ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8 настоящего приложения.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛУМИКРАС, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: соторасиб.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120 мг соторасиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, продолговатой формы, с надписью «AMG» с одной стороны и «120» с другой, без видимых физических дефектов.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат ЛУМИКРАС в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией *KRAS G12C* при прогрессировании после как минимум одной предшествующей линии системной терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ЛУМИКРАС должен назначать врач, имеющий опыт в применении противоопухолевых лекарственных препаратов.

Перед началом лечения препаратом ЛУМИКРАС должно быть подтверждено наличие мутации в *KRAS G12C* с помощью одобренного метода анализа.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза соторасиба составляет 960 мг (8 таблеток по 120 мг) один раз в сутки в одно и то же время.

Продолжительность лечения
Лечение препаратом ЛУМИКРАС рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Пропуск дозы или рвота
Если с запланированного времени приема препарата прошло меньше 6 часов, пациент должен принять препарат как обычно. Если с запланированного времени приема препарата прошло больше 6 часов, пациент не должен принимать препарат. Лечение следует продолжить на следующий день в соответствии с назначением.
Если после приема препарата ЛУМИКРАС у пациента возникает рвота, ему не следует принимать дополнительную дозу в этот же день; лечение должно быть продолжено на следующий день в соответствии с назначением.

Коррекция дозы
Дозу следует корректировать на основании токсичности препарата ЛУМИКРАС. Принципы редукции дозы, изложенные в разделе 4.2, основаны на клинических данных. Данные фармакокинетики (ФК) свидетельствуют об аналогичном воздействии соторасиба при применении его в меньших дозах. Краткая информация об уровнях снижения дозы представлена в таблице 1. Информация о коррекции дозы в случае нежелательных реакций приведена в таблице 2 (см. раздел 5.2).

При проявлении токсичности препарата допускается не более двух снижений дозы. Если у пациента выявлена непереносимость минимальной дозы препарата (240 мг в сутки), лечение препаратом ЛУМИКРАС должно быть прекращено.

Таблица 1. Рекомендуемые уровни снижения дозы соторасиба

Уровень снижения дозы	**Доза**
Начальная доза	960 мг (8 таблеток по 120 мг) один раз в сутки
Первое снижение дозы	480 мг (4 таблетки по 120 мг) один раз в сутки
Второе снижение дозы	240 мг (2 таблетки по 120 мг) один раз в сутки

Таблица 2. Рекомендуемая коррекция дозы соторасиба

Нежелательная реакция	**Степень тяжести**[a]	**Коррекция дозы**
Гепатотоксичность	2 степень увеличения активности АСТ или АЛТ, с симптомами или ≥ 3 степень увеличения активности АСТ или АЛТ	• Приостановить лечение до снижения степени активности до ≤ 1 или до восстановления исходных показателей • После этого возобновить лечение со следующего уровня снижения дозы
	АСТ или АЛТ >3 × ВГН и общий билирубин > 2 × ВГН при отсутствии альтернативных причин	• Окончательно прекратить лечение
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит	Любая степень	• Приостановить лечение при подозрении на ИБЛ/пневмонит • Окончательно прекратить лечение при подтверждении наличия ИБЛ/пневмонита

Нежелательная реакция	Степень тяжести[a]	Коррекция дозы
Тошнота, рвота или диарея, которые сохраняются несмотря на поддерживающую терапию (включая противорвотную или противодиарейную терапию)	Степень 3 и выше	• Приостановить лечение до снижения степени активности до ≤ 1 или до восстановления исходных показателей • После этого возобновить лечение со следующего уровня снижения дозы
Другие токсические реакции, связанные с приемом лекарственного препарата	Степень 3 и выше	• Приостановить лечение до снижения степени активности до ≤ 1 или до восстановления исходных показателей • После этого возобновить лечение со следующего уровня снижения дозы

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВГН — верхняя граница нормы
[a] Степени определены согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений, предложенным Национальным институтом онкологии США (NCI CTCAE), версии 5.0.

