) erforderlich ist, sollte LUMYKRAS zusammen mit einem säurehaltigen Getränk (wie z. B. Cola) eingenommen werden. Alternativ sollte LUMYKRAS entweder 4 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Anwendung eines lokal wirksamen Antazidums eingenommen werden.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Itraconazol (ein starker Inhibitor von CYP3A4 und P-gp) erhöhte nicht die Exposition von Sotorasib in einem klinisch signifikanten Ausmaß. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung von LUMYKRAS empfohlen.

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Mehrfachdosen eines starken CYP3A4-Induktors (Rifampicin) führte zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 35 % und der AUC um 51 %. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) mit LUMYKRAS wird nicht empfohlen, da sie die Exposition von Sotorasib verringern kann.

Wirkung von Sotorasib auf andere Arzneimittel**CYP3A4-Substrate**

Sotorasib ist ein moderater CYP3A4-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit CYP3A4-Substraten führte zu einer Verringerung ihrer Plasmakonzentrationen, was die Wirksamkeit dieser Substrate verringern kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) führte zu einer Senkung der C_{max} von Midazolam um 48 % und der AUC um 53 %.

Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormoneller Verhütungsmittel, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist die Dosis des CYP3A4-Substrats gemäß der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) anzupassen.

CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Substrate

In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Sotorasib möglicherweise CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren kann; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn Sotorasib gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, wird eine geeignete Überwachung empfohlen.

CYP2D6-Substrate

In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Sotorasib möglicherweise CYP2D6 hemmen kann; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn LUMYKRAS zusammen mit CYP2D6-Substraten (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol) angewendet wird, wird eine geeignete Überwachung empfohlen.

BCRP-Substrate

LUMYKRAS ist ein schwacher BCRP-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit einem BCRP-Substrat führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen des BCRP-Substrats, was die Wirkung des Substrats erhöhen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat) führte zu einem Anstieg der C_{max} von Rosuvastatin um 70 % und der AUC um 34 %.

Wenn LUMYKRAS zusammen mit einem BCRP-Substrat, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lapatinib, Methotrexat, Mitoxantron, Rosuvastatin und Topotecan, angewendet wird, ist auf Nebenwirkungen des BCRP-Substrats zu überwachen und die Dosis des BCRP-Substrats gemäß seiner aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu reduzieren.

Wirkung von Sotorasib auf P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Digoxin (ein P-Glykoprotein[P-gp]-Substrat) erhöhte die C_{max} von Digoxin um das 1,9-Fache und die AUC_{0-24} um das 1,2-Fache im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Digoxin. Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist die Dosierung des P-gp-Substrats gemäß der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) anzupassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass eine Schwanger-

schaft während einer Behandlung mit LUMYKRAS zu vermeiden ist. Frauen im gebärfähigen Alter, die LUMYKRAS erhalten, müssen hochwirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit LUMYKRAS und mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis von LUMYKRAS anwenden. LUMYKRAS kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva reduzieren; daher sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barriere methode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sotorasib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von LUMYKRAS während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Patientinnen müssen über die möglichen Gefahren für den Fötus informiert werden, wenn LUMYKRAS während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung von LUMYKRAS schwanger wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sotorasib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. LUMYKRAS soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung der Auswirkungen von Sotorasib auf die Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

LUMYKRAS hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö (34 %), Übelkeit (25 %) und Fatigue (21 %). Die häufigsten schweren (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen waren erhöhte ALT (5 %), erhöhte AST (4 %) und Diarrhö (4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, waren erhöhte ALT (1 %), erhöhte AST (1 %) und arzneimittelbedingter Leberschaden (*drug-induced liver injury*, DILI) (1 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung führten, waren erhöhte ALT (6 %), Diarrhö (6 %), erhöhte AST (6 %), Übelkeit (3 %), erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut (3 %) und Erbrechen (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit LUMYKRAS sind in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten

($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Die Sicherheit von LUMYKRAS wurde bei 359 Patienten mit soliden Tumoren mit *KRAS G12C*-Mutation beurteilt, die einmal täglich 960 mg als Monotherapie oral erhielten. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber LUMYKRAS betrug 4,1 Monate (Bereich: 0,02 bis 21).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Leberenzyme

In klinischen Studien wurden vorübergehende Erhöhungen der Serumtransaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Bei 14 % der Studienteilnehmer kam es zu einer Erhöhung der ALT-Werte und bei 16 % der Studienteilnehmer zu einer Erhöhung der AST-Werte, mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 8 Wochen (Bereich: 1 bis 42) bzw. 8 Wochen (Bereich: 0 bis 42). Erhöhungen der ALT-Werte führten zu einer Dosisunterbrechung und/oder -reduktion bei 6,1 % der Studienteilnehmer und Erhöhungen der AST-Werte zu einer Dosisunterbrechung und/oder -reduktion bei 6,1 % der Studienteilnehmer.

