

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KRAZATI 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg адагразиб (adagrasib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до почти бяла, овална, филмирана таблетка, с размер приблизително 8 x 16 mm, със стилизирана буква „M“ от едната страна и надпис „200“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

KRAZATI като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) с *KRAS G12C* мутация и с прогресия на заболяването след най-малко една предишна системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с KRAZATI трябва да се започне от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Наличието на *KRAS G12C* мутация трябва да бъде потвърдено с помощта на валидиран тест преди започване на терапия с KRAZATI.

Дозировка

Препоръчителната доза KRAZATI е 600 mg (три 200 mg таблетки) два пъти дневно.

Продължителност на лечението

Препоръчително е лечението с KRAZATI да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Приложени по-късно или пропуснати дози

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако са изминали по-малко от 4 часа от планираното време на прием на дозата, пациентът трябва да приеме дозата както обикновено. Ако са изминали повече от 4 часа, тази доза трябва да се пропусне и следващата доза да се приеме по обичайното планирано време. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако повърнат, след като са приели доза, те не трябва да приемат допълнителна доза. Следващата доза трябва да се приеме според предписанието.

Адаптиране на дозата по време на лечение

Препоръчителните нива за намаляване на дозата при овладяване на нежелани реакции са посочени в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни нива за намаляване на дозата при нежелани реакции

Ниво на намаляване на дозата	Намалена доза
Първо намаляване на дозата	Две 200 mg таблетки (400 mg) два пъти дневно
Второ намаляване на дозата	Три 200 mg таблетки (600 mg) веднъж дневно

Препоръчителните промени на дозата при овладяване на нежелани реакции са дадени в таблица 2. Тежки (напр. степен 3) или непоносими нежелани реакции налагат прекъсване на KRAZATI дотогава, докато се наблюдава достатъчно подобрение, преди възобновяване на дозата.

Таблица 2: Препоръчителни промени на дозата при нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест ^a	Промяна на лечението
Гадене или повръщане въпреки прилагането на подходящи поддържащи грижи (включително антиеметична терапия)	Степен 3 или 4	Прекъснете KRAZATI до възстановяване до ≤степен 1 или връщане до изходното ниво Възобновете KRAZATI със следващото по-ниско дозово ниво
Диария въпреки прилагането на подходящи поддържащи грижи (включително антидиарична терапия)	Степен 3 или 4	Прекъснете KRAZATI до възстановяване до ≤степен 1 или връщане до изходното ниво Възобновете KRAZATI със следващото по-ниско дозово ниво
Хепатотоксичност	Степен 2 AST или ALT (3 до 5 пъти ГГН)	Намалете KRAZATI до следващото по-ниско дозово ниво
	Степен 3 или 4 AST или ALT (>5 пъти ГГН)	Прекъснете KRAZATI до възстановяване до ≤степен 1 или връщане до изходното ниво Възобновете KRAZATI със следващото по-ниско дозово ниво
	AST или ALT >3 × ГГН с общ билирубин >2 × ГГН при отсъствие на алтернативни причини	Прекратете окончателно KRAZATI
Удължен QTc интервал:	Степен 3 (QTc ≥501 ms или >60 ms промяна от изходното ниво)	Прекъснете KRAZATI до възстановяване до ≤степен 1 или връщане до изходното ниво Възобновете KRAZATI със следващото по-ниско дозово ниво
	Степен 4 (камерна аритмия)	Прекратете окончателно KRAZATI
Други нежелани реакции	Степен 3 или 4	Прекъснете KRAZATI до възстановяване до ≤степен 1 или връщане до изходното ниво Възобновете KRAZATI със следващото по-ниско дозово ниво

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ГГН = горна граница на нормата

^a Степента е дефинирана в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5.0

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не е наблюдавана клинично значима разлика между пациенти над и под 65-годишна възраст. Данните за безопасността и ефикасността при пациенти на 75 или повече години са ограничени. Не се препоръчва адаптиране на дозата (вж. „Специални популации“ в точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Не се очакват клинично значими разлики във фармакокинетиката на адагразиб при пациенти с лека до тежка степен на чернодробно увреждане (клас А до С по Child-Pugh). Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на адагразиб при деца на възраст 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

KRAZATI е за перорално приложение. Таблетките може да се приемат със или без храна и трябва да се поглъщат цели с вода. Приложението с храна може да подобри поносимостта.

Приложение при пациенти, които имат затруднения при поглъщането на таблетки

Пациентите може да разтворят таблетките в 120 ml негазирана вода със стайна температура, без да ги разтрошават. Не трябва да се използват други течности. Пациентите трябва да разбъркват до разтваряне на таблетките и веднага след това да изпият сместа. Сместа може да изглежда бяла и да съдържа малки парченца от таблетките, които не трябва да се дъвчат. Съдът трябва да се изплакне с още 120 ml вода, която трябва да се изпие веднага.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстваща употреба на субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен индекс (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни нежелани реакции

При адагразиб може да се получат стомашно-чревни нежелани реакции, включващи диария, гадене и повръщане (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават и реакциите да се контролират като се прилага поддържащи грижи, включително антидиарични средства, антиеметици или рехидратираща терапия според показанията. В зависимост от тежестта на нежеланата реакция, дозата на KRAZATI трябва да се намали, временно да се прекъсне до връщане до ≤степен 1 или връщане до изходното ниво, а след това да се възобнови с намалена доза (вж. точка 4.2).