Одновременный прием препарата ЛУМИКРАС и антацидных средств

Одновременный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) или блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов с препаратом ЛУМИКРАС не рекомендован. В случае необходимости применения антацидных средств можно использовать местные антацидные средства; препарат ЛУМИКРАС следует принимать за 4 часа до или через 10 часов после применения местного антацидного средства (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста
Ограниченные данные по безопасности и эффективности препарата ЛУМИКРАС у пациентов в возрасте 75 лет и старше не свидетельствуют о необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста (см. разделы 4.8 и 5.2).

Печеночная недостаточность
Отдельные рекомендации по коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (АСТ или АЛТ < 2,5 × ВГН или общий билирубин < 1,5 × ВГН) отсутствуют. У пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени применение соторасиба не рекомендовано.

Почечная недостаточность
Коррекция дозы не рекомендована пациентам с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина (КК) ≥ 60 мл/мин). Действие препарата ЛУМИКРАС у пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (КК < 60 мл/мин) не изучалось. Поэтому необходимо с особой осторожностью проводить лечение пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени или терминальной стадии (см. раздел 5.2).

Дети
Безопасность и эффективность препарата ЛУМИКРАС у детей и подростков до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ЛУМИКРАС предназначен для приема внутрь. Таблетки следует глотать целиком. Данные о возможности приема таблеток ЛУМИКРАС в разжеванном, раскрошенном или разломанном виде отсутствуют, но таблетки можно растворять в воде (см. ниже). Таблетки можно принимать с едой или без еды.

Прием препарата в случае проблем с проглатыванием твердых продуктов
Пациенту необходимо растворить таблетки в 120 мл негазированной воды комнатной температуры; таблетки разламывать не нужно. Другие жидкости использовать нельзя. Пациент должен размешивать таблетки в воде до тех пор, пока они не уменьшатся (таблетка не растворится полностью), а затем сразу же выпить их. Смесь будет бледно-желтого или ярко-желтого цвета. Затем в эту же емкость необходимо налить еще 120 мл воды и сразу же выпить. Если пациент не выпьет смесь сразу, то ему необходимо размешать ее еще раз, чтобы растворить таблетки. Если смесь не выпить в течение 2 часов, то ее необходимо будет утилизировать.

Если прием препарата осуществляется через назогастральный зонд или систему чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ), таблетки по 120 мг необходимо сначала растворить, а затем остаток препарата разбавить водой, как описано выше. Суспензию с растворенным препаратом и разбавленный остаток препарата следует вводить в соответствии с инструкциями производителя назогастрального зонда и гастростомической трубки для ЧЭГ, надлежащим образом промывая данные устройства водой. Суспензию необходимо ввести в течение 2 часов после ее приготовления; хранить суспензию следует при комнатной температуре.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гепатотоксичность

Соторасиб может вызывать гепатотоксичность, способную привести к медикаментозному поражению печени и гепатиту. Применение соторасиба ассоциировалось с кратковременным повышением уровней трансаминаз (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови. Уровни трансаминаз снижались или нормализовались посредством коррекции дозы или окончательного прекращения лечения. Повышение уровней трансаминаз не приводило к развитию печеночной недостаточности или летальным исходам в рамках клинических исследований. Среди пациентов с симптомами гепатотоксичности у 38 % пришлось снизить дозу или приостановить лечение по этой причине. В общей сложности 26 % пациентов с симптомами гепатотоксичности одновременно получали кортикостероиды. Повышение уровня ферментов печени может протекать бессимптомно. Необходимо контролировать функцию печени (АЛТ, АСТ и общий билирубин) у пациентов перед началом лечения препаратом ЛУМИКРАС каждые 3 недели в течение первых 3 месяцев лечения, затем 1 раз в месяц или при наличии клинических показаний.Пациентам, у которых наблюдается повышение уровня трансаминаз и/или билирубина, пробы проводятся чаще. В зависимости от того, как сильно результаты лабораторных исследований отклоняются от нормы, лечение препаратом ЛУМИКРАС приостанавливается, пока показатели не достигнут степени ≤ 1 или начального значения, с

последующей коррекцией дозы или окончательно прекращается в соответствии с рекомендациями (см. раздел 4.2).

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

ИБЛ/пневмониты возникали у пациентов, применявших препарат ЛУМИКРАС, ранее получавших иммунотерапию или лучевую терапию (см. раздел 4.8). Необходимо проводить мониторинг пациентов на предмет развития новых или ухудшения имеющихся легочных симптомов, указывающих на наличие ИБЛ/пневмонита (например, одышки, кашля, пирексии). При подозрении на ИБЛ/пневмонит лечение препаратом ЛУМИКРАС необходимо немедленно приостановить, а при отсутствии других потенциальных причин развития ИБЛ/пневмонита — окончательно прекратить (см. раздел 4.2).

Непереносимость лактозы

Препарат ЛУМИКРАС содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть по сути не содержит натрия.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ЛУМИКРАС у детей и подростков до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что соторасиб метаболизируется под действием цитохромов P4502C8 (CYP2C8), CYP3A4 и CYP3A5 и является субстратом P-гликопротеина (P-gp). Было показано, что в условиях *in vitro* соторасиб является индуктором ферментов CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Соторасиб является ингибитором ферментов CYP2C8, CYP2D6 и CYP3A *in vitro*. Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что соторасиб является ингибитором переносчика органических анионов человека (OAT) 1/3-го типа, OATP1B1, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и P-гликопротеина.

Влияние других лекарственных препаратов на соторасиб

Антацидные средства
Одновременный прием соторасиба с ИПП (омепразолом) или блокатором H2-гистаминовых рецепторов (фамотидином) приводил к снижению концентрации соторасиба.

Одновременный прием нескольких доз омепразола и одной дозы соторасиба 960 мг после еды (со стандартной калорийностью и умеренным содержанием жиров) приводил к уменьшению максимальной концентрации соторасиба (C_{max}) на 65 % и площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 57 %. Прием одной дозы фамотидина за 10 часов

до и через 2 часа после приема одной дозы соторасиба 960 мг приводил к уменьшению значения C_{max} соторасиба на 35 % и значения AUC на 38 %.

Одновременный прием нескольких доз омепразола и одной дозы соторасиба 960 мг натощак приводил к уменьшению значения C_{max} соторасиба на 57 % и значения AUC на 42 %.

Препарат ЛУМИКРАС не рекомендуется принимать одновременно с ИПП и блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов, так как влияние этих препаратов на эффективность соторасиба не установлено. В случае необходимости применения антацидных средств препарат ЛУМИКРАС следует принимать за 4 часа до или через 10 часов после применения местного антацидного средства (см. раздел 4.2).

Одновременный прием нескольких доз итраконазола (сильного ингибитора CYP3A4 и Р-гликопротеина) не приводил к клинически значимому повышению концентрации соторасиба в крови. Не рекомендуется корректировать дозу препарата ЛУМИКРАС при его одновременном приеме с ингибиторами CYP3A4.

Сильные индукторы CYP3A4
Одновременный прием соторасиба и нескольких доз сильного индуктора CYP3A4 (рифампицина) приводил к уменьшению значения C_{max} соторасиба на 35 % и значения AUC на 51 %. Препарат ЛУМИКРАС не рекомендуется принимать одновременно с сильными индукторами CYP3A4 (такими как рифампицин, карбамазепин, энзалутамид, митотан, фенитоин и зверобой обыкновенный), так как они могут привести к снижению концентрации соторасиба в крови.

Влияние соторасиба на другие лекарственные препараты

Субстраты CYP3A4
Соторасиб является умеренным индуктором CYP3A4. Одновременный прием соторасиба и субстратов CYP3A4 приводило к снижению их концентрации в плазме, что может также снизить эффективность этих субстратов.

Одновременный прием соторасиба и мидазолама (чувствительного субстрата CYP3A4) приводило к уменьшению значения C_{max} мидазолама на 48 % и значения AUC на 53 %.

Необходимо избегать одновременного приема препарата ЛУМИКРАС и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом, в том числе таких, как алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, гормональные контрацептивы, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус. Если их одновременный прием все же необходим, дозу субстрата CYP3A4 необходимо скорректировать в соответствии с актуальной инструкцией по медицинскому применению/общей характеристикой лекарственного препарата.

Субстраты CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19
Согласно данным, полученным *in vitro*, соторасиб способен индуцировать ферменты CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, однако клиническая значимость этих данных не установлена. При одновременном приеме соторасиба с лекарственными препаратами, которые метаболизируются под действием этих ферментов, рекомендуется следить за соответствующими показателями.

Субстраты CYP2D6
Согласно данным, полученным *in vitro*, соторасиб способен ингибировать фермент CYP2D6, однако клиническая значимость этих данных не установлена. При одновременном приеме препарата ЛУМИКРАС с субстратами CYP2D6 (такими как флекаинид, пропафенон, метопролол) рекомендуется следить за соответствующими показателями.

Субстраты BCRP
ЛУМИКРАС является слабым ингибитором BCRP. Одновременный прием препарата ЛУМИКРАС с субстратами BCRP приводил к повышению концентрации субстратов BCRP в плазме крови, что может усиливать действие субстратов.

Одновременный прием препарата ЛУМИКРАС и розувастатина (субстрата BCRP) приводил к увеличению значения C_{max} розувастатина на 70 % и показателя AUC на 34 %.

При одновременном приеме препарата ЛУМИКРАС с субстратами BCRP (такими как метотрексат, митоксантрон, топотекан и лапатиниб) рекомендуется следить за соответствующими показателями. При одновременном приеме препарата ЛУМИКРАС с субстратами BCRP (в том числе лапатинибом, метотрексатом, митоксантроном, розувастатином и топотеканом) необходимо проводить мониторинг пациентов на предмет возникновения у них нежелательных реакций, связанных с приемом субстратов BCRP, и уменьшать дозу субстратов BCRP в соответствии с актуальной общей характеристикой лекарственного препарата.

Действие соторасиба на субстраты Р-гликопротеина
Одновременный прием соторасиба и дигоксина (субстрата Р-гликопротеина (P-gp)) приводил к увеличению значения C_{max} дигоксина в 1,9 раза и показателя AUC_{inf} в 1,2 раза по сравнению с приемом только дигоксина. Одновременный прием препарата ЛУМИКРАС и субстратов Р-гликопротеина с узким терапевтическим индексом не рекомендован. Если их одновременный прием все же необходим, дозу субстрата Р-гликопротеина необходимо скорректировать в соответствии с актуальной инструкцией по медицинскому применению/общей характеристикой лекарственного препарата.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом и контрацепция

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать избегать беременности во время приема препарата ЛУМИКРАС. Пациентки с детородным потенциалом, принимающие препарат ЛУМИКРАС, должны пользоваться высокоэффективными методами контрацепции в течение всего периода лечения и не менее 7 дней после приема последней дозы препарата. Препарат ЛУМИКРАС может снижать эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщинам, пользующимся этим способом контрацепции, необходимо также использовать барьерный метод.

Беременность

Данные о применении соторасиба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Препарат ЛУМИКРАС не рекомендован к применению в период беременности, а также женщинам с детородным потенциалом, которые не пользуются методами контрацепции. Пациентов необходимо информировать о потенциальных угрозах для плода в случае применения

препарата ЛУМИКРАС во время беременности или наступления беременности в ходе лечения препаратом ЛУМИКРАС.

Лактация

Сведения о проникновении соторасиба и его метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. Нельзя исключать риски для новорожденных и младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Препарат ЛУМИКРАС не следует принимать в период грудного вскармливания.

Фертильность

Клинические исследования о влиянии соторасиба на фертильность не проводились.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ЛУМИКРАС не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (34 %), тошнота (25 %) и утомляемость (21 %). Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (степени ≥ 3) были повышение уровня АЛТ (5 %), повышение уровня АСТ (4 %) и диарея (4 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к окончательному прекращению лечения, были повышение уровня АЛТ (1 %), повышение уровня АСТ (1 %) и медикаментозное поражение печени (1 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к коррекции дозы, были повышение уровня АЛТ (6 %), диарея (6 %), повышение уровня АСТ (6 %), тошнота (3 %), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови (3 %) и рвота (2 %).

Табличный перечень нежелательных реакций

В таблице 3 ниже перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях препарата ЛУМИКРАС. Использовались следующие категории частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10 000) и неизвестно (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных). Для каждого системно-органного класса нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности.

Безопасность препарата ЛУМИКРАС оценивалась у 359 пациентов с солидными опухолями с мутациями *KRAS G12C*, которые принимали 960 мг препарата перорально один раз в сутки в режиме монотерапии. Медиана продолжительности воздействия препарата ЛУМИКРАС составила 4,1 месяца (диапазон: 0,02–21).

Таблица 3. Нежелательные реакции

Системно-органный класс MedDRA	**Очень часто (≥ 1/10)**	**Часто (от ≥ 1/100 до < 1/10)**	**Нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100)**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Одышка		ИБЛ/ пневмонит
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея Тошнота Рвота Запор Боль в животе		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Медикаментозное поражение печени	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия Боль со стороны спины		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость Пирексия		
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови Повышение уровня билирубина в крови Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	

К боли в животе относятся боль в животе, боль в верхних отделах живота и боль внизу живота.

Описание некоторых нежелательных реакций

Повышение уровня печеночных ферментов
В клинических исследованиях наблюдалось кратковременное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови (см. раздел 4.4). Повышение уровня АЛТ наблюдалось у 14 % пациентов, а повышение уровня АСТ — у 16 % пациентов, при этом медиана времени до такого повышения составляла 8 недель (диапазон: 1–42 недели) и 8 недель

(диапазон: 0–42 недели) соответственно. Повышение уровня АЛТ привело к приостановке лечения и/или снижению дозы у 6,1 % пациентов, а повышение уровня АСТ привело к приостановке лечения и (или) снижению дозы также у 6,1 % пациентов.

ИБЛ/пневмонит
Из 359 пациентов, получавших препарат ЛУМИКРАС в клинических исследованиях, у 0,8 % развился ИБЛ/пневмонит; при этом на момент развития нежелательной реакции все случаи были степени тяжести 3 или 4. Медиана времени до первого появления ИБЛ/пневмонита составила 2 недели (диапазон: 2–18 недель). В связи с развитием ИБЛ/пневмонита у 0,6 % пациентов было прекращено лечение препаратом ЛУМИКРАС (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты пожилого возраста
В клинических исследованиях не было выявлено различий в показателях безопасности и эффективности препарата у пациентов пожилого (≥ 65 лет) и более молодого возраста (см. разделы 4.2 и 5.2).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.
Российская Федерация
109012, Москва, Славянская площадь, 4, строение 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Тел.: +7 800 550 99 03
Факс: +7 (495) 698-15-73
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9 Передозировка

В случае передозировки пациенту необходимо проводить симптоматическую и поддерживающую терапию по мере необходимости. Не существует специального антидота на случай передозировки препаратом ЛУМИКРАС.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.
Код АТХ: L01XX73.

Механизм действия

Соторасиб представляет собой селективный ингибитор $KRAS^{G12C}$ (гомолога вирусного онкогена саркомы крысы Кирстен), ковалентно и необратимо связывающийся с уникальным цистеином в гене $KRAS^{G12C}$. Инактивация $KRAS^{G12C}$ соторасибом блокирует передачу сигналов и выживаемость опухолевых клеток, подавляет рост клеток и

способствует избирательному апоптозу в опухолях, содержащих онкоген $KRAS^{G12C}$, способствующий канцерогенезу.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение препарата ЛУМИКРАС в терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и мутацией KRAS G12C, ранее получавших лечение (исследование CodeBreaK 100)
Эффективность препарата ЛУМИКРАС изучалась в несравнительном открытом многоцентровом исследовании (CodeBreaK 100) с участием пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией *KRAS G12C*, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после предшествующей терапии. Основными критериями включения в исследование являлись прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек и (или) химиотерапии препаратами платины, а также после таргетной терапии, если были выявлены активирующие онкогенные драйверные мутации, функциональный статус 0 или 1 по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) и наличие не менее одного измеряемого очага опухоли, соответствующего критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST, версия 1.1). Для всех пациентов с НМРЛ было обязательным проспективное подтверждение наличия мутации *KRAS G12C* в образцах опухоли с использованием валидированного метода анализа (набор Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR) в центральной лаборатории. Пациенты с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью и активными метастазами головного мозга из исследования исключались.

Всего в исследование было включено 126 пациентов, которые получали препарат ЛУМИКРАС в дозе 960 мг один раз в сутки в режиме монотерапии до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. На начало исследования 124 пациента имели минимум один поддающийся измерению очаг опухоли, прошедший независимую централизованную оценку в слепом режиме в соответствии с критериями RECIST версии 1.1; данные этих пациентов были включены в анализ результатов эффективности, связанных с ответом на лечение. Медиана продолжительности лечения составила 5,5 месяца (диапазон: 0–15), при этом 48 % пациентов получали лечение в течение ≥ 6 месяцев и 33 % пациента — в течение ≥ 9 месяцев.

Основным показателем эффективности была частота объективного ответа (ORR), которая представляла собой долю пациентов, у которых был достигнут полный или частичный ответ на лечение по результатам независимой централизованной оценки в слепом режиме в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. Дополнительными показателями эффективности были продолжительность ответа (DOR), частота контроля заболевания (DCR), которая представляла собой долю пациентов, у которых был достигнут полный или частичный ответ на лечение либо стабилизация заболевания, время до ответа на лечение (TTR), выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общая выживаемость (OS).

Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в исследуемой популяции: медиана возраста — 64 года (диапазон: 37–80); женщины — 50 %; европеоидная раса — 82 %, монголоидная раса — 15 %, негроидная раса — 2 %; функциональный статус 1 по шкале ECOG — 70 %; стадия IV заболевания — 96 %; неплоскоклеточный тип рака на основании гистологического исследования — 99 %; 81% - бывшие курильщики, 12% - курильщики в настоящее время, 5% - никогда не курили.

Все пациенты ранее получали минимум одну предшествующую линию системной терапии метастатического НМРЛ: 43 % — только одну линию терапии, 35 % — две линии терапии, 22 % — три линии терапии, 91 % — иммунотерапию антителами к PD-1/PD-L1, 90 % — химиотерапию препаратами платины, 81 % — химиотерапию препаратами платины и иммунотерапию антителами к PD-1/PD-L1. Известными внегрудными органами-мишенями, которые поражались метастазами, были — кости (48 % пациентов), мозг (21 %) и печень (21 %).

Результаты эффективности представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты эффективности у пациентов с НМРЛ с мутацией KRAS G12C в исследовании CodeBreaK 100

Показатели эффективности	**ЛУМИКРАС N = 124**
ORR, % (95 % ДИ)[a, c]	37,1 (28,6–46,2)
Полный ответ (CR), %	2,4
Частичный ответ (PR), %	34,7
DOR[a, d]	
Число пациентов с ответом на лечение	46
Медиана[b], месяцы (диапазон)	11,1 (6,9–15,0)
Цензурировано, %	39,0
Пациенты с продолжительностью ответа ≥ 6 месяцев, %	63,0

ДИ — доверительный интервал (CI); DOR — продолжительность ответа; ORR — частота объективного ответа
[a] Результат эффективности, связанный с ответом на лечение
[b] Оценка проводилась методом Каплана-Мейера
[c] По состоянию на 01 декабря 2020 г.
[d] По состоянию на 20 июня 2021 г.

5.2. Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

Биодоступность соторасиба у человека еще не изучена. После перорального приема одной дозы соторасиб абсорбировался с достижением пика концентрации через 1 час (медиана).

Влияние продуктов питания
После приема соторасиба с пищей с высокой калорийностью и высоким содержанием жиров не наблюдалось изменений в C_{max} соторасиба, а значение AUC было больше на 38 % по сравнению со значением AUC при приеме препарата натощак. Соторасиб можно принимать с едой и без нее.

5.2.2. Распределение

Среднегеометрический видимый объем распределения при пероральном приеме соторасиба в дозе 960 мг один раз в сутки на протяжении 8 дней подряд составил 211 л (по результатам некомпартментного анализа). Связываемость соторасиба с белком плазмы

в условиях *in vitro* составила 89 %, при этом соторасиб преимущественно связывался *in vitro* с альфа-1-кислым гликопротеином.

5.2.3. Биотрансформация

Основными метаболическими путями соторасиба были неферментативная конъюгация и окислительный метаболизм. Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что соторасиб метаболизируется под действием цитохромов P4502C8, CYP3A4 и CYP3A5 и является субстратом P-гликопротеина (P-gp). После однократного перорального приема радиоактивного соторасиба в дозе 720 мг аддукт цистеина (образованный путем гидролиза аддукта глутатиона) и окислительный метаболит, полученный в результате CYP3A-опосредованного расщепления пиперазинакриламидной группы, являлись основными циркулирующими метаболитами. Ни один из этих метаболитов не являлся фармакологически активным.

5.2.4. Элиминация

Среднегеометрический видимый клиренс при пероральном приеме соторасиба в дозе 960 мг один раз в сутки на протяжении 8 дней подряд составил 26,2 л/ч (по результатам некомпартментного анализа). Среднее время полувыведения составляет 5 часов. Равновесная концентрация достигалась за 22 дня и оставалась стабильной. В основном соторасиб выводится через кишечник: примерно 74 % дозы — через кишечник, 6 % (не менее 1 %) — почками.

Линейность/нелинейность

При однократном и многократном пероральном приеме соторасиба один раз в сутки в дозах от 180 до 960 мг наблюдался нелинейный характер фармакокинетики, поскольку показатели C_{max} и $AUC_{0–24\ ч}$ были непропорционально ниже величины дозы. Средние значения C_{max} и $AUC_{0–24\ ч}$ после приема нескольких доз были одинаковы при всех уровнях дозы от 180 до 960 мг один раз в сутки. После приема соторасиба в дозе 960 мг один раз в сутки его концентрация в крови с течением времени снижалась вплоть до достижения равновесной концентрации. В клинических исследованиях 1-й и 2-й фазы равновесная концентрация в плазме достигалась примерно через 3 недели при приеме соторасиба в любых дозах.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

По первоначальным результатам популяционного анализа фармакокинетических параметров не было обнаружено никаких клинически значимых различий в фармакокинетике соторасиба в связи с возрастом, полом, расовой и этнической принадлежностью, массой тела, линией терапии, функциональным статусом по шкале ECOG, уровнем альбумина в крови, наличием почечной недостаточности легкой степени (КК ≥ 60 мл/мин) или печеночной недостаточности легкой степени (АСТ или АЛТ < 2,5 × ВГН или общий билирубин < 1,5 × ВГН). Влияние почечной или печеночной недостаточности умеренной или тяжелой степени на фармакокинетику соторасиба не изучено.

5.3. Данные доклинической безопасности

Мутагенность

Бактериальный тест на мутагенность (теста Эймса) показал отсутствие мутагенных свойств у соторасиба. Микроядерный тест и анализ ДНК-комет, проведенные *in vivo* на крысах, показали отсутствие генотоксических свойств у соторасиба.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности соторасиба не проводились.

Репродуктивная токсичность

В рамках исследований эмбриофетального развития крыс и кроликов при пероральном применении соторасиба признаки тератогенности не обнаружены.

У крыс отсутствовали признаки влияния соторасиба на эмбриофетальное развитие вплоть до применения наибольшей исследуемой дозы (воздействие которой в 3,9 раза превышало воздействие максимальной рекомендованной дозы для человека [960 мг] на основании значения площади под фармакокинетической кривой [AUC]).

У кроликов наблюдались потеря массы плода и уменьшение количества пястных костей, прошедших процесс окостенения, у плодов только при применении наибольшей исследуемой дозы (воздействие которой в 2,2 раза превышало воздействие максимальной рекомендованной дозы для человека [960 мг] на основании значения AUC). Это было связано с влиянием на организм матери, таким как снижение набора массы тела и объемов потребления пищи, наблюдавшимся в период приема препарата. Сниженное окостенение как следствие задержки роста, связанное со снижением массы плода, было интерпретировано как неспецифическое влияние вследствие значительного токсического воздействия на организм матери.

Снижение фертильности

Исследования влияния соторасиба на фертильность и раннее развитие эмбриона не проводились. В ходе общих токсикологических исследований на собаках и крысах не было выявлено негативного влияния на мужские и женские репродуктивные органы.

Другие данные по доклинической безопасности

В клинических исследованиях нежелательных реакций не наблюдалось, но они встречались в исследованиях на животных при использовании доз, близких к применяемым в клинической практике, и с учетом возможной клинической значимости были следующими:

- нефротоксичность при приеме нескольких доз препарата (наблюдалась в токсикологических исследованиях).

Оценка риска для окружающей среды

Исследования по оценке риска для окружающей среды показали, что соторасиб потенциально может оказывать очень долговременное воздействие на окружающую среду (см. раздел 6.6). Соторасиб не способствует биоаккумуляции или токсичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки
Целлюлоза микрокристаллическая (102)
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Пленочная оболочка
Поливиниловый спирт
Титана диоксид (Е171)
Макрогол 4000
Тальк
Железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Каждая пачка содержит 240 таблеток, покрытых пленочной оболочкой: по 8 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из Aclar/Поливинилхлорида (Aclar/ПВХ) или Поливинилхлорид/Полиэтилен/Поливинилиденхлорида (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) в комбинации с алюминиевой фольгой, по 30 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, снабженную картонным разделителем. На каждую пачку наклеивают этикетку(и) для контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Данный лекарственный препарат может представлять риск для окружающей среды (см. раздел 5.3). Весь неиспользованный лекарственный препарат и сопутствующие отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды
Амджен Европа Б.В.
Минервум 7061
4817 ZK Бреда
Тел.: +31765732000
Факс: +31765732001
Эл. почта: reception-ru@amgen.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «Амджен»
123112, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, проезд 1-й Красногвардейский, д. 15, помещ. 1/4
Тел.: +7 (495) 745-04-78
Факс: +7 (499) 995-19-65
Эл. почта: reception-ru@amgen.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002763)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14.07.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

18.09.2024

Общая характеристика лекарственного препарата ЛУМИКРАС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/

Установление пострегистрационных мер.
Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации» и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.