ILD/Pneumonitis

In klinischen Studien trat bei 0,8 % von 359 Patienten, die LUMYKRAS erhielten, ILD/Pneumonitis auf; alle Fälle waren zu Beginn vom Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ILD/Pneumonitis betrug 2 Wochen (Bereich: 2 bis 18 Wochen). LUMYKRAS wurde bei 0,6 % der Patienten aufgrund einer ILD/Pneumonitis abgesetzt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ältere Patienten

In klinischen Studien wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden; bei Bedarf sind supportive Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung von LUMYKRAS ist nicht bekannt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten Dyspnoe		ILD/Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Obstipation Abdominalschmerzen ^a		
Leber- und Gallen- erkrankungen		Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankun- gen	Arthralgie Rückenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Pyrexie		
Untersuchungen	Erhöhte Aspartat- Aminotransferase (AST) Erhöhte Alanin-Amino- transferase (ALT)	Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut (ALP) Erhöhtes Bilirubin im Blut Erhöhte Gamma-Glutamyl- transferase (GGT)	

^a Abdominalschmerzen umfasst Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch

Der wichtigste Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR), definiert als der Anteil der Patienten, die ein komplettes Ansprechen (*complete response*, CR) oder partielles Ansprechen (*partial response*, PR) erreichten, wie mittels BICR gemäß RECIST v1.1 beurteilt. Weitere Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR), definiert als der Anteil der Patienten, die CR, PR und eine stabile Erkrankung erreichten, Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*, TTR), progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS).

Die demografischen Daten und Krankheitsmerkmale der Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt: medianes Alter 64 Jahre (Bereich: 37 bis 80); 50 % weiblich; 82 % Weiße, 15 % Asiaten, 2 % Schwarze; 70 % ECOG PS 1; 96 % mit Krankheitsstadium IV; 99 % mit Nicht-Plattenepithel-Histologie; 81 % ehemalige Raucher, 12 % aktuelle Raucher, 5 % Nichtraucher.

Alle Patienten hatten mindestens eine vorherige systemische Therapielinie zur Behandlung eines metastasierten NSCLC erhalten; 43 % hatten nur eine vorherige Therapielinie erhalten, 35 % hatten 2 vorherige Therapielinien erhalten, 22 % hatten 3 vorherige Therapielinien erhalten, 91 % hatten eine vorherige Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie erhalten, 90 % hatten eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten, 81 % hatten sowohl eine platinbasierte Chemotherapie als auch eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie erhalten. Die Regionen mit bekannten extrathorakalen Metastasen umfassten Knochen mit 48 %, Gehirn mit 21 % und Leber mit 21 %.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LUMYKRAS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei NSCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Sotorasib wurde nicht am Menschen untersucht. Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis wurde Sotorasib in einer medianen Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration von 1 Stunde resorbiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX73

Wirkmechanismus

Sotorasib ist ein selektiver *KRAS G12C* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue*)-Inhibitor, der kovalent und irreversibel an das charakteristische Cystein von *KRAS G12C* bindet. Die Inaktivierung von *KRAS G12C* durch Sotorasib blockiert die Signalübertragung und das Überleben von Tumorzellen, hemmt das Zellwachstum und fördert selektiv die Apoptose bei Tumoren, die *KRAS G12C* aufweisen, einen onkogenen Treiber der Tumorgenese.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

LUMYKRAS für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem NSCLC mit *KRAS G12C*-Mutation (CodeBreak 100)

Die Wirksamkeit von LUMYKRAS wurde in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Studie (CodeBreak 100) untersucht, in die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit *KRAS G12C*-Mutation aufgenommen wurden, bei denen eine Krankheitsprogression nach vorheriger Behandlung auftrat. Zu den wichtigsten Einschlusskriterien gehörten die Progression unter einem Immun-Checkpoint-Inhibitor und/oder einer platinbasierten Chemotherapie und nach einer zielgerichteten Therapie

bei Vorhandensein von therapierbaren onkogenen Treiber Mutationen („*actionable mutations*“), ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG PS) von 0 oder 1 sowie mindestens eine messbare Läsion gemäß Definition der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1). Bei allen Patienten musste in einem Zentrallabor prospektiv ein NSCLC mit *KRAS G12C*-Mutation mittels eines validierten Tests (Qiagen therascreen® *KRAS* RGQ PCR Kit) der Tumorproben identifiziert worden sein. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen und aktiven Hirnmetastasen waren ausgeschlossen.