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с адагразиб, може да се получи повишаване на нивата на трансaminaзите (вж. точка 4.8).

Трябва да се наблюдават чернодробните функционални показатели чрез изследване, включващо AST, ALT, алкална фосфатаза и билирубин в кръвта, преди започване на лечение и всеки месец в продължение на 3 месеца след започване на лечение с KRAZATI, и ако е клинично показано, като пациентите, при които се получи повишаване на нивата на трансaminaзите и/или на алкалната фосфатаза, трябва да бъдат изследвани по-често. В зависимост от тежестта на нежеланата реакция, дозата адагразиб трябва да се намали, временно да се прекъсне до връщане до \leq степен 1 или връщане до изходното ниво, а след това да се възобнови с намалена доза или окончателно да се прекрати. Специални указания за контролиране на дозата KRAZATI при пациенти с повишени нива на трансaminaзи са дадени в точка 4.2.

Удължен QT интервал

При пациенти, лекувани с адагразиб, може да се получи удължен QTc интервал (вж. точка 4.8). Препоръчително е преди започване на лечението на всички пациенти да се направи изходна електрокардиограма (ЕКГ) и изследването да се повтаря по време на лечението.

Ако е възможно, трябва да се избягва приложение на KRAZATI при пациенти със синдром на вроден удължен QT интервал, при пациенти със съпътстващ удължен QTc интервал и при пациенти с анамнеза на аритмия тип *torsades de pointes*. При пациенти с вродена сърдечна недостатъчност, с отклонения в стойностите на електролитите, както и при тези, които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала, трябва да се обмисли периодично наблюдение чрез електрокардиограма и изследвания на електролитите. В зависимост от тежестта на нежеланата реакция и след коригиране на всички възможни отклонения в стойностите на електролитите, лечението с KRAZATI може да продължи с намалена доза или временно да се спре и да се възобнови с намалена доза след връщане до \leq степен 1 или връщане до изходното ниво. При пациенти, при които се получи удължаване на QTc интервала с признаци и симптоми на животозастрашаваща аритмия, KRAZATI трябва окончателно да се прекрати (вж. точки 4.2, 4.5 и 4.8). Трябва да се избягва употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP3A4

Адагразиб е мощен инхибитор на CYP3A4. Противопоказано е едновременното приложение на лекарствени продукти, чийто клирънс в голяма степен зависи от CYP3A и при които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития (напр. алфузозин, амиодарон, цисаприд, пимозид, хинидин, ерготамин, дихидроерготамин, кветиапин, ловастатин, симвастатин, силденафил, сиролimus, мидазолам, триазолам, тикагрелор и такролимус).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучванията показват, че адагразиб се метаболизира основно от CYP3A4 и е обратим инхибитор на CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, както и зависим от времето инхибитор на CYP3A4. *In vitro* адагразиб е субстрат на BCRP и инхибира P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 и OCT1.

Ефекти на други лекарствени продукти върху адагразиб

Мощни индуктори на CYP3A

Едновременното многократно приложение на дози рифампицин 600 mg веднъж дневно (мощен индуктор на CYP3A4) и единична доза 600 mg адагразиб намалява C_{max} на адагразиб с 88% и

AUC с 95% при здрави участници. Трябва да се избягва съпътстващата употреба на мощни индуктори на CYP3A.

Мощни инхибитори на CYP3A

C_{max} на адагразиб се увеличава 2,4 пъти, а AUC се е увеличава 4 пъти след съпътстваща употреба на единична 200 mg доза (0,33 пъти одобрената препоръчителна доза) итраконазол (мощен инхибитор на CYP3A). Трябва да се избягва съпътстващата употреба на мощни инхибитори на CYP3A .

Ефекти на адагразиб върху други лекарствени продукти

Субстрати на цитохром P450 (CYP) ензимите

Субстрати на CYP3A4: Едновременно перорално приложение на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4) и многократно приложение на дози адагразиб (400 mg два пъти дневно) увеличава AUC на мидазолам приблизително 21 пъти при здрави участници. Предвижда се, че многократно приложение на дози 600 mg два пъти дневно дози адагразиб при пациентите ще увеличи AUC на мидазолам, прилаган перорално 31 пъти. Избягвайте съпътстваща употреба на адагразиб с чувствителни субстрати на CYP3A, освен ако в КХП на тези субстрати препоръките са други.

Субстрати на CYP2C9: *In vitro* адагразиб инхибира CYP2C9. Избягвайте съпътстваща употреба на адагразиб с чувствителни субстрати на CYP2C9, при която минимални промени в концентрацията може да доведат до сериозни нежелани реакции, освен ако в КХП на тези субстрати не се препоръчва по друг начин.

Субстрати на CYP2D6: Едновременно приложение на декстрометорфан (чувствителен субстрат на CYP2D6) и многократно приложение на дози адагразиб (400 mg два пъти дневно) увеличава AUC на декстрометорфан 1,8 пъти при здрави участници. Предвижда се, че прилагане на 600 mg адагразиб два пъти дневно при пациенти ще увеличи AUC на декстрометорфан 2,4 пъти. Избягвайте съпътстваща употреба на адагразиб с чувствителни субстрати на CYP2D6, при която минимални промени в концентрацията може да доведат до сериозни нежелани реакции, освен ако в КХП на тези субстрати не се препоръчва по друг начин.

Транспортерни системи

Субстрати на P-гликопротеин (P-gp)

Приложението на единична 600 mg доза адагразиб увеличава C_{max} и AUC (субстрат на P-gp) на дигоксин съответно 1,1 пъти и 1,4 пъти при здрави участници. Избягвайте съпътстваща употреба на адагразиб със субстрати на P-gp, при която минимални промени в концентрацията може да доведат до сериозни нежелани реакции, освен ако в КХП на тези субстрати не се препоръчва по друг начин.

Субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) или органичните анион-транспортиращи полипептиди 1B1 (OATP1B1)

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на розувастатин (субстрат на BCRP/OATP1B1) при едновременно приложение с адагразиб.

Лекарствени продукти, които удължават QTc интервала

Ефектът на едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала с адагразиб е неизвестен. Трябва да се избягва употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала. Ако съпътстващата употреба на такива лекарствени продукти не може да бъде избегнато, трябва да се прави периодично ЕКГ наблюдение (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Адагразиб не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Жени с детероден потенциал, които получават адагразиб, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 5 дни след последната доза адагразиб.

Бременност

Липсват данни от употребата на адагразиб при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Адагразиб не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Липсват данни за наличието на адагразиб или метаболитите му в кърмата, ефектите върху кърмачето или производството на кърма. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Адагразиб не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват клинични данни за възможните ефекти на адагразиб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Адагразиб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на адагразиб може да се получи замайване (включително вертиго и умора) (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че може да се получи замайване и в такъв случай те не трябва да шофират, да работят с машини или да се занимават с други дейности, при които биха изложили себе си или околните на риск.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са диария (71,5%), гадене (68,1%), повръщане (57,7%), умора (57,3%), анемия (33,5%), повишен креатинин в кръвта (31,5%), намален апетит (30,0%), периферен едем (30,0%), повишен AST (28,5%), повишен ALT (27,7%), замайване (21,5%), хипонатремия (21,2%) и повишена алкална фосфатаза в кръвта (20,0%).

Най-честите тежки нежелани реакции (NCI CTCAE степен ≥ 3) са анемия (11,2%), умора (8,8%), хипонатремия (6,2%), повишена липаза (5,8%), намален брой лимфоцити (5,0%), електрокардиограма с удължен QT интервал (5,0%), повишен ALT (5,0%) и повишен AST (5,0%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са повишен креатинин в кръвта (2,7%), хипонатремия (2,7%) и гадене (2,3%).

Нежеланите реакции, водещи до спиране на лечението са пневмонит (<1%), гадене (<1%), умора (<1%), повишен ALT (<1%) и повишен AST (<1%).

Най-честите нежелани реакции, водещи до намаляване или прекъсване на дозата са гадене (20,4%), умора (14,6%), диария (14,2%), повръщане (13,5%), повишен ALT (11,2%), повишен

AST (9,2%), повишен креатинин в кръвта (6,2%), електрокардиограма с увеличен QT интервал (5,8%) и анемия (5,0%).

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщавани в клинични проучвания са представени по системно-органен клас, предпочитани термини и честота.

Изчислените стойности за честотата на нежеланите реакции са получени от сборен анализ на данните от клинични проучвания с 260 пациенти, с експозиция на адагразиб 600 mg два пъти дневно с медиана на продължителността 7,3 месеца, включващи пациенти с локално авансирал или метастатичен НДКРБД, положителен за *KRAS* G12C мутация (n = 188), колоректален карцином (n = 46) и други солидни тумори (n = 26). За информация относно характеристиките на участниците в основното клинично проучване вижте точка 5.1.

Честотите на нежеланите реакции от клиничните проучвания са изразени като честоти на нежеланите събития по каквито и да е причини. Част от събитията, използвани за изчислението на честота на дадена нежелана реакция, може да са дължали на причини, различни от лекарствения продукт, като например лекуването заболяване, едновременно прилагани лекарствени продукти или други, несвързани причини.

Честотите са дефинирани по следния начин: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка от категориите по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с адагразиб

	Всички участници, лекувани с адагразиб 600 mg два пъти дневно в клинични проучвания N = 260		
Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория на честота	Всички степени %	Степен ≥ 3 %
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Много чести	33,5	11,2
Намален брой на лимфоцитите ¹	Много чести	10,8	5,0
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипонатремия	Много чести	21,2	6,2
Намален апетит	Много чести	30,0	2,3
Нарушения на нервната система			
Замайване ²	Много чести	21,5	1,5
Сърдечни нарушения			
Удължен QT-интервал на електрокардиограма	Много чести	17,3	5,0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Пневмонит	Чести	5,4	1,9
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	71,5	4,6
Гадене	Много чести	68,1	4,2
Повръщане	Много чести	57,7	1,9
Повишена липаза	Много чести	13,1	5,8
Повишена амилаза	Много чести	11,9	<1
Хепатобилиарни нарушения			
Хепатотоксичност ³	Много чести	39,2	7,7
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Повишен креатинин в кръвта	Много чести	31,5	<1
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора ⁴	Много чести	57,3	8,8
Периферен едем	Много чести	30,0	<1

¹ Включва намален брой на лимфоцитите и лимфоцитопения

² Включва замайване и вертиго

³ Включва повишен AST, повишен ALT, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени нива на чернодробни ензими, повишени стойности от изследване на чернодробната функция и смесено чернодробно увреждане

⁴ Включва умора и астения

Описание на избрани нежелани реакции

Стомашно-чревни нежелани реакции

Стомашно-чревни нежелани реакции са получили 90,0% пациентите, приемали адагразиб и те са включвали диария (71,5%, степен ≥ 3 4,6%), гадене (68,1%, степен ≥ 3 4,2%) и повръщане (57,7%, степен ≥ 3 1,9%). Тези събития може да доведат до потенциални последствия като обезводняване, хипонатремия, повишен креатинин в кръвта и остро бъбречно увреждане. Диария, гадене и повръщане са довели до прекъсване или намаляване на дозата при съответно 14,2%, 20,4% и 13,5% от пациентите. Спиране на лечението поради гадене е налице при 0,4%. Не са съобщени случаи на спиране на лечението поради диария или гадене.

Хепатотоксичност

Свързани с хепатотоксичност реакции са съобщени при 39,2% (всички степени) и 7,7% (степен ≥ 3) от пациентите, лекувани с адагразиб. Повишена ALT е наблюдавана при 27,7% от пациентите, а повишена AST - при 28,5% от пациентите. Повишение на ALT и AST степен ≥ 3 има при 5,0% от пациентите за всеки от показателите. Чернодробно увреждане е съобщено при $< 1\%$ от пациентите. Медианата на времето до първа поява на нежеланите реакции е 22 дни за повишени ALT и AST, 39,5 дни за повишен билирубин в кръвта и 25,5 дни за повишена алкална фосфатаза в кръвта, с медиана на продължителността съответно 17, 15, 7,5 и 22 дни.

Повишения на ALT са причина за прекъсване и/или намаляване на дозата при 11,2% от пациентите, а повишения на AST са причина за прекъсване и/или намаляване на дозата при 9,2% от пациентите. Спиране на лечението поради повишения на AST или ALT е налице при 0,4% за всяка от реакциите.

Удължен QT интервал

Удължаване на коригирания QT (QTcF) интервал над 500 msec има при 6,6% от 257 пациенти с ЕКГ измервания на изходното ниво и по време на проучването. Удължаване на QTcF интервала > 60 msec от изходното ниво има при 13,2% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на удължен QT интервал, съобщен като сериозно нежелано събитие (СТСАЕ степен 3 и по-висока) е 8 дни, с медиана на продължителността 6 дни.

Удължен QT интервал е довел до прекъсване и/или намаляване на дозата при 5,8% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4). Не са наблюдавани случаи на удължен QT интервал, довели до спиране на лечението.

Анемия

Анемия от каквато и да е степен е съобщена при 33,5% от пациентите, като 11,2% от пациентите са със събития степен ≥ 3 . Медианата на времето до първа поява след първата доза е 22 дни, с медиана на продължителността 31 дни. Анемия е довела до намаляване или прекъсване на дозата при 5,0% от пациентите. Не са съобщени случаи на спиране на лечението поради анемия.

Повишен креатинин в кръвта

Повишен креатинин в кръвта от каквато и да е степен е съобщен при 31,5% от пациентите, като при $< 1\%$ от пациентите събитията са степен ≥ 3 . Медианата на времето до първа поява след първата доза е 10,5 дни, с медиана на продължителността 23,0 дни. Повечето случаи са лабораторни находки, които са наложили интервенция. Дали тези повишения в стойностите свидетелстват за повишаване на скоростта на гломерулна филтрация остава неизвестно. Повишените стойности на креатинин в кръвта може също така да са се дължат на стомашно-чревна загуба на флуиди, която може да е свързана с обезводняване и/или хипонатремия.

Повишен креатинин в кръвта е довел до прекъсване или намаляване на дозата при 6,2% от пациентите. Не е имало никакви случаи на повишен креатинин в кръвта, водещи до спиране на лечението.

Хипонатремия

Хипонатремия е съобщена при 21,2% (всички степени) и 6,2% (степен ≥ 3) от пациентите, лекувани с адагразиб. Хипонатремия е довела до прекъсване или намаляване на дозата при 3,1% от пациентите. Медианата на времето до първа поява след първата доза е 24 дни, с медиана на продължителността 15 дни. Не е имало случаи на хипонатремия, довела до спиране на лечението.

Специални популации

Старческа възраст

Адагразиб е проучен при 117 пациенти на възраст ≥ 65 години. В сравнение с тези на < 65 години, не е наблюдавана клинично значима разлика по отношение на профила на

безопасност, освен за умора (62,4% спрямо 51,7%), намален апетит (37,6% спрямо 23,8%) и замайване (27,4% спрямо 15,4%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, лечението трябва да се прекъсне и да се започне прилагане на общи мерки за поддържащи грижи, според нуждите. Няма специфичен антидот или лечение за предозиране с адагразиб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX77

Механизъм на действие

Адагразиб е селективен, необратим инхибитор на KRAS (хомолог на вирусния онкоген на саркома на Kirsten при плъхове) G12C, който се свързва ковалентно с мутантния цистеин в KRAS G12C и „заклучва“ мутантния KRAS протеин в неактивна за свързване с GDP конформация, което препятства KRAS-зависимата низходяща сигнализация. Адагразиб инхибира растежа на туморните клетки и жизнеспособността на клетки с KRAS G12C мутации и води до регресия на KRAS G12C-позитивни неклинични туморни модели, с минимални ефекти извън таргета.

Електрофизиологично изследване на сърцето

При популационната средно геометрична стойност на максималната плазмена концентрация в стационарно състояние ($C_{max,ss}$) при пациенти след приложение на адагразиб 600 mg два пъти дневно, въз основа на връзката концентрация-QTcF, е установено, че средната (90 % CI) промяна в QTcF спрямо изходната стойност ($\Delta QTcF$) е 17,93 ms (15,13 – 20,73 ms).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на адагразиб е оценена в KRYSTAL-1 (проучване 849-001), многоцентрово, открито проучване с едно рамо, с многократно разширяване на кохортите. Пациенти с локално авансирал или метастатичен НДКРБД с KRAS G12C мутация, които преди това са получили платина-базирана схема на лечение и инхибитор на имунната контролна точка са включени в основната кохорта за ефикасност, кохорта А. Идентифицирането на KRAS G12C мутацията е осъществено проспективно в туморна проба чрез анализ в местна лаборатория, която използва новогенерационно секвениране (NGS, next generation sequencing), полимеразна верижна реакция (PCR) или секвениране по метода на Sanger. Пациенти с активни мозъчни метастази, карциноматозен менингит, с анамнеза за значима хемоптиза или хеморагия или предходно лечение с инхибитор на KRAS G12C са изключени от основната кохорта. Пациентите са получавали адагразиб 600 mg перорално, два пъти дневно, като монотерапия, до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка за ефикасност за кохорта А е степен на обективно повлияване (objective response rate, ORR), в съответствие с RECIST v1.1 (версия 1.1. на критериите за

оценка на отговора при солидни тумори), а вторичната крайна точка е продължителност на отговора (duration of response, DOR). И двете крайни точки са оценени чрез заслепена независима централна оценка.

Общо 116 пациенти са включени и лекувани с адагразиб за медиана на времето 5,7 месеца и средно време 7,0 месеца.

Медианата на възрастта е 64,0 години (диапазон на възрастта: 25 до 89 години); 56,0% са жени; 83,6% са от бяла раса; 7,8% са чернокожи; 4,3% са от азиатски произход и 4,3% са от друга раса. Функционалният статус по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) е 0 (15,5%) или 1 (83,6%). Туморната хистология е аденокарцином при 97,4% от пациентите, а 88,8% от пациентите имат метастазирало заболяване. Пациентите преди това са получили системна терапия с медиана 2 терапии (диапазон: 1 до 7); 43,1% са получили 1 линия, 34,5% са получили 2 линии, 10,3% са получили 3 линии, а 12,1% са получили 4 или повече линии; 98,3% преди това са получили както платина-базирана терапия, така и терапия с анти-PD-1/PD-L1. Засегнатите от заболяването зони включват бели дробове 86,2%, лимфни възли 58,6%, кост 43,1%, мозък 29,3%, черен дроб 20,7%, надбъбречни жлези 19,8% и други 30,2%.

Резултатите за ефикасност са обобщени в таблица 4.

Таблица 4: Резултати за ефикасност при пациенти с авансирал или метастатичен НДКРБД с KRAS G12C мутация, лекувани преди това с химиотерапия на основата на платина и инхибитор на имунната контролна точка в KRYSTAL-1

Крайна точка	Адагразиб (n = 116)
Степен на обективно повлияване (95% CI)^{a,б}	41,4 (32,3; 50,9)
Степен на пълен отговор, %	0,9
Степен на частичен отговор, %	40,5
Продължителност на отговора^{a,б}	
Брой пациенти с обективен отговор	48
Медиана на времето в месеци (95% CI)	8,5 (6,2; 13,8)
Дял на отговорите ≥ 6 месеца, % ^в	58,3

CI = доверителен интервал.

^a Оценено чрез заслепена независима централна оценка (Blinded Independent Central Review, BICR)

^б Въз основа на данни събрани до 15 октомври 2021 г.

^в Наблюдаван дял пациенти с продължителност на отговора извън границата от време за наблюдение

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с адагразиб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на всички солидни и хематологични злокачествени заболявания (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Разрешаване за употреба под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на адагразиб е охарактеризирана при здрави участници и при пациенти с *KRAS G12C* мутация. AUC и C_{max} на адагразиб се увеличават пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон от 400 mg до 600 mg. При схема на прилагане 600 mg два пъти дневно при пациенти, концентрацията на адагразиб достига стационарно състояние в рамките на 8 дни от прилагането, като адагразиб кумулира 6-кратно спрямо единична доза.

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на адагразиб е неизвестна. Медианата на T_{max} на адагразиб е приблизително 6 часа.

Влияние на храната

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на адагразиб след приложението му с храна с високо съдържание на мазнини и калории.

Разпределение

Средният геометричен (CV%) привиден обем на разпределение на адагразиб (V_z/F) при здрави участници е 942 l (57%). Адагразиб се свързва приблизително 99% с човешките плазмени протеини.

Елиминиране

Според популационен фармакокинетичен анализ, изчисленият терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) и привидният клирънс при перорален прием (CL/F) в стационарно състояние при пациенти са съответно приблизително 29 часа и 25,8 l/ч.

Метаболизъм

Адагразиб се метаболизира основно от CYP3A4 и инхибира собствения си CYP3A4 метаболизъм.

Екскреция

След прилагане на единична перорална доза радиоизотопно маркиран адагразиб, приблизително 75% от дозата е открита във фекалиите, а 4,5% в урината.

Специални популации

Според популационен фармакокинетичен анализ, не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на адагразиб въз основа на възраст (19 до 89 години), пол, раса (бели, чернокожи и от азиатски произход), телесно тегло (36 до 139 kg), функционален статус по ECOG (0, 1), или туморен товар. Не се очакват клинично значими разлики във фармакокинетиката на адагразиб при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане (CL_{Cr} 15 до <90 ml/мин. изчислен по формулата на Cockcroft-Gault) или при пациенти с лека до тежка степен на чернодробно увреждане (клас А до С по Child-Pugh).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно приложение

В неклинични проучвания за безопасност при многократно приложение на адагразиб, ранна смърт е настъпила при плъхове при доза ≥ 300 mg/kg/ден (съответства на доза при хора 2 900 mg/ден). При оцелелите животни първичната находка при плъхове и кучета е обратима фосфолипидоза в множество органи. При плъхове прицелните тъкани включват бял дроб,

трахея, сърце, скелетна мускулатура, костен мозък, далак, панкреас и женските полови органи. При кучета прицелните тъкани включват костен мозък, бял дроб, сърце и далак. Степента на вакуолизация и наличието на пенести макрофаги са по-изразени при плъховете, в сравнение с кучетата, като и при двата животински вида тези ефекти са получени при системни експозиции (въз основа на AUC) под тези при хора, на които е прилаган адагразиб 600 mg два пъти дневно. Нивото, при което не са наблюдавани нежелани ефекти в 13-седмичното проучване при плъхове и кучета е съответно 150 mg/kg/ден (съответства на доза при хора 1 450 mg/ден) и 15 mg/kg (съответства на доза при хора 600 mg/ден).

Генотоксичност/канцерогенност

Адагразиб не е показал мутагенност или генотоксичност в серия от *in vitro* и *in vivo* тестове. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с адагразиб.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани специални проучвания с адагразиб по отношение на фертилитета при животни. В общите токсикологични проучвания, проведени при плъхове и кучета, има данни за вакуолизация, засягаща женските полови органи, предполагаща фосфолипидоза, която е обратима след прекратяване на прилагането и не се счита за неблагоприятна.

Приложението на адагразиб при бременни плъхове при дози до 270 mg/kg/ден (съответства на доза при хора 2 600 mg/ден) през периода на органогенезата е довело до токсичности за майката, но при 90 mg/kg/ден (съответства на доза при хора 870 mg/ден) няма нежелани ефекти за майката или феталното развитие. При зайци при дози 30 mg/kg/ден (съответства на доза при хора 580 mg/ден) няма нежелани ефекти при женските и фетусите. По-високи дози при зайци са довели до токсичности за майката и ембриофетална смъртност. В проучванията както при плъхове, така и при зайци експозициите, свързани с нива на дозата, при които няма нежелани ефекти, са по-ниски (по-малко от 1-кратно увеличаване), в сравнение с тези при хора при клинично приложение на доза 600 mg два пъти дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)

Манитол (E421)

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат (растителен)

Филмово покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Полидекстроза (E1200)

Талк (E553b)

Малтодекстрин

Средноверижни триглицериди (растителни)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка картонена кутия съдържа една бяла, непрозрачна бутилка от HDPE с бяла, защитена от деца полипропиленова запушалка, индукционно запечатана с алуминиево фолио. Всяка бутилка от HDPE съдържа два контейнера с 1 g сушител силикагел.

Видове опаковки: бутилки със 120 и 180 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mirati Therapeutics B.V.

Locatellikade 1

1076 AZ Amsterdam

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1744/001

EU/1/23/1744/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) № 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>За да се потвърдят допълнително ефикасността и безопасността на адагразиб при лечение на пациенти с НДКРБД с <i>KRAS G12C</i> мутация, ПРУ трябва да подаде доклад от клинично проучване фаза 3 KRYSTAL-12, сравняващо адагразиб с доцетаксел при лечение на лекувани преди това пациенти с НДКРБД с <i>KRAS G12C</i> мутация.</p> <p>Докладът от клиничното проучване ще бъде подаден до:</p>	<p>Третото тримесечие на 2024 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KRAZATI 200 mg филмирани таблетки
адагразиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg адагразиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mirati Therapeutics B.V.
Locatellikade 1
1076 AZ Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1744/001 120 филмирани таблетки
EU/1/23/1744/002 180 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

KRAZATI 200 mg [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само върху вторичната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN[Само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

KRAZATI 200 mg филмирани таблетки адагразиб (adagrasib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KRAZATI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемате KRAZATI
3. Как да приемате KRAZATI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KRAZATI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява KRAZATI и за какво се използва

KRAZATI съдържа активното вещество адагразиб и принадлежи към група лекарства, известни като антинеопластични средства - противоракови лекарства.

KRAZATI се използва за лечение на възрастни с вид рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), когато е напреднал и се е разпространил в други части на тялото.

KRAZATI се използва, когато предходните лечения не са били ефективни за спиране на растежа на рака, и когато раковите клетки имат мутации (промения), които им позволяват да произвеждат изменена форма на определен протеин, наречен KRAS G12C. Вашият лекар предварително ще изследва раковите Ви клетки за наличие на такива промени, за да се увери, че KRAZATI е подходящ за Вас.

Как действа KRAZATI?

Измененият KRAS G12C протеин дава възможност на раковите клетки да се разрастват неконтролируемо. Адагразиб, активното вещество в KRAZATI, се закрепва към изменения протеин и спира неговото действие, което може да забави или спре растежа на рака.

Ако имате някакви въпроси за това как действа това лекарство или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемате KRAZATI

Не приемайте KRAZATI

- ако сте алергични към адагразиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те може да причинят сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции:
 - алфузозин (използван за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата)
 - амиодарон (използван за лечение на сърдечни проблеми)
 - цисаприд (използван за лечение на симптоми на стомашни киселини, които се появяват нощем и други стомашно-чревни нарушения)
 - пимозид, кветиапин (антипсихотични лекарства)
 - хинидин (използван за лечение на малария и сърдечни проблеми)
 - ерготамин, дихидроерготамин (използвани за лечение на мигрена)
 - ловастатин, симвастатин (използвани за понижаване на нивата на холестерола)
 - силденафил (използван за лечение на белодробна артериална хипертония)
 - триазолам (използван за лечение на безсъние)
 - сиролимус, такролимус (използвани за предотвратяване на отхвърляне на трансплантирани органи)
 - тикагрелор (използван за предотвратяване на сърдечен удар и инсулт)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете KRAZATI.

KRAZATI може да засегне черния Ви дроб. Вашият лекар може да Ви назначи някои изследвания преди да започнете да приемате KRAZATI, веднъж месечно през първите 3 месеца от лечението Ви, а също и когато лекарят Ви сметне за необходимо. Въз основа на резултатите от тези изследвания, Вашата доза KRAZATI може да бъде намалена, прекъсната или спряна.

Говорете с Вашия лекар **преди** да приемете KRAZATI, ако:

- имате проблеми със сърцето или кръвообращението,
- имате или сте имали нарушена електрическа активност на сърцето, която влияе на сърдечния ритъм или
- вземате някакви лекарства за сърце, които носят риск от проблеми със сърдечния ритъм, вижте „Други лекарства и KRAZATI“.

Вашият лекар ще прецени дали това лекарство е подходящо за Вас и може да наблюдава сърдечната Ви дейност чрез електрокардиограма (ЕКГ; изследване, което измерва електрическата активност на сърцето) и съответно да адаптира Вашата доза KRAZATI.

Говорете с Вашия лекар **по време** на лечението Ви, ако:

- при Вас се появят проблеми като диария, гадене и повръщане. Вашият лекар може да реши да намали дозата или да прекъсне или спре лечението с KRAZATI.
- чувствате замаяване или развиете сърдечни проблеми като ускорено или неравномерна сърдечна дейност.

Деца и юноши

KRAZATI не е проучван при деца и юноши. Лечение с KRAZATI не се препоръчва при лица на възраст под 18 години.

Други лекарства и KRAZATI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови добавки и лекарства, отпускани

без рецепта. Това е необходимо, защото KRAZATI може да повлияе на действието на други лекарства, както и някои други лекарства могат да повлияят на действието на KRAZATI.

Вижте „Други лекарства и KRAZATI“, ако приемате някакви лекарства, които биха могли да взаимодействат с KRAZATI.

Определени лекарства и билкови добавки могат да намалят действието на KRAZATI, като понижат количеството KRAZATI в кръвта. Тези лекарства включват:

- Рифампицин (използван за лечение на туберкулоза и други инфекции)
- Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (използвани за лечение на епилепсия)
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*; предлага се като лекарство или билкова добавка и се използва за лечение на депресия)

Определени лекарства могат да увеличат риска от нежелани реакции на KRAZATI, като повишат нивата на KRAZATI в кръвта. Такива лекарства включват:

- Итраконазол, кетоконазол, позиконазол или вориконазол (използвани за лечение на гъбични инфекции)
- Кларитромицин, телитромицин или тролеандромицин (използвани за лечение на бактериални инфекции)
- Ритонавир (използван, заедно с други лекарства, за лечение на инфекция с ХИВ)

KRAZATI може да увеличи нежеланите реакции на някои лекарства, като повиши количеството на тези лекарства в кръвта. Примери за такива лекарства са:

- Варфарин (използван за лечение на кръвни съсиреци). Може да е необходимо Вашият лекар да проверява колко време отнема на кръвта Ви да се съсире (изследване за протромбиново време или международно стандартизирано съотношение (INR)).

Някои лекарства може да причинят промяна в електрическата проводимост на сърцето Ви, особено когато се приемат едновременно с KRAZATI. Примерите включват:

- някои лекарства за нарушения на сърдечния ритъм (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, дронедазон, флекаинид, хидрохинидин, ибутилид, нифекалант, прокаинамид, хинидин, соталол)
- някои лекарства за лечение на бактериални или гъбични инфекции (напр. азитромицин, ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, рокситромицин, флуконазол) или малария (напр. хлорохин, халопантрин, хидроксихлорохин)
- някои лекарства, използвани за лечение на стомашно-чревни нарушения (напр. хлорпромазин, домперидон, дроперидол и ондансетрон за гадене; лоперамид за диария)
- някои лекарства, използвани за лечение на шизофрения и разстройства на настроението (напр. хлорпротиксен, циталопрам, есциталопрам, халоперидол, сулпирид)
- други (напр. анагрелид и цилостазол за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци; бепридил за високо кръвно налягане; донепезил за болест на Алцхаймер; метадон за болка и опиоидна зависимост; пимозид за тикове, свързани със синдрома на Турет; терфенадин за алергичен ринит; теродилин за уринарна инконтиненция)

Говорете с Вашия лекар, ако приемате тези или някакви други лекарства.

KRAZATI с храна и напитки

Консумирането на определени видове сок от грейпфрут, при това в големи количества, по време, когато започвате да приемате KRAZATI, може да увеличи риска от развитие на нежелани реакции, чрез увеличаване на нивата на KRAZATI в кръвта.

Бременност

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не приемайте KRAZATI, ако сте бременна или подозирате, че сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва. Ефектите на KRAZATI при бременни жени не са известни.

Контрацепция

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективен метод за контрацепция, за да избегнат бременност по време на лечението с KRAZATI и в продължение на най-малко 5 дни след приема на последната доза. Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата за Вас контрацепция.

Кърмене

Не кърмете бебето си докато сте на лечение с KRAZATI. Не е известно дали това лекарство може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Шофиране и работа с машини

KRAZATI повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ако чувствате замаяване, световъртеж или умора, не шофирайте, не работете с машини и не се занимавайте с дейности, при които бихте могли да изложите себе си или околните на риск.

3. Как да приемате KRAZATI

Това лекарство ще Ви бъде предписано от лекар с опит в употребата на противоракови лекарства. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество да приемате

Препоръчителната доза е **три 200 mg таблетки (общо 600 mg), приемани два пъти дневно.**

Не променяйте дозата си, освен ако не Ви е посъветвал Вашият лекар или фармацевт. Вашият лекар може да намали дозата или да спре лекарството Ви, в зависимост от това колко добре го понасяте.

Как да го приемате

Вземайте лекарството по едно и също време всеки ден.

Може да приемате лекарството със или без храна.

Поглъщайте таблетките цели, с вода.

Ако не можете да поглъщате таблетките цели:

- Поставете Вашата доза KRAZATI в половин чаша (не по-малко от 120 ml) с негазирана питейна вода със стайна температура, без да разтрошавате таблетките. Не използвайте други течности, в това число кисели напитки (напр. плодови сокове).
- Разбъркайте внимателно, докато сместа стане бяла с малки парченца от таблетките. Не дъвчете парченцата.
- Изпийте веднага сместа.
- Изплакнете чашата с още половин чаша вода и изпийте веднага, за да може да приемете пълната доза KRAZATI.

Ако сте приели повече от необходимата доза KRAZATI

Незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемете повече таблетки от препоръчаното.

Ако повърнете, след като сте приели KRAZATI

Ако повърнете, след като сте приели доза, не вземайте допълнителна доза. Вземете следващата си доза в планираното за нейния прием време.

Ако сте пропуснали да приемете KRAZATI

Ако пропуснете доза, вземете я възможно най-скоро. Ако пропуснете доза с повече от 4 часа, пропуснете тази доза и вземете следващата си доза в планираното за следващата доза време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на KRAZATI

Не спирайте да приемате това лекарство. Говорете първо с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) и сериозни нежелани реакции, свързани с KRAZATI са:

- Удължен QT интервал, нарушена проводимост на сърцето, която може да доведе до животозастрашаващо нарушение на сърдечния ритъм.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако усетите:

- болка в гръдния кош
- задух
- ускорено или силно биене на сърцето.

Вашият лекар може да проверява дейността на сърцето Ви чрез ЕКГ (електрокардиограма) и може да прецени да намали дозата KRAZATI или да спре лечението Ви (вижте точка 2).

- Повишените нива на някои чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ) и билирубин (вещество, което присъства в черния дроб и може да причини пожълтяване на кожата и очите) са признаци за чернодробни проблеми. Вашият лекар трябва да Ви назначава кръвни изследвания, за да проверява как функционира черният Ви дроб и може да реши да намали дозата, да прекъсне или да спре лечението с KRAZATI (вижте точка 2).

Други възможни нежелани реакции на KRAZATI може да включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), което може да причини умора и бледност
- нисък брой на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки; лимфоцитопения)

- ниски нива на натрий, което може да причини главоболие, умора, припадъци и кома
- загуба на апетит
- чувство на замаяване, световъртеж
- признак за влошаване на бъбречни проблеми (повишен креатинин)
- гадене
- диария
- повръщане
- отклонения в резултатите от кръвни изследвания, показващи високи нива на липаза и/или амилаза в кръвта
- умора, слабост
- подуване, особено в областта на глезените и стъпалата, поради задържане на течност

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- възпаление в белите дробове, причиняващо задух и кашлица (пневмонит)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате KRAZATI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа KRAZATI

- Активно вещество: адагразиб. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg адагразиб.
- Други съставки:

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460), манитол (E421), кросповидон, силициев диоксид, колоиден безводен (E551), магнезиев стеарат (растителен).

Филмово покритие

Хипромелоза, титанов диоксид (E171), полидекстроза (E1200), талк (E553b), малтодекстрин, средноверижни триглицериди (растителни).

Как изглежда KRAZATI и какво съдържа опаковката

KRAZATI филмирани таблетки са бели до почти бели с овална форма, със стилизирана буква „M“ от едната страна и надпис „200“ от другата страна.

Лекарството се доставя в бяла, непрозрачна пластмасова бутилка с бяла, защитена от деца запушалка, с индукционно запечатване. Всяка бутилка съдържа две пакетчета със сушител силикагел, които трябва да останат в бутилката, за да предпазят таблетките да не поемат влага. Те не трябва да се поглъщат.

Видовете опаковки са бутилки със 120 и 180 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Mirati Therapeutics B.V.
Locatellikade 1
1076 AZ Amsterdam
Нидерландия

Производител

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.