

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUMAKRAS® 120 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 120 mg sotorasib içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her bir film kaplı tablet 114 mg laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen) ve 18 mg kroscarmelloz sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "AMG" ve diğer yüzünde "120" baskılı, sarı, oblong, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LUMAKRAS®, KRAS G12C mutasyonu bulunan, daha öncesinde en az bir basamak kemoterapi almış ve kemoterapi ile beraber veya tek başına immünoterapi almış olan, ECOG performans durumu 0 veya 1 olan, aktif beyin metastazı olmayan, anrezektabl lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) bulunan hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LUMAKRAS® ile tedavi, antikanser tıbbi ürünlerin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

KRAS G12C mutasyonu varlığı, LUMAKRAS® tedavisi başlatılmadan önce valide edilmiş bir test ile gösterilmelidir.

Önerilen doz her gün aynı saatte, günde bir kez 960 mg sotorasib şeklindedir (sekiz adet 120 mg tablet).

Tedavi süresi

LUMAKRAS® ile tedavi, hastalık progresyonuna veya yönetilemeyen toksisite görülene kadar önerilmektedir.

Atlanan dozlar veya kusma

Dozun planlanan saatinden 6 saatten kısa bir süre geçtiyse hasta dozu normal şekilde almalıdır. Dozun planlanan saatinden 6 saatten uzun bir süre geçtiyse hasta bu dozu almamalıdır. Tedavi, ertesi gün reçete edildiği şekilde sürdürülmelidir.

LUMAKRAS® alındıktan sonra kusma yaşanırsa hasta aynı gün ilave bir doz almamalıdır ve tedavi, ertesi gün reçete edildiği şekilde sürdürülmelidir.

Doz modifikasyonları:

Doz modifikasyonları LUMAKRAS® toksisitesine bağlı olarak gerçekleştirilmelidir. Bölüm 4.2’de ana hatlarıyla belirtilen doz azaltım kuralları klinik verilere dayanmaktadır. Farmakokinetik veriler, daha düşük sotorasib dozlarında benzer bir maruziyet olduğunu düşündürmektedir. Doz azaltım düzeyleri tablo 1’de özetlenmektedir. Advers reaksiyonlara yönelik doz modifikasyonları tablo 2’de sunulmaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Toksosite olayları meydana gelirse en fazla iki doz azaltımına izin verilir. Hastalar günde bir kez minimum 240 mg dozu tolere edemiyorsa LUMAKRAS® kesilmelidir.

Tablo 1. Önerilen sotorasib doz azaltım düzeyleri

Doz azaltım düzeyi	Doz
Başlangıç dozu	960 mg (sekiz adet 120 mg tablet), günde bir kez
Birinci doz azaltımı	480 mg (dört adet 120 mg tablet), günde bir kez
İkinci doz azaltımı	240 mg (iki adet 120 mg tablet), günde bir kez

Tablo 2. Sotorasib için önerilen doz modifikasyonları

Advers reaksiyonlar	Ciddiyet ^a	Doz modifikasyonu
Hepatotoksosite	Semptomlu Derece 2 AST veya ALT veya Derece ≥ 3 AST veya ALT	$\leq$ derece 1 seviyesine veya başlangıç derecesine gerileyinceye kadar tedavi durdurulur. - İyileşmenin ardından tedaviye bir sonraki düşük doz ile devam edilir.
	Alternatif sebeplerin yokluğunda, total bilirubin $> 2 \times$ NÜS olacak şekilde AST veya ALT $> 3 \times$ NÜS	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.
İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH)/pnömoni	Herhangi bir derece	- İAH/pnömoni şüphesi varsa tedavi durdurulur. - İAH/pnömoni doğrulanırsa tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.

Advers reaksiyonlar	Ciddiyet ^a	Doz modifikasyonu
Destekleyici bakıma (kusmayı veya diyareyi önleyen ilaç tedavisi dahil) karşın devam eden bulantı, kusma veya diyare	Derece ≥ 3	• $\leq$ derece 1 seviyesine veya başlangıç derecesine gerileyinceye kadar tedavi durdurulur. • İyileşmenin ardından tedaviye bir sonraki düşük doz ile devam edilir.
Diğer tıbbi ürünle ilişkili toksisite	Derece ≥ 3	• $\leq$ derece 1 seviyesine veya başlangıç derecesine gerileyinceye kadar tedavi durdurulur. • İyileşmenin ardından tedaviye bir sonraki düşük doz ile devam edilir.

ALT = alanin aminotransferaz; AST = aspartat aminotransferaz; NÜS = normalin üst sınırı

^a Derecelendirme Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 5.0 ile tanımlanmıştır

LUMAKRAS[®]'ın asit azaltıcı ajanlar ile birlikte uygulanması

LUMAKRAS[®] ile proton pompa inhibitörlerinin (PPI'ler) veya H₂ reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanması önerilmemektedir. Asit azaltıcı bir ajan ile tedavi gerekliyse lokal bir antasit kullanılabilir; LUMAKRAS[®], lokal antasit uygulamasından 4 saat önce veya 10 saat sonra alınmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

LUMAKRAS[®], oral kullanım içindir. Tabletler bütün halinde yutulmalıdır. Tabletlerin çiğnenmesi, ezilmesi veya bölünmesi durumunda LUMAKRAS[®] uygulamasını destekleyen herhangi bir veri bulunmamaktadır ancak tabletler su içinde çözündürülebilir (aşağı bakınız). Tabletler, aç veya tok karnına alınabilir.

Katı maddeleri yutmakta güçlük çeken hastalara uygulanması:

Hastalar tabletleri, 120 ml karbonatsız, oda sıcaklığında suyun içinde onları ezmeden çözündürmelidir. Başka sıvılar kullanılmamalıdır. Hastalar, tabletler küçük parçalar halinde çözülünceye kadar (tablet tamamen çözünmeyecektir) suyu karıştırmalı ve hemen içmelidir. Karışımın görünümü soluk ile parlak sarı arasında olabilir. Kap, ilave 120 ml su ile çalkalanmalı ve hemen içilmelidir. Hemen içilmezse hastalar, tabletlerin çözünmesini sağlamak için tekrar karıştırmalıdır. Çözelti 2 saat içerisinde içilmezse atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi, CrCL, ≥ 60 ml/dak) bulunan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. LUMAKRAS[®], orta ila şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL < 60 ml/dak) bulunan hastalarda çalışılmamıştır. Bu nedenle, orta, şiddetli ve son evre böbrek yetmezliği bulunan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği (AST veya ALT $< 2,5 \times$ NÜS veya total bilirubin $< 1,5 \times$ NÜS) bulunan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir. Sotorasibin orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda çalışılmamıştır, bu hastalara uygulanması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde LUMAKRAS®'in ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

75 yaş ve üzeri hastalarda LUMAKRAS®'in güvenliliği ve etkililiğine ilişkin sınırlı veriler, yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu düşündürmemektedir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatotoksisite

Sotorasib, ilaca bağlı karaciğer hasarı (İBKH) ve hepatite yol açabilen hepatotoksisiteye neden olabilir. Sotorasib, serum transaminazlarda (ALT ve AST) geçici artışlarla ilişkilendirilmiştir. Bu artışlar, doz modifikasyonu veya tedavinin kalıcı olarak sonlandırılması neticesinde iyileşmiş veya düzelmiştir ve klinik çalışmalarda karaciğer yetmezliği veya ölümcül vakalar ile sonuçlanmamıştır. Hepatotoksisite yaşayan hastaların %38'inde doz kesintisine veya doz azaltımına yol açan hepatotoksisite görülmüştür. Genel olarak, hepatotoksisite bulunan hastaların %26'sı eş zamanlı kortikosteroidler almıştır. Karaciğer enziminde artış olan olgular asemptomatik olabilir. Hastalar, LUMAKRAS®'a başlamadan önce, tedavinin ilk 3 ayı boyunca her 3 haftada bir, daha sonra ayda bir veya klinik olarak endike olduğu şekilde karaciğer fonksiyonları (ALT, AST ve total bilirubin) açısından izlenmelidir; transaminaz ve/veya bilirubin artışı olan hastalarda bu testler daha sık gerçekleştirilmelidir. Laboratuvar anomalilerinin ciddiyetine bağlı olarak LUMAKRAS® ile tedavi, $\leq$ derece 1 seviyesine veya başlangıç derecesine gerileyinceye kadar mutlaka tedaviye ara verilmelidir ve doz, öneriler doğrultusunda modifiye edilmeli veya tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH)/pnömoni

İAH/pnömoni, daha önce immünoterapi veya radyoterapiye maruz kalmış olan LUMAKRAS® ile tedavi uygulanmış hastalarda meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastaları, İAH'nın/pnömoninin belirtisi olan yeni veya kötüleşen pulmoner semptomlar (ör. dispne, öksürük, ateş) açısından izleyiniz. İAH/pnömoni şüphesi olan hastalarda

LUMAKRAS®'ı hemen kesiniz ve başka olası İAH/pnömoni nedenleri tanımlanmaması halinde LUMAKRAS® kullanımını kalıcı olarak sonlandırınız (bkz. bölüm 4.2).

Laktoz

LUMAKRAS®, laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum

Bu tıbbi ürünün her bir tableti 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar, sotorasibin sitokrom P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından metabolize edildiğine ve bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olduğuna işaret etmektedir. Sotorasib, *in vitro* olarak CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 indükleyicisidir. Sotorasib, *in vitro* bir CYP2C8, CYP2D6 ve CYP3A inhibitörüdür. *In vitro* çalışmalar, sotorasibin bir insan organik anyon taşıyıcısı (OAT)1/3, OATP1B1, Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) ve P-gp inhibitörü olduğuna işaret etmektedir.

Diğer ilaçların LUMAKRAS® üzerindeki etkileri

Asit azaltıcı ajanlar

Sotorasibin bir PPI (omeprazol) veya bir H₂ reseptör antagonisti (famotidin) ile birlikte uygulanması, sotorasib konsantrasyonlarında azalmaya yol açmıştır.

Tokluk koşullarında (standart kalorili orta yağlı öğünler) birden fazla omeprazol dozunun tek doz 960 mg sotorasib ile birlikte uygulanması, sotorasib C_{maks} değerini %65 ve EAA değerini %57 oranında azaltmıştır. Tek doz 960 mg sotorasib uygulamasından 10 saat önce ve 2 saat sonra tek doz famotidin uygulanması, sotorasib C_{maks} değerini %35 ve EAA değerini %38 azaltmıştır.

Açlık koşullarında birden fazla omeprazol dozunun tek doz 960 mg sotorasib ile birlikte uygulanması, sotorasib C_{maks} değerini %57 ve EAA değerini %42 azaltmıştır.

Sotorasib etkililiği üzerindeki etkisi bilinmediğinden PPI'ler ve H₂ reseptör antagonistlerinin LUMAKRAS® ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Asit azaltıcı bir ajan ile tedavi gerekliyse LUMAKRAS®, lokal bir antasitin uygulanmasından 4 saat önce veya 10 saat sonra alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Birden fazla itrakonazol (güçlü bir CYP3A4 ve P-gp inhibitörü) dozunun birlikte uygulanması, sotorasib maruziyetlerini klinik olarak anlamlı bir ölçüde artırmamıştır. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında LUMAKRAS® doz ayarlaması önerilmemektedir.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri

Sotorasibin birden fazla dozda güçlü CYP3A4 indükleyici (rifampisin) ile birlikte uygulanması, sotorasib C_{maks} değerini %35 ve EAA değerini %51 azaltmıştır. Sotorasib

maruziyetini azaltabileceklerinden güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (ör. rifampisin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin ve sarı kantaron otu) LUMAKRAS® ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Sotorasibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

CYP3A4 substratları

Sotorasib, orta düzeyde bir CYP3A4 indükleyicisidir. Sotorasibin CYP3A4 substratları ile birlikte uygulanması, plazma konsantrasyonlarında azalmaya sebep olmuştur ve bu durum da bu substratların etkililiğini azaltabilir.

Sotorasibin midazolam (duyarlı bir CYP3A4 substratı) ile birlikte uygulanması, midazolam C_{maks} değerini %48 ve EAA değerini %53 azaltmıştır.

LUMAKRAS®'ın, alfentanil, siklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonal kontraseptifler, pimozi, kinidin, sirolimus ve takrolimus dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere dar terapötik indeksleri bulunan CYP3A4 substratları ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Birlikte uygulanmaları kaçınılmaz ise CYP3A4 substratı dozunu, geçerli kısa ürün bilgileri doğrultusunda ayarlayınız.

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 substratları

In vitro veriler, sotorasibin CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19'u indüklemeye potansiyeli bulunabileceğine işaret etmektedir; bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Sotorasib, bu enzimler tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler ile birlikte uygulandığında uygun şekilde izleme gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

CYP2D6 substratları

In vitro veriler, sotorasibin CYP2D6'yı inhibe etme potansiyeli bulunabileceğine işaret etmektedir; bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. LUMAKRAS®, CYP2D6 substratları (ör. flekainid, propafenon, metoprolol) ile birlikte uygulandığında uygun şekilde izleme gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

BCRP substratları

In vitro veriler, sotorasibin BCRP'yi inhibe etme potansiyeli bulunabileceğine işaret etmektedir; bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. LUMAKRAS®, BCRP substratları (ör. metotreksat, mitoksantron, topotekan ve lapatinib) ile birlikte uygulandığında uygun şekilde izleme gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Sotorasibin P-gp substratları üzerindeki etkisi

Sotorasibin digoksin [bir P-glikoprotein (P-gp) substratı] ile birlikte uygulanması, digoksin C_{maks} değerini 1,9 kat ve EAA_{inf} değerini tek başına uygulanan digoksinin 1,2 katı kadar artırmıştır. LUMAKRAS®'ın dar terapötik indeksleri bulunan P-gp substratları ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Birlikte uygulanmaları kaçınılmaz ise P-gp substratı dozajını, geçerli kısa ürün bilgileri doğrultusunda ayarlayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara LUMAKRAS® kullanırken gebelikten kaçınılması tavsiye edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan ve LUMAKRAS® alan kadın hastalar, tedavi sırasında ve son LUMAKRAS® dozunu takiben en az 7 gün boyunca yüksek oranda etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. LUMAKRAS®, hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir ve bu nedenle hormonal kontraseptif kullanan kadınlar buna bir de bariyer yöntemi dahil etmelidir.

Gebelik dönemi

Sotorasibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlar üzerindeki potansiyel riski bilinmemektedir. LUMAKRAS®, gebelik dönemi sırasında ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan ancak doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda önerilmemektedir. Hastalar, gebelik sırasında LUMAKRAS® kullanımının veya LUMAKRAS® kullanımı esnasında hamile kalmanın potansiyel tehlikeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Sotorasib veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen yenidoğanlar/infantlar üzerindeki riski göz ardı edilemez. LUMAKRAS®, emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sotorasibin fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LUMAKRAS®'ın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya göz ardı edilebilecek düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

LUMAKRAS®'ın güvenliliği, *KRAS G12C* mutasyonlu solid tümörleri bulunan ve monoterapi olarak günde bir kez oral yolla 960 mg alan 359 hastada değerlendirilmiştir. LUMAKRAS® maruziyetinin medyan süresi, 4,1 ay olmuştur (aralık: 0,02 ila 21).

En yaygın advers reaksiyonlar diyare (%34), bulantı (%25) ve bitkinlik (%21) olmuştur. En yaygın şiddetli (derece ≥ 3) advers reaksiyonlar ALT artışı (%5), AST artışı (%4) ve diyare (%4) olmuştur. Tedavinin kalıcı olarak sonlandırılmasına sebep olan en yaygın advers reaksiyonlar ALT artışı (%1) ve AST artışı (%1) ile İBKH (%1) olmuştur. Doz modifikasyonuna sebep olan en yaygın advers reaksiyonlar ALT artışı (%6), diyare (%6), AST artışı (%6), bulantı (%3), kan alkalen fosfataz artışı (%3) ve kusma (%2) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

LUMAKRAS® klinik çalışmalarında bildirilen advers reaksiyonlar, aşağıda tablo 3'te gösterilmektedir. Sıklık kategorileriaşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut verilerle tahmin edilemiyor). Her sistem organ sınıfı içerisinde advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 3. Advers reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Öksürük Dispne		İAH/pnömoni
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare Bulantı Kusma Kabızlık Abdominal ağrı ^a		
Hepato-bilier hastalıkları		İlaca bağlı karaciğer hasarı	
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji Sırt ağrısı		

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın (≥ 1/10)	Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)	Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Bitkinlik Pireksi (ateş)		
Araştırmalar	Aspartat aminotransferaz artışı Alanin aminotransferaz artışı	Kan alkalemi fosfataz artışı Kan bilirubin artışı Gamma-glutamil transferaz artışı	

^a Abdominal ağrı; abdominal ağrısı, üst abdominal ağrısı ve alt abdominal ağrısı içerir

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer enzimlerinde artış:

Klinik çalışmalarda serum transaminazlarında geçici artışlar gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). ALT artışları gönüllülerin %14'ünde ve AST artışları gönüllülerin %16'sında meydana gelmiştir ve medyan başlangıç süresi sırasıyla 8 hafta (aralık: 1 ila 42) ve 8 hafta (aralık: 0 ila 42) olmuştur. Hem ALT artışları hem de AST artışları gönüllülerin %6,1'inde doz kesintisine ve/veya doz azaltımına yol açmıştır.

İAH/pnömoni

Klinik çalışmalarda LUMAKRAS® alan 359 hastanın %0,8'inde İAH/pnömoni meydana gelmiştir; tüm olgular başlangıçta derece 3 veya 4 şeklinde olmuştur. İAH/pnömoni için ilk medyan başlangıç süresi 2 hafta (aralık: 2 ila 18 hafta) olmuştur. Hastaların %0,6'sında İAH/pnömoni meydana gelmesi nedeniyle LUMAKRAS® kesilmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Yaşlılar

Klinik çalışmalarda yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) ve daha genç hastalar arasında güvenlik veya etkinlik açısından genel farklılıklar gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın risk/yarar dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda hastaya semptomatik olarak tedavi uygulanmalıdır ve gerekli destekleyici tedbirler alınmalıdır. LUMAKRAS® ile doz aşımı için spesifik bir antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan
ATC kodu: L01XX73

Etki mekanizması

Sotorasib, seçici bir *KRAS G12C* (Kirsten sıçan sarkoma viral onkogen homoloğu) inhibitörüdür ve *KRAS G12C*'nin sisteinin molekülüne kovalent ve geri dönüşümsüz olarak özel bir şekilde bağlanır. *KRAS G12C*'nin sotorasib ile inaktivasyonu, tümör hücresi sinyali ve sağkalımını engeller, hücre büyümesini inhibe eder ve tümör oluşumunun onkojenik bir etkeni olan *KRAS G12C*'yi barındıran tümörlerde seçici olarak apoptoza katkıda bulunur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Daha önceden tedavi uygulanmış, KRAS G12C mutasyonlu, KHDAK hastalarının (CodeBreaK 100) tedavisi için LUMAKRAS®

LUMAKRAS®'ın etkililiği; daha önce tedavi uygulandıktan sonra hastalık ilerlemesi görülen, *KRAS G12C* mutasyonlu lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHDAK hastalarının kaydedildiği tek kollu, açık etiketli, çok merkezli bir araştırmada (CodeBreaK 100) çalışılmıştır. Temel uygunluk kriterleri; bir immün kontrol noktası inhibitörü ve/veya platin bazlı kemoterapi ile ve hedeflenebilir onkojenik etken mutasyonları tanımlanmışsa hedefe yönelik tedaviden sonra progresyon, 0 veya 1 derece Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumunu (ECOG PS) ve Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST v1.1) ile tanımlandığı şekilde en az bir ölçülebilir lezyon bulunmasını içermiştir. Tüm hastalarda, merkezi bir laboratuvarında gerçekleştirilen valide edilmiş bir test (Qiagen therascreen® *KRAS* RGQ PCR Kiti) kullanılarak tümör örneklerinde prospektif olarak tanımlanmış *KRAS G12C* mutasyonlu KHDAK bulunması gerekmiştir. Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve aktif beyin metastazları bulunan hastalar dahil edilmemiştir.

Toplamda 126 hasta kaydedilmiş ve hastalık progresyonuna veya yönetilemeyen toksisite görülene kadar monoterapi olarak günde bir kez 960 mg LUMAKRAS® ile tedavi uygulanmıştır; 124 hastada RECIST v1.1 uyarınca Kör Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) ile değerlendirildiği şekilde başlangıçta en az bir ölçülebilir lezyon bulunmuş ve bu hastalar yanıtla ilgili etkililik sonuçları için analize dahil edilmiştir. Tedavinin medyan süresi 5,5 ay (aralık: 0 ila 15) olmuştur ve hastaların %48'ine ≥ 6 ay boyunca ve %33'üne de ≥ 9 ay boyunca tedavi uygulanmıştır.

Majör etkililik sonuç ölçütü, RECIST v1.1 uyarınca BICR ile değerlendirildiği şekilde CR veya PR elde edilen hastaların oranı olarak tanımlanan objektif yanıt oranı (ORR) olmuştur. Ek etkililik sonuç ölçütleri arasında yanıt süresi (DOR), CR, PR ve stabil hastalık elde edilen hastaların oranı olarak tanımlanan hastalık kontrol oranı (DCR), yanıt kadar geçen süre (TTR), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) yer almıştır.

Çalışma popülasyonunun başlangıç demografik ve hastalık özellikleri şöyle olmuştur: medyan yaş 64 yaş (aralık: 37 ila 80); %50 Kadın; %82 Beyaz, %15 Asyalı, %2 Siyahi; %70

ECOG PS 1; %96'da evre IV hastalık; %99 nonskuamöz histoloji; %81 eskiden sigara içen kişi, %12 halen sigara içen kişi, %5 hiç sigara içmemiş kişi.

Tüm hastalar metastatik KHDAK için daha önce en az 1 basamak sistemik tedavi almıştır; daha önce %43'ü yalnızca 1 basamak tedavi, %35'i 2 basamak tedavi ve %22'si 3 basamak tedavi almıştır, daha önce %91'i anti-PD-1/PD-L1 immünoterapi, %90'ı platin bazlı kemoterapi ve %81'i de hem platin bazlı kemoterapi hem de anti-PD-1/PD-L1 almıştır. Bilinen toraks dışı metastaz bölgeleri arasında %48 kemik, %21 beyin ve %21 karaciğer bulunmuştur.

Etkililik sonuçları tablo 4'te özetlenmektedir.

Tablo 4. *KRAS G12C* mutasyonlu KHDAK hastaları için CodeBreak 100 etkililik sonuçları

Etkililik parametreleri	LUMAKRAS® N = 124
ORR, % (%95 GA)^{a,c}	37,14 (28,6; 46,2)
Tam yanıt (CR), %	2,4
Kısmi yanıt (PR), %	34,7
DOR^{a,d}	
Yanıt verenlerin sayısı	46
Medyan ^b , ay (aralık)	11,1 (6,9; 15,0)
Sansürlü, %	39,0
Süresi ≥ 6 ay olan hastalar, %	63,0

GA = güven aralığı; DOR = yanıt süresi; ORR = objektif yanıt oranı;

^a Yanıtla ilişkili etkililik sonucu

^b Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır

^c 01 Aralık 2020 veri kesim tarihine dayanmaktadır

^d 20 Haziran 2021 veri kesim tarihine dayanmaktadır

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sotorasibin farmakokinetiği, KHDAK dahil *KRAS G12C* mutasyonlu solid tümörleri olan hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde karakterize edilmiştir.

Emilim

Sotorasib, oral, tek doz uygulamayı takiben, doruk plazma konsantrasyonuna ulaşana kadar 1 saat medyan sürede emilmiştir.

Gıda etkisi

Sotorasibin yüksek yağlı ve yüksek kalorili bir öğün ile birlikte uygulanmasının ardından C_{maks} değeri üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiş ve bu, açlık koşullarında uygulamaya kıyasla EAA değerinde %38 artışa neden olmuştur. Sotorasib yiyecekler ile birlikte veya yiyecek olmadan uygulanabilir.

Dağılım

Sotorasibin 8 ardışık gün boyunca 960 mg PO QD sonrası geometrik ortalama görünür dağılım hacmi 211 l olmuştur (non-kompartmantal analiz kullanılarak belirlenmiştir). Sotorasibin *in vitro* plazma protein bağlanması %89 olmuştur ve sotorasib, tercihen *in vitro* olarak alfa-1-asit glikoproteine bağlanmıştır.

Biyotransformasyon

Sotorasibin ana metabolik yolları, enzimatik olmayan konjugasyon ve oksidatif metabolizma olmuştur. *In vitro* veriler, sotorasibin CYP2C8, CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından metabolize edildiğine ve bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olduğuna işaret etmektedir. 720 mg'lık bir radyoaktif sotorasib dozunun tek oral uygulamasını takiben bir sistein eklentisi (bir glutatyon eklentisinin hidrolizi yoluyla oluşturulur) ve piperazin akrilamid kısmının CYP3A aracılı bölünmesinden kaynaklanan bir oksidatif metabolit, dolaşımdaki birincil metabolitler olmuştur. Bu metabolitlerin her ikisi de farmakolojik olarak aktif değildir.

Eliminasyon

Sotorasibin 8 ardışık gün boyunca 960 mg PO QD sonrası geometrik ortalama görünür klerensi 26,2 l/saat olmuştur (non-kompartmantal analiz kullanılarak belirlenmiştir). Ortalama yarılanma ömrü 5 saattir. Kararlı duruma 22 gün içerisinde ulaşılmıştır ve bu durum stabil kalmıştır. Sotorasib temelde feçes ile atılır; dozun yaklaşık %74'ü feçeste ve %6'sı (%1'i değişmeden) idrarda gözlenmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

C_{maks} ve $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ değerleri dozla orantılı olan değerlerden daha düşük olduğundan sotorasib, 180 ila 960 mg QD arasında çalışılan bir dizi tek ve çoklu oral uygulama dozunda doğrusal olmayan farmakokinetik özellikler sergilemiştir. Çoklu dozlara takiben ortalama C_{maks} ve $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ değerleri, 180 mg QD ila 960 mg QD arasında değişen tüm doz rejimleri için benzer olmuştur. Sotorasib maruziyeti, kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşılan kadar 960 mg QD doz rejimini takiben zamanla azalmıştır. Tüm sotorasib dozlarındaki faz 1 ve faz 2 klinik çalışmalarda kararlı durum plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 3 haftada ulaşılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik

Bir popülasyon FK analizinin ilk sonuçları yaş, cinsiyet, ırk veya etnik köken, vücut ağırlığı, tedavi basamağı, ECOG PS, serum albumin düzeyi, hafif böbrek yetmezliği (CrCL: ≥ 60 ml/dak) veya hafif karaciğer yetmezliği (AST veya ALT $< 2,5 \times NÜS$ veya total bilirubin $< 1,5 \times NÜS$) bakımından sotorasibin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklar olmadığını düşündürmektedir. Orta ila şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliğinin sotorasib farmakokinetiği üzerindeki etkisi hakkında çalışma yürütülmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenisite

Sotorasib, bakteriyel bir mutajenisite (Ames) analizinde mutajenik bulunmamıştır. Sotorasib, *in vivo* sıçan mikronükleus ve komet analizlerinde genotoksik bulunmamıştır.

Karsinojenisite

Sotorasib ile karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan embriyonal-fetal gelişim çalışmalarında oral sotorasib, teratojenik bulunmamıştır.

Sıçanlarda, test edilen en yüksek doza kadar (eğrinin altında kalan alana [EAA] göre insanlarda önerilen maksimum doz [MRHD] olan 960 mg'a kıyasla 3,9 kat daha yüksek maruziyet) embriyonal-fetal gelişim üzerinde herhangi bir etki oluşmamıştır.

Tavşanlarda, yalnızca test edilen en yüksek doz düzeyinde (EAA'ya göre 960 mg MRHD'ye kıyasla 2,2 kat daha yüksek maruziyet) daha düşük fetal vücut ağırlıkları ve fetüslerde kemikleşmiş metakarpal sayısında azalma gözlenmiştir; bunlar, doz uygulama aşamasında kilo alımındaki ve besin tüketimindeki azalma gibi anneyle ilgili etkilerle ilişkili olmuştur. Fetal vücut ağırlığındaki azalmayla ilişkili büyüme geriliğinin bir kanıtı olarak ossifikasyonda azalma, anlamlı düzeyde maternal toksisite varlığındaki bir nonspesifik etki olarak yorumlanmıştır.

Fertilitede bozulma

Sotorasib ile fertilite/erken embriyonik gelişim çalışmaları yürütülmemiştir. Köpeklerde ve sıçanlarda gerçekleştirilen genel toksikoloji çalışmalarında erkek veya dişi üreme organları üzerinde herhangi bir advers etki belirlenmemiştir.

Genel toksisite

Sıçanlarda, 960 mg'lık klinik dozla insanlarda kaydedilen EAA değerinin yaklaşık ≥ 0.5 katı maruziyetlerle sonuçlanan dozlarda minimal ila belirgin histolojik tübüler dejenerasyon/nekroz ve böbrek ağırlığı, üre azot değeri, kreatinin ve renal tübüler hasarın üriner biyobelirteçlerinde artış dahil olmak üzere renal toksisite saptanmıştır. İnsanlarla karşılaştırıldığında sıçanlarda sistein S-konjugat beta-liyaz yolağının metabolizmasındaki artışlar, varsayılan sülfür içerikli metabolitinn lokal oluşumuna bağlı olarak sıçanların renal toksisiteye insanlardan daha yatkın olmasına yol açıyor olabilir.

Köpeklerde yapılan 3 aylık toksikoloji çalışmasında sotorasib, 960 mg'lık klinik dozdaki EAA değerine dayalı olarak insanlarda kaydedilen maruziyetin yaklaşık 0.4 katı maruziyetlerle karaciğerde (sentrilobüler hepatoselüler hipertrofi), hipofiz bezinde (bazofil hipertrofisi) ve tiroid bezinde (belirgin foliküler hücre atrofisi, orta ile belirgin kolloid depleksyonu ve foliküler hücre hipertrofisi) ortaya çıkan bulgular indüklemiştir. Bu bulgular, hepatoselüler enzim indüksiyonuna ve bunu takiben tiroid hormonu düzeylerinin azalmasına

(sekonder hipotiroidi) karşı gelişen adaptif bir yanıtta kaynaklanmış olabilir. Köpeklerde tiroid düzeyleri ölçülmemiş olmakla birlikte, üridin difosfat glukuronosil transferaz indüksiyonunun tiroid hormon metabolizmasıyla ilişkili olduğu in vitro köpek hepatosit tayiniyle doğrulanmıştır.

Diğer klinik dışı güvenlik verileri

Klinik çalışmalarda gözlenmemiş ancak klinik maruziyet düzeylerine benzer maruziyet düzeylerinde hayvanlarda görülen ve klinik kullanımla anlamlılığı olabilen advers reaksiyonlar aşağıdaki gibi olmuştur:

- Sıçanlarda yinelenen doz toksisitesi çalışmalarında gözlenmiş böbrek toksisitesi.

Çevresel risk değerlendirmesi

Çevresel risk değerlendirmesi çalışmaları, sotorasibin çevrede oldukça kalıcı olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 6.6). Biyobirikim veya toksisite potansiyeli bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

- Mikrokristalin selüloz
- Laktoz monohidrat
- Kroskarmelloz sodyum
- Magnezyum stearat

Film kaplaması

- Opadry®II Sarı (polivinil alkol [E1203], titanyum dioksit [E171], polietilen glikol [E1521], talk [E553b], sarı demir oksit [E172])

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının olmaması nedeniyle bu tıbbi ürün, bölüm 4.2’de belirtilen sıvılardan başka sıvılarla birlikte çözündürülmemelidir. Asitli içeceklerle (ör. meyve suları) de çözündürülmemelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde, alüminyum folyo kaplı PVC/PE/PVDC blisterler. Her blister 8 adet film kaplı tablet içerir. 240 film kaplı tablet bulunan bir paket (30 blister içeren 1 karton) şeklindedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25, 4. Levent, Beşiktaş,
İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/620

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.10.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