Es wurden insgesamt 126 Patienten mit NSCLC eingeschlossen und bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer intolerablen Toxizität einmal täglich mit 960 mg LUMYKRAS als Monotherapie behandelt; 124 Patienten hatten zu Beginn der Studie mindestens eine messbare Läsion (bewertet im Rahmen einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Prüfung (*Blinded Independent Central Review*, BICR) gemäß RECIST v1.1) und wurden in die Analyse der auf das Ansprechen bezogenen Wirksamkeitsendpunkte eingeschlossen. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 5,5 Monate (Bereich: 0 bis 15), wobei 48 % der Patienten ≥ 6 Monate und 33 % der Patienten ≥ 9 Monate lang behandelt wurden.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse in CodeBreak 100 für Patienten mit NSCLC mit KRAS G12C-Mutation

Wirksamkeitsparameter	LUMYKRAS N = 124
ORR, % (95 % KI)^{a,c}	37,1 (28,6; 46,2)
Komplettes Ansprechen (CR), %	2,4
Partielles Ansprechen (PR), %	34,7
DOR^{a,d}	
Anzahl der Ansprecher	46
Median ^b , Monate (Bereich)	11,1 (6,9; 15,0)
Zensiert, %	39,0
Patienten mit Dauer ≥ 6 Monate, %	63,0

KI = Konfidenzintervall; DOR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*)

^a Auf das Ansprechen bezogenes Wirksamkeitsergebnis

^b Schätzung anhand der Kaplan-Meier-Methode

^c Basierend auf dem Datenschnitt vom 01. Dezember 2020

^d Basierend auf dem Datenschnitt vom 20. Juni 2021

Wirkung von Nahrungsmitteln

Nach Einnahme von Sotorasib mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit ergab sich keine Wirkung auf die C_{\max} , und die AUC stieg im Vergleich zur Anwendung im Nüchternzustand um 38 %. Sotorasib kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Der geometrische Mittelwert des scheinbaren Verteilungsvolumens nach 960 mg Sotorasib (oral, einmal täglich) an 8 aufeinanderfolgenden Tagen betrug 211 Liter (bestimmt anhand einer nicht-kompartimentellen Analyse). *In vivo* betrug die Plasmaproteinbindung von Sotorasib 97,6 %, und Sotorasib band *in vitro* überwiegend an saures Alpha-1-Glykoprotein.

Biotransformation

Die wichtigsten Stoffwechselwege von Sotorasib waren nicht-enzymatische Konjugation und oxidativer Stoffwechsel. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Sotorasib durch Cytochrom P450C8, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert wird und ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) ist. Nach einmaliger oraler Anwendung einer radioaktiv markierten Sotorasib-Dosis von 720 mg waren die primären zirkulierenden Metaboliten ein Cysteinaddukt (gebildet durch die Hydrolyse eines Glutathionaddukts) und ein oxidativer Metabolit, der aus der durch CYP3A vermittelten Spaltung des Piperazin-Acrylamid-Restes entsteht. Keiner dieser Metaboliten war pharmakologisch aktiv.

Elimination

Der geometrische Mittelwert der scheinbaren Clearance nach Anwendung von 960 mg Sotorasib (oral, einmal täglich) an 8 aufeinanderfolgenden Tagen betrug 26,2 l/h (bestimmt anhand einer nicht-kompartimentellen Analyse). Die mittlere Halbwertszeit beträgt 5 Stunden. Der Steady-State wurde innerhalb von 22 Tagen erreicht und blieb stabil. Sotorasib wird hauptsächlich über den Stuhl ausgeschieden, wobei etwa 74 % der Dosis im Stuhl und 6 % (1 % unverändert) im Urin wiedergefunden werden.

