

洛滿舒膜衣錠 120 毫克

LUMAKRAS (sotorasib) Film-coated Tablets 120 mg

衛部藥輸字第 028291 號
須由醫師處方使用

1 適應症與用法

適用於治療曾接受過至少一次全身性療法，且帶有 *KRAS G12C* 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 成年病人。

此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2 劑量與用法

2.1 病人選擇

請根據腫瘤或血漿檢體中是否存在 *KRAS G12C* 突變來選擇要使用 LUMAKRAS 治療的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人 [參見臨床試驗 (14)]。若未在血漿檢體中偵測到突變，請檢測腫瘤組織。

2.2 建議劑量與用法

LUMAKRAS 的建議劑量為每日一次口服 960 mg (八顆 120 mg 藥錠) 直到疾病惡化或無法接受毒性為止。

請在每天同一時間搭配或不搭配食物來服用 LUMAKRAS [參見臨床藥理學 (12.3)]。請吞服整顆藥錠。請勿咀嚼、碾碎或分切藥錠。若漏服一劑 LUMAKRAS 超過 6 小時，請於隔天依處方服用下一劑。請勿同時服用兩劑來補足漏服的劑量。

若服用 LUMAKRAS 後發生嘔吐，請勿再服一劑。請於隔天依處方服用下一劑。

為難以吞嚥固體食物的病人給藥

將藥錠攪散在 120 mL (4 盎司) 的室溫非氣泡飲水中，不要碾碎藥錠。不應使用任何其他液體。攪拌藥錠直到攪散成小碎粒 (藥錠不會完全溶解)，然後立即或在 2 小時內飲用。混合物的外觀可能會介於淡黃色到亮黃色之間。吞服攪散的藥錠。請勿咀嚼藥錠碎粒。再加入 120 mL (4 盎司) 的飲水到容器中，然後加以飲用。若未立即喝完，請再次攪拌混合物以確保攪散藥錠。

2.3 依據不良反應調整劑量

LUMAKRAS 劑量減少量摘要於表 1。依據不良反應的劑量調整提供於表 2。

若發生不良反應，最多允許兩次劑量減少。若病人無法耐受每日一次 240 mg 的最低劑量，請停用 LUMAKRAS。

表 1、依據不良反應的建議 LUMAKRAS 劑量減少量

劑量減少量	劑量
第一次劑量減少	每日一次 480 mg (4 顆藥錠)
第二次劑量減少	每日一次 240 mg (2 顆藥錠)

表 2、依據不良反應的建議 LUMAKRAS 劑量調整

不良反應	嚴重度 ^a	劑量調整
肝毒性 [參見警語及注意事項 (5.1)]	第 2 級 AST 或 ALT 並帶有症狀 或是 第 3 到第 4 級 AST 或 ALT	<ul style="list-style-type: none"> 暫停使用 LUMAKRAS 直到復原至 ≤ 第 1 級或基準點。 以低一階的劑量繼續使用 LUMAKRAS。
	AST 或 ALT > 3 × ULN 且在沒有其他原因的情況下 總膽紅素 > 2 × ULN	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 LUMAKRAS。
間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎 [參見警語及注意事項 (5.2)]	任何等級	<ul style="list-style-type: none"> 若懷疑發生 ILD/非感染性肺炎，請暫停使用 LUMAKRAS。 若確認發生 ILD/非感染性肺炎，請永久停用 LUMAKRAS。
儘管予以適當支持性照護 (包括止吐療法) 仍發生噁心或嘔吐 [參見不良反應 (6.1)]	第 3 到第 4 級	<ul style="list-style-type: none"> 暫停使用 LUMAKRAS 直到復原至 ≤ 第 1 級或基準點。 以低一階的劑量繼續使用 LUMAKRAS。
儘管予以適當支持性照護 (包括止瀉療法) 仍發生腹瀉 [參見不良反應 (6.1)]	第 3 到第 4 級	<ul style="list-style-type: none"> 暫停使用 LUMAKRAS 直到復原至 ≤ 第 1 級或基準點。 以低一階的劑量繼續使用 LUMAKRAS。
其他不良反應 [參見不良反應 (6.1)]	第 3 到第 4 級	<ul style="list-style-type: none"> 暫停使用 LUMAKRAS 直到復原至 ≤ 第 1 級或基準點。 以低一階的劑量繼續使用 LUMAKRAS。

ALT = 丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase); AST = 天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase); ULN = 正常值上限

^a 由國家癌症學會不良事件通用術語準則 (NCI CTCAE) 5.0 版定義的分級

2.4 同時給予 LUMAKRAS 與制酸劑

請避免同時給予氫離子幫浦抑制劑 (PPI) 及 H₂ 受體拮抗劑與 LUMAKRAS。若無法避免制酸劑治療，請在給予局部制酸劑的 4 個小時前或 10 個小時後服用 LUMAKRAS [參見藥物交互作用 (7.1) 和臨床藥理學 (12.3)]。

3 劑型與劑量規格

藥錠：120 mg，黃色，橢圓形，速效型，有膜衣，一側有「AMG」刻痕，另一側有「120」刻痕。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 肝毒性

LUMAKRAS 會造成肝毒性，進而可能導致藥物引起的肝臟傷害和肝炎。在 CodeBreaK 100 接受 LUMAKRAS 的 357 位病人中 [參見不良反應 (6.1)]，有 1.7% (所有等級) 及 1.4% (第 3 級) 的病人發生肝毒性。在接受 LUMAKRAS 的病人中，總計有 18% 的病人丙胺酸轉胺酶 (ALT) 增加/天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 增加；6% 的病人為第 3 級，0.6% 的病人為第 4 級。第一次發生 ALT/AST 增加的時間中位數為 9 週 (範圍：0.3 到 42)。有 7% 的病人因 ALT/AST 增加而中斷或減少劑量。有 2.0% 的病人因 ALT/AST 增加而停用 LUMAKRAS。除了劑量中斷或減少以外，有 5% 的病人接受皮質類固醇以治療肝毒性。

監測肝功能檢測 (ALT、AST 和總膽紅素) 的時間點為開始服用 LUMAKRAS 前、在治療的頭 3 個月期間每 3 週一次，然後是一個月一次或依臨床指示進行，對於發生轉胺酶及/或膽紅素升高的病人則要進行更頻繁的檢測。請根據不良反應的嚴重度來對 LUMAKRAS 進行暫停使用、劑量減少或永久停用 [參見劑量與用法 (2.3) 和不良反應 (6.1)]。

5.2 間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎

LUMAKRAS 會造成可能致命的 ILD/非感染性肺炎。在 CodeBreaK 100 接受 LUMAKRAS 的 357 位病人中 [參見不良反應 (6.1)]，有 0.8% 的病人發生 ILD/非感染性肺炎，所有病例在發作時均為第 3 或第 4 級，1 例是致命的。第一次發生 ILD/非感染性肺炎的時間中位數為 2 週 (範圍：2 到 18 週)。有 0.6% 的病人因 ILD/非感染性肺炎而停用 LUMAKRAS。請監測病人是否有預示為 ILD/非感染性肺炎的新肺部症狀或惡化肺部症狀 (例如呼吸困難、咳嗽、發燒)。若病人疑似有 ILD/非感染性肺炎，請立即暫停使用 LUMAKRAS；若找不到 ILD/非感染性肺炎的任何其他潛在原因，請永久停用 LUMAKRAS [參見劑量與用法 (2.3) 和不良反應 (6.1)]。

6 不良反應

下列各種具臨床意義之不良反應在仿單的其他章節內會有更詳細的解說：

- 肝毒性 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎 [參見警語及注意事項 (5.2)]

6.1 臨床試驗的經驗

由於每個臨床試驗執行時的情況各異，一個藥品於臨床試驗的不良反應發生率無法與另外一個藥品於臨床試驗的不良反應發生率直接做比較，且臨床試驗的不良反應發生率可能無法反應醫療實務觀察到的發生率。

「警語及注意事項」中所述的合併安全性族群反映 357 位收納於 CodeBreaK 100 中接受每日一次口服 LUMAKRAS 960 mg 單一劑量，具 *KRAS G12C* 突變之 NSCLC 及其他固態腫瘤病人的暴露情形，有 28% 的病人暴露 6 個月 (含) 以上，有 3% 的病人暴露超過一年。

非小細胞肺癌

由 CodeBreaK 100 中具 *KRAS G12C* 突變之局部晚期或轉移性 NSCLC 的病人子集合評估 LUMAKRAS 的安全性 [參見臨床試驗 (14)]。病人接受每日一次口服 LUMAKRAS 960 mg 直到疾病惡化或無法接受毒性為止 (n = 204)。在接受 LUMAKRAS 的病人中，有 39% 的病人暴露

時間為 6 個月 (含) 以上，有 3% 的病人暴露超過一年。

接受 LUMAKRAS 之病人的年齡中位數為 66 歲 (範圍：37 到 86)；55% 為女性；80% 為白人，15% 為亞洲人，3% 為黑人。

在接受 LUMAKRAS 治療的病人中，有 50% 的病人發生嚴重不良反應。在 $\geq 2\%$ 的病人中發生的嚴重不良反應為肺炎 (8%)、肝毒性 (3.4%) 和腹瀉 (2%)。在接受 LUMAKRAS 的病人中，有 3.4% 因呼吸衰竭 (0.8%)、非感染性肺炎 (0.4%)、心跳停止 (0.4%)、心臟衰竭 (0.4%)、胃潰瘍 (0.4%) 和肺炎 (0.4%) 而發生致命不良反應。

有 9% 的病人因發生不良反應而永久停用 LUMAKRAS。導致病人永久停用 LUMAKRAS 的 $\geq 2\%$ 的不良反應包括肝毒性 (4.9%)。

有 34% 的病人因發生不良反應而中斷 LUMAKRAS 劑量。導致病人必須中斷劑量的 $\geq 2\%$ 的不良反應為肝毒性 (11%)、腹瀉 (8%)、肌肉骨骼疼痛 (3.9%)、噁心 (2.9%) 和肺炎 (2.5%)。

有 5% 的病人因發生不良反應而減少 LUMAKRAS 劑量。導致病人必須減少劑量的 $\geq 2\%$ 的不良反應包括 ALT 增加 (2.9%) 和 AST 增加 (2.5%)。

最常見的不良反應 ($\geq 20\%$) 為腹瀉、肌肉骨骼疼痛、噁心、疲勞、肝毒性和咳嗽。最常見的檢驗數值異常 ($\geq 25\%$) 為淋巴球減少、血紅素減少、天門冬胺酸轉胺酶增加、丙胺酸轉胺酶增加、鈣減少、鹼性磷酸酶增加、尿蛋白增加和鈉減少。

表 3 摘要在 CodeBreak 100 中觀察到的常見不良反應。

表 3、在 CodeBreak 100 中接受 LUMAKRAS 且具 *KRAS G12C* 突變之 NSCLC 病人的不良反應 ($\geq 10\%$)*

不良反應	LUMAKRAS N = 204	
	所有等級 (%)	第 3 到第 4 級 (%)
腸胃疾病		
腹瀉	42	5
噁心	26	1
嘔吐	17	1.5
便秘	16	0.5
腹痛 ^a	15	1.0
肝膽疾病		
肝毒性 ^b	25	12
呼吸、胸腔和縱膈疾病		
咳嗽 ^c	20	1.5
呼吸困難 ^d	16	2.9
肌肉骨骼和結締組織疾病		
肌肉骨骼疼痛 ^e	35	8
關節疼痛	12	1.0
一般疾病和給藥部位病症		
疲勞 ^f	26	2.0
水腫 ^g	15	0
代謝和營養失調		
食慾下降	13	1.0

感染和寄生蟲感染		
肺炎 ^h	12	7
皮膚和皮下組織疾病		
皮疹 ⁱ	12	0

* 由 NCI CTCAE 5.0 版定義的分級。

^a 腹痛包含腹痛、上腹部疼痛和下腹部疼痛。

^b 肝毒性包括丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、血液膽紅素增加、藥物引起的肝臟傷害、肝炎、肝毒性、肝功能檢測增加和轉胺酶增加。

^c 咳嗽包括咳嗽、痰性咳嗽和上呼吸道咳嗽症候群。

^d 呼吸困難包括呼吸困難和運動性呼吸困難。

^e 肌肉骨骼疼痛包括背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛、肌痛、頸部疼痛、非心因性胸痛和肢體疼痛。

^f 疲勞包括疲勞和無力。

^g 水腫包括全身性水腫、局部性水腫、水腫、周邊水腫、眼眶周邊水腫和睪丸水腫。

^h 肺炎包括肺炎、吸入性肺炎、細菌性肺炎和葡萄球菌肺炎。

ⁱ 皮疹包括皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、皮疹、斑丘疹和膿皰疹。

表 4 摘要在 CodeBreak 100 中觀察到的特定實驗室不良反應。

表 4、針對 CodeBreak 100 中接受 LUMAKRAS、且具 KRAS G12C 突變之 NSCLC 的病人，相較於基準點為惡化的特定檢驗數值異常 (≥ 20%)

檢驗數值異常	LUMAKRAS N = 204*	
	第 1 到第 4 級 (%)	第 3 到第 4 級 (%)
化學		
天門冬胺酸轉胺酶增加	39	9
丙胺酸轉胺酶增加	38	11
鈣減少	35	0
鹼性磷酸酶增加	33	2.5
尿蛋白增加	29	3.9
鈉減少	28	1.0
白蛋白減少	22	0.5
血液學		
淋巴球減少	48	2
血紅素減少	43	0.5
部分凝血活酶時間延長	23	1.5

*N = 試驗中至少接受一次目標參數評估的病人數。

7 藥物交互作用

7.1 其他藥物對於 LUMAKRAS 的影響

制酸劑

同時給予 LUMAKRAS 與制胃酸劑會降低 sotorasib 濃度 [參見臨床藥理學 (12.3)]，進而可能會降低 sotorasib 的療效。請避免同時給予 LUMAKRAS 與氫離子幫浦抑制劑 (PPI)、H₂ 受體拮抗劑，以及局部作用制酸劑。若無法避免同時給予制酸劑，請在給予局部作用制酸劑的 4 個小時前或 10 個小時後給予 LUMAKRAS [參見劑量與用法 (2.4)]。

強效 CYP3A4 誘導劑

同時給予 LUMAKRAS 與強效 CYP3A4 誘導劑會降低 sotorasib 濃度 [參見臨床藥理學 (12.3)]，進而可能會降低 sotorasib 的療效。請避免同時給予 LUMAKRAS 與強效 CYP3A4 誘導劑。

7.2 LUMAKRAS 對於其他藥物的影響

CYP3A4 受質

同時給予 LUMAKRAS 與 CYP3A4 受質會降低其血漿濃度 [參見臨床藥理學 (12.3)]，進而可能會降低受質的療效。請避免同時給予 LUMAKRAS 與 CYP3A4 敏感性受質，即濃度只有些微變化也可能會導致治療失敗的受質藥物。若無法避免同時給藥，請根據 CYP3A4 敏感性受質的處方資訊來增加其劑量。

P 醣蛋白 (P-gp) 受質

同時給予 LUMAKRAS 與 P-gp 受質 (digoxin) 會增加 digoxin 血漿濃度 [參見臨床藥理學 (12.3)]，進而可能會增加 digoxin 的不良反應。請避免同時給予 LUMAKRAS 與 P-gp 受質，即濃度只有些微變化也可能會導致嚴重毒性的受質藥物。若無法避免同時給予，請根據 P-gp 受質的處方資訊來減少其劑量。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

目前沒有 LUMAKRAS 用於懷孕女性的資料。在大鼠和兔子的胚胎-胎兒發育試驗中，口服給予高達人體臨床劑量 960 mg 的約 4.6 倍 sotorasib 暴露量時，並未造成不良發育影響或胚胎致死率 (參見資料)。

在美國一般族群中，臨床確認的懷孕發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險分別為 2% 到 4% 以及 15% 到 20%。

資料

動物資料

在大鼠的胚胎-胎兒發育試驗中，若在器官形成期間以每日一次口服的方式給予懷孕大鼠 sotorasib，在劑量為 540 mg/kg (根據曲線下方面積 (AUC) 估算，約相當於臨床劑量 960 mg 人體暴露量的 4.6 倍) 時導致母體毒性。給予 sotorasib 達 540 mg/kg 時，不會造成不良發育影響，也不會影響胚胎-胎兒存活率。

在兔子的胚胎-胎兒發育試驗中，若在器官形成期間以每日一次口服的方式給予 sotorasib，在劑量 100 mg/kg (根據曲線下方面積 (AUC) 估算，約相當於臨床劑量 960 mg 人體暴露量的 2.6 倍) 時導致胎兒體重下降以及胎兒骨化掌骨的數量減少，其與母體毒性有關，包含給藥期間減少體重增加及減少食物攝食量。給予 sotorasib 的劑量達 100 mg/kg 時，不會造成不良發育影響，也不會影響胚胎-胎兒存活率。

8.2 哺乳

風險摘要

沒有 sotorasib 或其代謝物存在於人類乳汁，以及對於母乳哺餵兒童或對於泌乳之影響的相關資

料。由於母乳哺餵兒童有發生嚴重不良反應的可能性，因此請告知女性在 LUMAKRAS 治療期間以及最後一劑後的 1 週內都不要進行母乳哺餵。

8.4 兒科之使用

LUMAKRAS 對於兒科病人的安全性及有效性尚未確立。

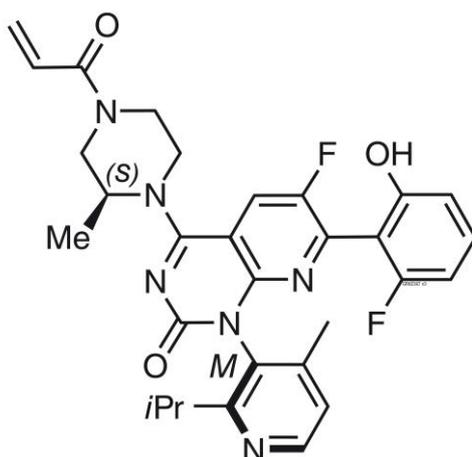
8.5 老年人之使用

在 CodeBreak 100 接受每日一次口服 LUMAKRAS 960 mg、罹患任何腫瘤類型的 357 位病人中，有 46% 的病人為 65 歲(含)以上，有 10% 的病人為 75 歲(含)以上。並未在年長病人與較年輕病人之間觀察到安全性或有效性的整體差異。

11 說明

Sotorasib 是一種 RAS GTP 酶家族的抑制劑。分子式為 $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$ ，而分子量為 560.6 g/mol。Sotorasib 的化學名稱為 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-(1M)-1-[4-methyl-2-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4-[(2S)-2-methyl-4-(prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one。

Sotorasib 的化學結構如下所示：



Sotorasib 的 pKa 值為 8.06 和 4.56。Sotorasib 在水性介質中的溶解度於超出 pH 1.2 到 6.8 的範圍後會從 1.3 mg/mL 下降到 0.03 mg/mL。

LUMAKRAS 為含有 120 mg sotorasib 的口服膜衣錠。藥錠核心的非活性成分為 microcrystalline cellulose、lactose monohydrate、croscarmellose sodium 和 magnesium stearate。膜衣物質含 polyvinyl alcohol、titanium dioxide、polyethylene glycol、talc 和 iron oxide yellow。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Sotorasib 是一種 KRAS^{G12C} 的抑制劑，KRAS^{G12C} 是一種腫瘤特有、突變致癌形式的 RAS GTP 酶 (KRAS)。Sotorasib 會與 KRAS^{G12C} 獨特的半胱胺酸形成不可逆的共價鍵，讓蛋白酶保持在非活性狀態，可在不影響野生型 KRAS 的情況下防止下游訊息傳遞。Sotorasib 僅會在 KRAS G12C 腫瘤細胞株中阻斷 KRAS 訊息傳遞、抑制細胞生長，並促進細胞凋亡。Sotorasib 在體外及在體內抑制 KRAS^{G12C}，極少偵測到有脫靶效應。在小鼠腫瘤異種移植模式中，給予 sotorasib 導致腫瘤消退並延長存活時間，與 KRAS G12C 模式中的抗腫瘤免疫性有關。

12.2 藥效學

尚不瞭解 sotorasib 的暴露量-反應關係和藥效性反應的時間進程。

心臟電生理學

在核准建議劑量下，LUMAKRAS 不會造成 QTc 間期的平均值大幅增加 (> 20 msec)。

12.3 藥物動力學

已從健康受試者和罹患具 *KRAS G12C* 突變之固態腫瘤 (包括 NSCLC) 的病人歸納出 sotorasib 的藥物動力學特性。Sotorasib 於每日一次 180 mg 到 960 mg (核准建議劑量的 0.19 到 1 倍) 的劑量範圍內呈現非線性、時間依賴型的藥物動力學，且在穩定狀態下於各劑量中都有類似的全身性暴露量 (即 AUC_{0-24h} 和 C_{max})。在空腹條件下給予膜衣錠或預先攪散於水中的膜衣錠，sotorasib 的全身性暴露量相當。Sotorasib 血漿濃度會在 22 天內達到穩定狀態。重複給予 LUMAKRAS 劑量後並未觀察到蓄積現象，平均蓄積率為 0.56 (變異係數 (CV)：59%)。

吸收

Sotorasib 達到最高血漿濃度的中位數時間為 1 小時。

食物的影響

病人搭配高脂肪、高卡路里餐點 (含有約 800 到 1000 卡，其中蛋白質有 150 卡，碳水化合物有 250 卡，脂肪有 500 到 600 卡) 服用 960 mg LUMAKRAS 時，相較於在空腹條件下服用，sotorasib AUC_{0-24h} 會增加 25%。

分佈

Sotorasib 在穩定狀態下的平均分佈體積 (V_d) 為 211 L (CV：135%)。在體外時，sotorasib 血漿蛋白結合率為 89%。

排除

Sotorasib 的平均末端排除半衰期為 5 個小時 (標準差 (SD)：2)。劑量為每日一次 960 mg LUMAKRAS 時，sotorasib 的穩定狀態擬似清除率為 26.2 L/hr (CV：76%)。

代謝

Sotorasib 的主要代謝途徑為非酵素結合與透過 CYP3A 的氧化代謝。

排泄

在給予單一劑量放射性標記 sotorasib 後，於糞便中回收 74% 的劑量 (53% 未改變)，於尿液中回收 6% 的劑量 (1% 未改變)。

特殊族群

採用以下比較依據時，並未觀察到 sotorasib 的藥物動力學有具臨床意義的差異：年齡 (28 到 86 歲)、性別、種族 (白人、黑人和亞洲人)、體重 (36.8 到 157.9 kg)、療法線數、ECOG PS (0、1)、輕度及中度腎功能不全 (eGFR：≥ 30 mL/min/1.73 m²)，或是輕度肝功能不全 (AST 或 ALT < 2.5 × ULN 或是總膽紅素 < 1.5 × ULN)。重度腎功能不全或中度至重度肝功能不全對於 sotorasib 藥物動力學的影響尚未經過研究。

藥物交互作用試驗

臨床試驗

制酸劑：同時給予重複劑量 omeprazole (PPI) 與單一劑量 LUMAKRAS 時，若為飯後條件下會使 sotorasib C_{max} 降低 65% 並使 AUC 降低 57%，若為空腹條件下會使 sotorasib C_{max} 降低 57% 並使 AUC 降低 42%。在飯後條件下於給予單一劑量 LUMAKRAS 的 10 個小時前及 2 個小時後同時給予單一劑量 famotidine (H_2 受體拮抗劑) 時，sotorasib C_{max} 會降低 35% 且 AUC 會降低 38%。

強效 CYP3A4 誘導劑：同時給予重複劑量 rifampin (一種強效 CYP3A4 誘導劑) 與單一劑量 LUMAKRAS 時，sotorasib C_{max} 會降低 35% 且 AUC 會降低 51%。

其他藥物：在同時給予 LUMAKRAS 與 itraconazole (一種強效 CYP3A4 與 P-gp 的混合抑制劑) 及單一劑量 rifampin (一種 OATP1B1/1B3 抑制劑) 或 metformin (一種 MATE1/MATE2-K 受質) 後，並未觀察到對 sotorasib 之暴露量有具臨床意義的影響。

CYP3A4 受質：同時給予 LUMAKRAS 與 midazolam (一種 CYP3A4 敏感性受質) 時，midazolam C_{max} 會降低 48% 且 AUC 會降低 53%。

P-gp 受質：同時給予 LUMAKRAS 與 digoxin (一種 P-gp 受質) 時，digoxin C_{max} 會增加 91% 且 AUC 會增加 21%。

MATE1/MATE2-K 受質：在同時給予 LUMAKRAS 後，並未觀察到對 metformin (一種 MATE1/MATE2-K 受質) 之暴露量有具臨床意義的影響。

體外試驗

細胞色素 P450 (CYP) 酵素：Sotorasib 可能會誘導 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2B6。Sotorasib 不會抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6。

運輸蛋白系統：Sotorasib 可能會抑制 BCRP。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

未執行 sotorasib 的致癌性試驗。

Sotorasib 在體外細菌回復突變試驗 (Ames) 中不具致突變性，且在體內大鼠微核及彗星分析中不具基因毒性。

並未進行 sotorasib 的生育力/早期胚胎發育試驗。在對犬隻和大鼠進行的一般毒理學試驗中，雌性或雄性動物生殖器官並未受到 sotorasib 的不良影響。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

在大鼠的暴露量為臨床劑量 960 mg 之人體暴露量 (AUC) 的約 ≥ 0.5 倍時，會有腎毒性，包括輕微標記組織小管變性/壞死，以及腎臟重量、尿素氮、肌酸酐和腎小管傷害的泌尿生物標記增加。與人體相比，大鼠腎臟中半胱胺酸 S 共軛 β 裂解酶路徑代謝增加，可能使大鼠比人體更容易受到局部形成可能含硫代謝物所致腎毒性的影響。

在對犬隻進行的 3 個月毒理學試驗中，在暴露於約人體暴露量的 0.4 倍 (根據臨床劑量 960 mg 的 AUC 計算) 後，發現 sotorasib 誘導肝臟肺小葉中央肝細胞肥大、腦垂腺的嗜鹼性球肥大和甲狀腺的標記濾泡細胞萎縮、中度膠質減少和濾泡細胞肥大。這些發現可能是因為對肝細胞酵素誘導及後續甲狀腺激素濃度降低 (即繼發性甲狀腺機能低下症) 的適應反應導致。雖然並未測量犬隻的甲狀腺激素濃度，但已在體外犬隻肝細胞分析中確認有與甲狀腺激素代謝有關之尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶誘導作用。

14 臨床試驗

由一項單臂、開放標記、多中心試驗 (CodeBreaK 100 [NCT03600883]) 納入的一個病人子集合顯示 LUMAKRAS 的療效。合格病人必須為具 *KRAS G12C* 突變之局部晚期或轉移性 NSCLC，並且在接受免疫檢查點抑制劑及/或含鉑化療後疾病惡化、美國東岸癌症臨床研究合作組織體能表現狀態 (ECOG PS) 為 0 或 1，以及至少有一個固體腫瘤反應評估標準 (RECIST v1.1) 定義的可測量病灶。

所有病人都必須先在中央實驗室利用經驗證的檢測方法，由腫瘤組織樣本確認為具 *KRAS G12C* 突變之 NSCLC。在總計 126 位納入的受試者中，有 2 位 (2%) 因缺少基準點時能以放射線攝影測量的病灶而無法進行療效分析的評估。在以腫瘤組織確認有 *KRAS G12C* 突變的 124 位病人中，有 112 位病人的血漿樣本用另一項經驗證的方法進行回溯性檢測。112 位病人中有 78 位 (70%) 有以血漿檢體確認的 *KRAS G12C* 突變，112 位病人中有 31 位 (28%) 沒有以血漿檢體確認的 *KRAS G12C* 突變，112 位病人中有 3 位 (2%) 因檢測失敗而無法加以評估。

總計 124 位病人在基準點時至少有一個由盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 根據 RECIST v1.1 評估的可測量病灶，並且接受每日一次 LUMAKRAS 960 mg 治療，直到疾病惡化或無法接受毒性。主要療效結果量值為由 BICR 根據 RECIST v1.1 評估的客觀反應率 (ORR) 和反應持續時間 (DOR)。

試驗族群的基準點人口統計和疾病特性為：中位數年齡 64 歲 (範圍：37 到 80)，其中 48% 為 ≥ 65 歲，8% 為 ≥ 75 歲；50% 為女性，82% 為白人，15% 為亞洲人，2% 為黑人；70% 為 ECOG PS 1；96% 為第 IV 期疾病；99% 的組織為非鱗狀；81% 曾經抽菸，12% 目前抽菸，5% 從未抽菸。所有病人都接受過至少一線針對轉移性 NSCLC 的全身性治療；43% 僅接受 1 次前一線療法，35% 接受 2 次前一線療法，23% 接受 3 次前一線療法；91% 曾接受抗 PD-1/PD-L1 免疫療法，90% 曾接受含鉑化療，81% 同時接受含鉑化療和抗 PD-1/PD-L1。已知的胸外轉移部位包括 48% 骨骼、21% 腦部和 21% 肝臟。

療效結果摘要於表 5。

表 5、CodeBreaK 100 中接受 LUMAKRAS、且具 *KRAS G12C* 突變之 NSCLC 病人的療效結果

療效參數	LUMAKRAS N = 124
客觀反應率 (95% CI) ^a	36 (28, 45)
完全反應率 (%)	2
部分反應率 (%)	35
反應持續時間 ^a	
月數中位數 ^b (範圍)	10.0 (1.3+, 11.1)
持續時間 ≥ 6 個月的病人 ^c (%)	58%

CI = 信賴區間

^a 由盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 評估

^b 使用 Kaplan-Meier 法預估

^c 觀察到之反應持續時間超過特定時間的病人比例

16 包裝規格/貯存與操作

包裝規格

LUMAKRAS (sotorasib) 120 mg 藥錠為黃色，橢圓形，有膜衣，一側有「AMG」刻痕，另一側有「120」刻痕，包裝規格如下所示：

- 含有兩瓶裝有 120 顆藥錠並附兒童安全外罩之藥瓶的包裝盒
- 含有 30 片鋁箔的包裝盒。每片鋁箔含有 8 顆藥錠

貯存與操作

請儲存於 30°C 以下。

17 病人諮詢資訊

請告知病人閱讀經 TFDA 核准的仿單。

肝毒性

請告知病人如有肝功能異常的徵象或症狀，應立即聯絡其專業醫護人員 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎

請告知病人如有新呼吸症狀或惡化呼吸症狀，應立即聯絡並通報給其專業醫護人員 [參見警語及注意事項 (5.2)]。

哺乳

請告知女性在 LUMAKRAS 治療期間以及最後一劑後的 1 週內都不要進行母乳哺餵 [參見特殊族群之使用 (8.2)]。

藥物交互作用

請告知病人向其專業醫護人員告知所有併用藥品，包括處方藥物、非處方藥、維生素、膳食和草藥製劑。請告知病人在服用 LUMAKRAS 時，應避免服用氫離子幫浦抑制劑和 H₂ 受體拮抗劑 [參見藥物交互作用 (7.1) 和 (7.2)]。

若無法避免同時給予制酸劑，請告知病人在服用局部作用制酸劑的 4 個小時前或 10 個小時後服用 LUMAKRAS [參見劑量與用法 (2.4)]。

漏服劑量

若漏服某個劑量的 LUMAKRAS 超過 6 個小時，請於隔天依處方繼續進行治療 [參見劑量與用法 (2.2)]。



LUMAKRAS (sotorasib)

製造廠：Patheon Inc.

製造廠址：2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7L9

藥商：台灣安進藥品有限公司

地址：台北市信義區松仁路 100 號 13 樓之 1、之 2

修訂日期：Apr 2022

版本：TWLUMPI01