Linearität/Nicht-Linearität

Sotorasib wies über einen Bereich von einzelnen und mehreren untersuchten oralen Dosen zwischen 180 mg einmal täglich und 960 mg einmal täglich eine nichtlineare Pharmakokinetik auf, da C_{\max} und $AUC_{0-24\text{h}}$ geringer als dosisproportional waren. Die durchschnittlichen C_{\max} - und $AUC_{0-24\text{h}}$ -Werte nach mehreren Dosen waren bei allen Dosierungsschemata von 180 mg (oral, einmal täglich) bis 960 mg (oral, einmal täglich) vergleichbar. Die Exposition gegenüber Sotorasib nimmt nach Anwendung des Dosierungsschemas mit 960 mg (oral, einmal täglich) im Laufe der Zeit ab, bis schließlich der Steady-State erreicht wird. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden in den klinischen Phase-I- und Phase-II-Studien bei allen Sotorasib-Dosen nach ca. 3 Wochen erreicht.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Erste Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse deuten nicht auf klinisch relevante Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Sotorasib hinsichtlich Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Körpergewicht, Therapielinie, ECOG-PS, Serumalbumin, leichter Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCL} \geq 60\text{ ml/min}$) oder leichter Leberfunktionsstörung ($\text{AST oder ALT} < 2,5 \times \text{ULN}$ oder Gesamtbilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$) hin. Die Auswirkungen einer mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Sotorasib wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion verringerte sich die mittlere systemische Exposition (AUC_{inf}) von Sotorasib nach der Anwendung von 960 mg LUMYKRAS bei Studienteilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) um 25,4 % und erhöhte sich um 3,6 % bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). Die AUC_{inf} von ungebundenem Sotorasib erhöhte sich bei Studienteilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung um das 1,8-Fache und um das 6-Fache bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Sotorasib war in einem bakteriellen Mutagenitätstest (Ames-Test) nicht mutagen. Sotorasib war in dem *In-vivo*-Mikronukleus-Test und in dem *In-vivo*-Comet-Test an Ratten nicht genotoxisch.

Karzinogenität

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität von Sotorasib durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Oral angewendetes Sotorasib war in Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen.

Bei Ratten gab es bis zur höchsten getesteten Dosis (3,9-mal höher als die Exposition bei der für den Menschen empfohlenen maximalen Dosis [*maximum recommended human dose*, MRHD] von 960 mg basierend auf der Fläche unter der Kurve [*area under the curve*, AUC]) keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung.

Bei Kaninchen wurden nur bei der höchsten getesteten Dosis (2,2-mal höher als die Exposition bei einer MRHD von 960 mg basierend auf der AUC) geringere fetale Körpergewichte und eine Verringerung der Zahl ossifizierter Mittelhandknochen bei Föten beobachtet, was mit maternalen Effekten wie z. B. einer verringerten Gewichtszunahme/Nahrungsaufnahme während der Anwendungsphase assoziiert war. Eine verringerte Ossifikation als Hinweis auf eine Wachstumsretardierung in Verbindung mit einem reduzierten fetalen Körpergewicht wurde als unspezifischer Effekt bei Vorliegen einer signifikanten maternalen Toxizität interpretiert.

Beeinträchtigung der Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität/frühen embryonalen Entwicklung mit Sotorasib durchgeführt. In allgemeinen Toxizitätsstudien an Hunden und Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane festgestellt.

Andere nicht-klinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

- In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten wurde eine Nierentoxizität beobachtet.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Sotorasib potenziell sehr persistent in der Umwelt ist (siehe Abschnitt 6.6). Es besteht kein Potenzial für Bioakkumulation oder Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460(i))
Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000 (E 1521)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer in den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht in anderen Flüssigkeiten aufgelöst werden. Säurehaltige Getränke (z. B. Fruchtsäfte) sind ebenfalls auszuschließen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen mit einer Aluminiumdeckfolie mit je 8 Filmtabletten. Packungsgrößen mit 240 Filmtabletten (1 Karton mit 30 Blisterpackungen) und Bündelpackung mit 720 (3 × 240) Filmtabletten.

Flasche aus HDPE mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen und Induktionsversiegelung aus Aluminiumfolie mit 120 Filmtabletten. Packungsgröße mit 240 Filmtabletten (1 Karton mit 2 Flaschen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Januar 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 240 Filmtabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Amgen GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

MedInfo-Hotline: 0800 - 264 36 44
medinfo.amgen.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt