

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KRAZATI 200 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg adagrasibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá oválná potahovaná tableta o velikosti přibližně 8 × 16 mm se stylizovaným písmenem „M“ na jedné straně a číslicí „200“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek KRAZATI v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s mutací *KRAS G12C* a progresí onemocnění po nejméně jedné předchozí systémové léčbě.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem KRAZATI má zahájit lékař se zkušenostmi s používáním cytostatik.

Před zahájením léčby přípravkem KRAZATI je nutné validovaným testem potvrdit přítomnost mutace *KRAS G12C*.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku KRAZATI je 600 mg (tři 200mg tablety) dvakrát denně.

#### *Délka léčby*

Léčba přípravkem KRAZATI se doporučuje do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

#### *Opožděné nebo vynechané dávky*

Pacienty je třeba poučit, aby dávku užíli jako obvykle, pokud od plánového času užití uplynuly méně než 4 hodiny. Pokud je dávka vynechána déle než 4 hodiny, je třeba ji přeskočit a v užívání přípravku pokračovat další plánovanou dávkou. Pacienty je třeba poučit, aby neužívali dodatečnou dávku, pokud po užití dávky dojde ke zvracení. Další dávku je třeba užít podle předpisu.

#### *Úpravy dávkování během léčby*

Doporučené úrovně snížení dávky při léčbě nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučené úrovně snížení dávky při nežádoucích účincích**

| Úroveň snížení dávky | Snížená dávka                            |
|----------------------|------------------------------------------|
| První snížení dávky  | Dvě 200mg tablety (400 mg) dvakrát denně |
| Druhé snížení dávky  | Tři 200mg tablety (600 mg) jednou denně  |

Doporučené úpravy dávky při nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 2. Pokud se vyskytnou těžké (např. stupeň 3) nebo netolerovatelné nežádoucí účinky, je přípravek KRAZATI nutné vysadit a v užívání pokračovat, teprve až bude pozorováno dostatečné zlepšení.

**Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky při nežádoucích účincích**

| Nežádoucí účinek                                                                       | Závažnost <sup>a</sup>                                                                                                       | Úprava léčby                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nauzea nebo zvracení<br>navzdory vhodné podpůrné<br>péči (včetně léčby<br>antiemetiky) | Stupeň 3 nebo 4                                                                                                              | Přípravek KRAZATI vysad'te do<br>zotavení na $\leq$ stupeň 1 nebo návratu<br>do výchozího stavu<br>Obnovte podávání přípravku<br>KRAZATI na nejbližší nižší úrovni<br>dávkování |
| Průjem navzdory vhodné<br>podpůrné péči (včetně léčby<br>antidiaroiiky)                | Stupeň 3 nebo 4                                                                                                              | Přípravek KRAZATI vysad'te do<br>zotavení na $\leq$ stupeň 1 nebo návratu<br>do výchozího stavu<br>Obnovte podávání přípravku<br>KRAZATI na nejbližší nižší úrovni<br>dávkování |
| Hepatotoxicita                                                                         | Stupeň 2 AST nebo ALT<br>( $3 \times$ až $5 \times$ ULN)                                                                     | Snižte dávku přípravku KRAZATI na<br>nejbližší nižší úroveň                                                                                                                     |
|                                                                                        | Stupeň 3 nebo 4 AST<br>nebo ALT ( $> 5 \times$ ULN)                                                                          | Přípravek KRAZATI vysad'te do<br>zotavení na $\leq$ stupeň 1 nebo návratu<br>do výchozího stavu<br>Obnovte podávání přípravku<br>KRAZATI na nejbližší nižší úrovni<br>dávkování |
|                                                                                        | AST nebo ALT<br>$> 3 \times$ ULN s celkovým<br>bilirubinem<br>$> 2 \times$ ULN při<br>nepřítomnosti<br>alternativních příčin | Přípravek KRAZATI vysad'te trvale                                                                                                                                               |
| Prodloužení intervalu QTc                                                              | Stupeň 3<br>(QTc $\geq 501$ ms nebo<br>změna oproti výchozímu<br>stavu $> 60$ ms)                                            | Přípravek KRAZATI vysad'te do<br>zotavení na $\leq$ stupeň 1 nebo návratu<br>do výchozího stavu<br>Obnovte podávání přípravku<br>KRAZATI na nejbližší nižší úrovni<br>dávkování |
|                                                                                        | Stupeň 4 (komorová<br>arytmie)                                                                                               | Přípravek KRAZATI vysad'te trvale                                                                                                                                               |
| Další nežádoucí účinky                                                                 | Stupeň 3 nebo 4                                                                                                              | Přípravek KRAZATI vysad'te do<br>zotavení na $\leq$ stupeň 1 nebo návratu<br>do výchozího stavu<br>Obnovte podávání přípravku<br>KRAZATI na nejbližší nižší úrovni<br>dávkování |

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot

<sup>a</sup> Definice stupňů podle terminologických kritérií pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verze 5.0

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi pacienty staršími a mladšími 65 let. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů ve věku od 75 let jsou omezené. Nedoporučuje se žádná úprava dávky (viz Zvláštní populace v bodu 4.8).

#### *Porucha funkce jater*

Neočekávají se žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice adagrasibu u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce jater (třída A až C podle Childa a Pugh). U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost adagrasibu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

### Způsob podání

Přípravek KRAZATI je určen k perorálnímu podání. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez něj, polykají se celé a zapíjejí vodou. Podávání s jídlem může zlepšit snášenlivost.

#### *Podávání pacientům, kteří mají potíže s polykáním pevných látek*

Pacienti mohou nechat tablety dispergovat (aniž by je rozdrtili) ve 120 ml nesycené vody o pokojové teplotě. Jiné tekutiny se nesmí používat. Pacienti mají směs míchat, dokud se tablety nedispergují, a poté ihned vypít. Směs může být na pohled bílá s malými kousky tablet, které se nesmí kousat. Nádobu je třeba vypláchnout dalšími 120 ml vody, kterou je třeba ihned vypít.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné používání substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (viz body 4.4 a 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Gastrointestinální nežádoucí účinky

S adagrasibem se mohou pojit gastrointestinální (GI) nežádoucí účinky, např. průjem, nauzea a zvracení (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat a poskytovat jim podpůrnou péči, která podle indikace může zahrnovat antidiaroeika, antiemetika nebo náhradu tekutin. V závislosti na závažnosti nežádoucích účinků je dávku přípravku KRAZATI třeba snížit, podávání dočasně vysadit do zotavení na ≤ stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu a potom ho obnovit na snížené dávce (viz bod 4.2).

### Hepatotoxicita

U pacientů léčených adagrasibem se vyskytly zvýšené aminotransferázy (viz bod 4.8).

Výsledky laboratorních testů jaterních funkcí, včetně AST, ALT, alkalické fosfatázy a krevního bilirubinu, je třeba sledovat před zahájením léčby a měsíčně po dobu 3 měsíců po zahájení léčby přípravkem KRAZATI a podle klinické indikace; testy je třeba provádět častěji u pacientů, u kterých dojde k elevacím aminotransferáz a/nebo alkalické fosfatázy. V závislosti na závažnosti nežádoucích účinků je dávku adagrasibu třeba snížit, podávání dočasně vysadit do zotavení na  $\leq$  stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu a potom ho obnovit na snížené dávce či podávání trvale ukončit. Specifické pokyny pro dávkování přípravku KRAZATI u pacientů s elevací aminotransferáz jsou uvedeny v bodu 4.2.

#### Prodloužení intervalu QT

U pacientů léčených adagrasibem může dojít k prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8). Doporučuje se u všech pacientů natočit výchozí elektrokardiogram (EKG) před zahájením léčby a vyšetření opakovat v průběhu léčby.

Pokud je to možné, používání přípravku KRAZATI je třeba se vyhnout u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT, pacientů se současným prodloužením intervalu QTc a pacientů s anamnézou arytmií *torsade de pointes*. U pacientů s kongestivním srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů nebo souběžným užíváním léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují interval QTc, je třeba uvážit pravidelné monitorování elektrokardiogramů a elektrolytů. V závislosti na závažnosti nežádoucích účinků a po korekci případných poruch elektrolytů lze v léčbě přípravkem KRAZATI pokračovat při snížené dávce nebo ji dočasně vysadit a po zotavení na  $\leq$  stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu ji obnovit na snížené dávce. U pacientů, u kterých dojde k prodloužení intervalu QTc se známkami a příznaky život ohrožující arytmií, je třeba přípravek KRAZATI vysadit trvale (viz body 4.2, 4.5 a 4.8). Je třeba se vyhnout používání léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují interval QTc (viz bod 4.5).

#### Substráty CYP3A

Adagrasib je silný inhibitor CYP3A4. Souběžné podávání s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A a u nichž jsou zvýšené plazmatické koncentrace spojovány se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami, je kontraindikováno (např. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, chinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, tikagrelor a takrolimus).

#### Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s přípravkem KRAZATI byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální.

Pacienti musí být upozorněni na známky a příznaky těchto kožních nežádoucích účinků a tyto reakce musí být u nich pečlivě sledovány. Pokud existuje podezření na SCAR, léčba přípravkem KRAZATI musí být přerušena a pacient má být předán k posouzení a léčbě na specializované pracoviště. Pokud se SJS, TEN nebo DRESS v souvislosti s podáváním adagrasibu potvrdí, musí být léčba přípravkem KRAZATI trvale ukončena.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie *in vitro* prokázaly, že adagrasib je metabolizován primárně prostřednictvím CYP3A4 a je reverzibilním inhibitorem CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 a časově závislým inhibitorem CYP3A4. *In vitro* je adagrasib substrátem BCRP a inhibuje P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 a OCT1.

## Účinky jiných léčivých přípravků na adagrasib

### *Silné induktory CYP3A*

Souběžné podávání opakovaných dávek rifampicinu 600 mg denně (silný induktor CYP3A4) s jednou dávkou 600 mg adagrasibu snížilo u zdravých subjektů  $C_{\max}$  adagrasibu o 88 % a plochu pod křivkou (AUC) o 95 %. Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných induktorů CYP3A.

### *Silné inhibitory CYP3A*

$C_{\max}$  adagrasibu se zvýšila 2,4násobně a AUC se zvýšila 4násobně po souběžném podání jedné dávky 200 mg (0,33násobek doporučené dávky) s itakonazolem (silný inhibitor CYP3A). Souběžnému používání silných inhibitorů CYP3A je třeba se vyhnout.

## Účinky adagrasibu na ostatní léčivé přípravky

### *Substráty enzymů cytochromu P450 (CYP)*

*Substráty CYP3A4:* Souběžné podávání perorálního midazolamu (citlivý substrát CYP3A4) a opakovaných dávek adagrasibu (400 mg dvakrát denně) vedlo u zdravých subjektů k přibližně 21násobnému zvýšení AUC midazolamu. Při podávání opakovaných dávek adagrasibu (600 mg dvakrát denně) se předpokládá, že u pacientů dojde k 31násobnému zvýšení AUC perorálního midazolamu. Vyhněte se souběžnému používání adagrasibu s citlivými substráty CYP3A, pokud v souhrnu údajů o přípravku pro tyto substráty není doporučeno jinak.

*Substráty CYP2C9:* Adagrasib *in vitro* inhibuje CYP2C9. Vyhněte se souběžnému používání adagrasibu s citlivými substráty CYP2C9, jestliže minimální změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, pokud v souhrnu údajů o přípravku pro tyto substráty není doporučeno jinak.

*Substráty CYP2D6:* Souběžné podávání dextromethorfanu (citlivý substrát CYP2D6) a opakovaných dávek adagrasibu (400 mg dvakrát denně) vedlo u zdravých subjektů k přibližně 1,8násobnému zvýšení AUC dextromethorfanu. Při podávání adagrasibu v dávce 600 mg dvakrát denně se předpokládá, že u pacientů dojde k 2,4násobnému zvýšení AUC dextromethorfanu. Vyhněte se souběžnému používání adagrasibu s citlivými substráty CYP2D6, jestliže minimální změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, pokud v souhrnu údajů o přípravku pro tyto substráty není doporučeno jinak.

### *Transportní systémy*

#### *Substráty P-glykoproteinu (P-gp)*

Podání jedné dávky adagrasibu 600 mg došlo u zdravých subjektů k 1,1násobnému zvýšení  $C_{\max}$  a 1,4násobnému zvýšení AUC digoxinu (substrát P-gp). Vyhněte se souběžnému používání adagrasibu s substráty P-gp, jestliže minimální změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, pokud v souhrnu údajů o přípravku pro tyto substráty není doporučeno jinak.

#### *Substráty proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) nebo polypeptidů transportujících organické anionty 1B1 (OATP1B1)*

Při souběžném podávání s adagrasibem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rosuvastatinu (substrát BCRP/OATP1B1).

## Léčivé přípravky prodlužující interval QTc

Účinek souběžného podávání léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují interval QTc, s adagrasibem, není znám. Je třeba se vyhnout používání léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují interval QTc. Pokud se souběžnému podávání těchto léčivých přípravků nelze vyhnout, je třeba provádět pravidelné kontroly EKG (viz bod 4.4).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Používání adagrasibu se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Pacientky ve fertilním věku, které dostávají adagrasib, musí v průběhu léčby a nejméně 5 dní po poslední dávce adagrasibu používat účinnou metodu antikoncepce.

### Těhotenství

Údaje o podávání adagrasibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Adagrasib není během těhotenství doporučován.

### Kojení

Údaje o přítomnosti adagrasibu nebo jeho metabolitů v lidském mateřském mléce ani o účincích adagrasibu na kojené dítě nebo tvorbu mléka nejsou k dispozici. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Adagrasib se nemá používat v období kojení.

### Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje o možných účincích adagrasibu na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Adagrasib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání adagrasibu se mohou vyskytnout závratě (včetně vertiga a únavy) (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba poučit, že se mohou vyskytnout závratě a že v takovém případě nemají řídit, obsluhovat stroje ani vykonávat jiné činnosti, které by ohrozily je samotné nebo ostatní.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem (71,5 %), nauzea (68,1 %), zvracení (57,7 %), únava (57,3 %), anémie (33,5 %), zvýšení kreatininu v krvi (31,5 %), snížení chuti k jídlu (30,0 %), periferní edém (30,0 %), zvýšení AST (28,5 %), zvýšení ALT (27,7 %), závratě (21,5 %), hyponatremie (21,2 %) a zvýšení alkalické fosfatázy v krvi (20,0 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 3$ . stupeň dle NCI CTCAE) jsou anémie (11,2 %), únava (8,8 %), hyponatremie (6,2 %), zvýšení lipázy (5,8 %), snížení počtu lymfocytů (5,0 %), prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (5,0 %), zvýšení ALT (5,0 %) a zvýšení AST (5,0 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou zvýšení kreatininu v krvi (2,7 %), hyponatremie (2,7 %) a nauzea (2,3 %).

Nežádoucími účinky vedoucími k vysazení léčby jsou pneumonitida ( $< 1$  %), nauzea ( $< 1$  %), únava ( $< 1$  %), zvýšení ALT ( $< 1$  %) a zvýšení AST ( $< 1$  %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k snížení dávky nebo přerušení léčby jsou nauzea (20,4 %), únava (14,6 %), průjem (14,2 %), zvracení (13,5 %), zvýšení ALT (11,2 %), zvýšení AST (9,2 %), zvýšení kreatininu v krvi (6,2 %), prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (5,8 %) a anémie (5,0 %).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené z klinických hodnocení jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů, preferovaných termínů a frekvence.

Odhady frekvence nežádoucích účinků jsou odvozeny od 260 pacientů vystavených adagrasibu v dávce 600 mg dvakrát denně s mediánem trvání léčby 7,3 měsíce ve sdružených klinických hodnoceních s pacienty pozitivními na mutaci *KRAS* G12C, s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC (n = 188), kolorektálním karcinomem (n = 46) a dalšími solidními nádory (n = 26). Údaje o subjektech v hlavní klinické studii viz bod 5.1.

Frekvence nežádoucích účinků z klinických hodnocení jsou zobrazeny jako frekvence nežádoucích účinků ze všech příčin; část příhod zahrnutých do odhadu frekvence daného nežádoucího účinku může mít jiné příčiny, např. léčené onemocnění, souběžnou medikaci nebo jiné nesouvisející příčiny.

Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených adagrasibem**

|                                                     | Všechny subjekty, kterým byl v klinických hodnoceních<br>podáván adagrasib v dávce 600 mg dvakrát denně<br>n = 260 |                     |                        |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|
| <b>Třídy orgánových systémů</b><br>Nežádoucí účinek | <b>Kategorie<br/>frekvence</b>                                                                                     | Všechny stupně<br>% | $\geq 3$ . stupeň<br>% |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>          |                                                                                                                    |                     |                        |
| Anémie                                              | velmi časté                                                                                                        | 33,5                | 11,2                   |
| Snížení počtu lymfocytů <sup>1</sup>                | velmi časté                                                                                                        | 10,8                | 5,0                    |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                 |                                                                                                                    |                     |                        |
| Hyponatremie                                        | velmi časté                                                                                                        | 21,2                | 6,2                    |
| Snížení chuti k jídlu                               | velmi časté                                                                                                        | 30,0                | 2,3                    |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                    |                                                                                                                    |                     |                        |
| Závrat <sup>2</sup>                                 | velmi časté                                                                                                        | 21,5                | 1,5                    |
| <b>Srdeční poruchy</b>                              |                                                                                                                    |                     |                        |
| Prodloužení intervalu QT na<br>elektrokardiogramu   | velmi časté                                                                                                        | 17,3                | 5,0                    |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>   |                                                                                                                    |                     |                        |
| Pneumonitida                                        | časté                                                                                                              | 5,4                 | 1,9                    |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                   |                                                                                                                    |                     |                        |
| Průjem                                              | velmi časté                                                                                                        | 71,5                | 4,6                    |
| Nauzea                                              | velmi časté                                                                                                        | 68,1                | 4,2                    |
| Zvracení                                            | velmi časté                                                                                                        | 57,7                | 1,9                    |
| Zvýšení lipázy                                      | velmi časté                                                                                                        | 13,1                | 5,8                    |
| Zvýšení amylázy                                     | velmi časté                                                                                                        | 11,9                | < 1                    |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>               |                                                                                                                    |                     |                        |
| Hepatotoxicita <sup>3</sup>                         | velmi časté                                                                                                        | 39,2                | 7,7                    |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>               |                                                                                                                    |                     |                        |
| Zvýšení kreatininu v krvi                           | velmi časté                                                                                                        | 31,5                | < 1                    |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>    |                                                                                                                    |                     |                        |
| Únava <sup>4</sup>                                  | velmi časté                                                                                                        | 57,3                | 8,8                    |
| Periferní edém                                      | velmi časté                                                                                                        | 30,0                | < 1                    |

<sup>1</sup> Zahrnuje snížení počtu lymfocytů a lymfopenii

<sup>2</sup> Zahrnuje závrat' a vertigo

<sup>3</sup> Zahrnuje zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení funkčních jaterních testů a smíšené poranění jater

<sup>4</sup> Zahrnuje únavu a astenii

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Gastrointestinální nežádoucí účinky*

Gastrointestinální (GI) nežádoucí účinky se vyskytují u 90,0 % pacientů užívajících adagrasib a zahrnují průjem (71,5 %,  $\geq 3$ . stupeň u 4,6 %), nauzeu (68,1 %,  $\geq 3$ . stupeň u 4,2 %) a zvracení (57,7 %,  $\geq 3$ . stupeň u 1,9 %). Tyto nežádoucí účinky mohou vést k potenciálním následkům, např. dehydrataci, hyponatremii, zvýšení kreatininu v krvi a akutnímu poškození ledvin. Průjem vedl k přerušení léčby nebo snížení dávky u 14,2 % pacientů, nauzea u 20,4 % pacientů a zvracení u 13,5 % pacientů. Nauzea byla příčinou vysazení u 0,4 % případů. Nebyla hlášena žádná vysazení léčby kvůli průjmu nebo zvracení.

### *Hepatotoxicita*

Nežádoucí účinky související s hepatotoxicitou byly hlášeny u 39,2 % (všechny stupně) a 7,7 % ( $\geq 3$ . stupeň) pacientů léčených adagrasibem. Elevace ALT se vyskytly u 27,7 % pacientů a elevace AST u 28,5 % pacientů. Elevace ALT i AST  $\geq 3$ . stupně se vyskytly u 5,0 %. Poškození jater bylo hlášeno u < 1 % pacientů. Medián doby do prvního nástupu nežádoucích účinků byl 22 dní pro zvýšení ALT a AST, 39,5 dne pro zvýšení bilirubinu v krvi a 25,5 dne pro zvýšení alkalické fosfatázy v krvi; medián jejich trvání byl 17, 15, 7,5 respektive 22 dní.

Elevace ALT vedly k přerušení léčby a/nebo snížení dávky u 11,2 % pacientů a elevace AST vedly k přerušení léčby a/nebo snížení dávky u 9,2 % pacientů. Elevace AST i elevace ALT byla příčinou vysazení u 0,4 % případů.

### *Prodloužení intervalu QT*

Prodloužení korigovaného intervalu QT (QTcF) větší než 500 ms se vyskytlo u více než 6,6 % z 257 pacientů, kteří podstoupili vyšetření EKG jak na počátku, tak během studie. K prodloužení intervalu QTcF > 60 ms oproti výchozímu stavu došlo u 13,2 % pacientů. Medián doby do prvního nástupu prodloužení intervalu QT hlášeného jako závažný nežádoucí účinek (3. a vyšší stupeň dle CTCAE) byl 8 dní a medián trvání byl 6 dní.

Prodloužení intervalu QT vedlo k přerušení léčby a/nebo snížení dávky u 5,8 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4). Nebyla hlášena žádná vysazení léčby kvůli prodloužení intervalu QT.

### *Anémie*

Anémie jakéhokoli stupně byla hlášena u 33,5 % pacientů, přičemž u 11,2 % pacientů se jednalo o nežádoucí účinek  $\geq 3$ . stupně. Medián doby do prvního nástupu po první dávce byl 22 dní a medián trvání byl 31 dní. Anémie vedla k snížení dávky nebo přerušení léčby u 5,0 % pacientů. Nebyla hlášena žádná ukončení léčby kvůli anémii.

### *Zvýšení kreatininu v krvi*

Zvýšení kreatininu v krvi jakéhokoli stupně bylo hlášeno u 31,5 % pacientů, přičemž u < 1 % pacientů se jednalo o nežádoucí účinek  $\geq 3$ . stupně. Medián doby do prvního nástupu po první dávce byl 10,5 dne a medián trvání byl 23,0 dní. Ve většině případů se jednalo o laboratorní nálezy, které vyžadovaly intervenci, a není známo, zda tato zvýšení odrážela snížení rychlosti glomerulární filtrace. Kreatinin v krvi mohl také být výsledkem gastrointestinálních ztrát tekutin, které též mohou být spojeny s dehydratací a/nebo hyponatremií.

Zvýšení kreatininu v krvi vedlo k snížení dávky nebo přerušení podávání u 6,2 % pacientů. Nebyla hlášena žádná ukončení léčby kvůli zvýšení kreatininu v krvi.

### *Hyponatremie*

Hyponatremie byla hlášena u 21,2 % (všechny stupně) respektive 6,2 % ( $\geq 3$ . stupeň) pacientů léčených adagrasibem. Hyponatremie vedla k snížení dávky nebo přerušení léčby u 3,1 % pacientů. Medián doby do prvního nástupu po první dávce byl 24 dní a medián trvání byl 15 dní. Nebyla hlášena žádná ukončení léčby kvůli hyponatremii.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Adagrasib byl hodnocen u 117 pacientů ve věku  $\geq 65$  let. Ve srovnání s pacienty ve věku  $< 65$  let nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly bezpečnostního profilu s výjimkou únavy (62,4 % vs. 51,7 %), snížení chuti k jídlu (37,6 % vs. 23,8 %) a závratí (27,4 % vs. 15,4 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování je třeba léčbu přerušit a zahájit vhodná obecná podpůrná opatření. Pro předávkování adagrasibem není specifické antidotum ani léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX77

#### Mechanismus účinku

Adagrasib je selektivní, ireverzibilní inhibitor KRAS (homolog virového onkogenu odvozeného od Kirstenova potkaního sarkomu) G12C, který se kovalentně váže na mutovaný cystein v KRAS G12C a uzamyká mutovaný KRAS protein v jeho neaktivní konformaci vázané na GDP, což zabraňuje navazující signalizaci závislé na KRAS. Adagrasib inhibuje růst a viabilitu nádorových buněk v buňkách obsahujících mutace KRAS G12C a vede k regresi u KRAS G12C pozitivních neklinických modelů nádorů s minimální aktivitou mimo cíl.

#### *Srdeční elektrofyzilogie*

Na základě vztahu koncentrace-QTcF byla průměrná (90% CI) změna QTcF ( $\Delta$ QTcF) oproti výchozímu stavu 17,93 ms (15,13–20,73 ms) při populačním geometrickém průměru maximální koncentrace v ustáleném stavu ( $C_{\max,ss}$ ) u pacientů po podávání adagrasibu v dávce 600 mg dvakrát denně.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost adagrasibu byla hodnocena ve studii KRYSTAL-1 (studie 849-001), multicentrické, jednoramenné otevřené vícečetné expanzní kohortové studii. Pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací KRAS G12C, kteří dříve podstoupili léčbu v režimu s platinou a inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi byli zařazeni do pivotní kohorty účinnosti, kohorty A. Identifikace mutace KRAS G12C byla prospektivně provedena z nádorové tkáně v místních laboratořích pomocí sekvenování nové generace (NGS), polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo Sangerova sekvenování. Pacienti s aktivními mozgovými metastázami, karcinomatózní meningitidou, anamnézou významné hemoptýzy nebo krvácení z poslední doby nebo předchozí léčbou inhibitorem

KRAS G12C byli z pivotní kohorty vyloučeni. Pacienti užívali adagrasib v dávce 600 mg perorálně dvakrát denně v monoterapii až do nepřijatelné toxicity nebo progresu onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti pro kohortu A byla míra objektivní odpovědi (*objective response rate*, ORR) v souladu s RECIST v1.1. a sekundárním cílovým parametrem bylo trvání odpovědi (*duration of response*, DOR). Oba cílové parametry byly vyhodnoceny v zaslepeném nezávislém centrálním hodnocení.

Celkem 116 pacientů bylo zařazeno a léčeno adagrasibem s mediánem 5,7 měsíce a průměrně 7,0 měsíce.

Medián věku byl 64,0 roku (rozmezí: 25 až 89 let), 56,0 % bylo žen, 83,6 % bylo bělochů, 7,8 % bylo černochů, 4,3 % bylo Asijců a 4,3 % bylo ostatních. Výkonnostní stav dle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) byl 0 (15,5 %) nebo 1 (83,6 %). Histologicky byl nádor u 97,4 % pacientů adenokarcinom a 88,8 % pacientů mělo metastazující onemocnění. Medián počtu předchozích systémových terapií byl 2 (rozmezí: 1 až 7), 43,1 % bylo léčeno 1 linií, 34,5 % bylo léčeno 2 liniemi, 10,3 % bylo léčeno 3 liniemi a 12,1 % bylo léčeno 4 nebo více liniemi; 98,3 % podstoupilo předchozí léčbu platinou i přechází léčbu protilátkami proti PD-1/PD-L1. Místem onemocnění byly plíce 86,2 %, lymfatické uzliny 58,6 %, kost 43,1 %, mozek 29,3 %, játra 20,7 %, nadledviny 19,8 % a jiné 30,2 %.

Výsledky účinnosti shrnuje tabulka 4.

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii KRYSTAL-1 u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací KRAS G12C, kteří dříve podstoupili léčbu v režimu s platinou a inhibítorem kontrolních bodů imunitní odpovědi**

| Cílový parametr                                        | Adagrasib<br>(n = 116) |
|--------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Míra objektivní odpovědi (95% CI)<sup>a,b</sup></b> | 41,4 (32,3; 50,9)      |
| Míra kompletní odpovědi, %                             | 0,9                    |
| Míra částečné odpovědi, %                              | 40,5                   |
| <b>Trvání odpovědi<sup>a,b</sup></b>                   |                        |
| Počet pacientů s objektivní odpovědí                   | 48                     |
| Medián v měsících (95% CI)                             | 8,5 (6,2; 13,8)        |
| Podíl odpovědi ≥ 6 měsíců, % <sup>c</sup>              | 58,3                   |

CI = interval spolehlivosti

<sup>a</sup> Vyhodnoceno v zaslepeném nezávislém centrálním hodnocení

<sup>b</sup> Uzávěrka sběru údajů: 15. říjen 2021

<sup>c</sup> Hlášený podíl pacientů s trváním odpovědi přesahující stanovený čas

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s adagrasibem u všech podskupin pediatrické populace k léčbě všech solidních a hematologických malignit (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

#### Podmínečná registrace přípravku

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika adagrasibu byla popsána u zdravých subjektů a u pacientů s mutací *KRAS* G12C. AUC a  $C_{\max}$  adagrasibu rostou v rozsahu dávek od 400 mg do 600 mg úměrně dávce. U pacientů v dávkovacím režimu 600 mg dvakrát denně bylo ustáleného stavu adagrasibu dosaženo do 8 dnů od zahájení podávání a adagrasib se akumuloval přibližně šestinásobně v porovnání s jednotlivou dávkou.

### Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost adagrasibu není známa. Medián  $T_{\max}$  adagrasibu je přibližně 6 hodin.

### Vliv jídla

Po podávání jídla s vysokým obsahem tuků a vysoce kalorického jídla nebyly hlášeny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice adagrasibu.

### Distribuce

Geometrický průměr (CV %) zdánlivého distribučního objemu adagrasibu ( $V_z/F$ ) u zdravých subjektů je 942 l (57 %). Adagrasib je vázán na lidské plazmatické proteiny přibližně z 99 %.

### Eliminace

Na základě populační PK analýzy je odhadovaný terminální poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) a zdánlivá perorální clearance ( $Cl/F$ ) u pacientů v ustáleném stavu přibližně 29 hodin, respektive 25,8 l/h.

### Metabolismus

Adagrasib je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 a inhibuje svůj vlastní metabolismus prostřednictvím CYP3A4.

### Exkrece

Po podání jedné dávky radioaktivně značeného adagrasibu bylo přibližně 75 % dávky vyloučeno do stolice a 4,5 % vyloučeno do moči.

### Zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice adagrasibu v závislosti na věku (19 až 89 let), pohlaví, rase (běloši, černoši a Asijci), tělesné hmotnosti (36 až 139 kg), výkonnostním stavu dle ECOG (0, 1) nebo tumorózní mase. Neočekávají se žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice adagrasibu u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{kr}$  15 až < 90 ml/min odhadnutá dle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) ani u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce jater (třída A až C podle Childa a Pugh).

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Toxicita po opakovaných dávkách

V neklinických studiích bezpečnosti opakovaných dávek adagrasibu došlo k časným úmrtím u potkanů při dávce  $\geq 300$  mg/kg/den (ekvivalentní dávce 2 900 mg/den u člověka). U přeživších potkanů a psů byla primárním nálezem víceorgánová reverzibilní fosfolipidóza. U potkanů zahrnovaly cílové tkáně plíce, tracheu, srdce, kosterní svalstvo, kostní dřeň, slezinu, pankreas a samičí pohlavní orgány. U psů cílové tkáně zahrnovaly kostní dřeň, plíce, srdce a slezinu. Rozsah vakuolizace a přítomnost pěnitých buněk byly výraznější u potkanů než u psů a tyto účinky se u obou druhů vyskytovaly při systémových expozicích (podle AUC) nižších než u člověka, kterým byl adagrasib podáván v dávce 600 mg dvakrát denně. Nejvyšší dávka bez pozorovatelného nepříznivého účinku ve 13týdenní studii na potkanech

a psech byla 150 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 1 450 mg/den u člověka) respektive 15 mg/kg (ekvivalentní dávce 600 mg/den u člověka).

#### Genotoxicita / kancerogenita

Sérií *in vitro* a *in vivo* testů nebyla zjištěna mutagenita ani genotoxicita adagrasibu. Hodnocení kancerogenity nebylo u adagrasibu prováděno.

#### Reprodukční toxicita

S adagrasibem nebyly provedeny žádné samostatné studie reprodukční toxicity na zvířatech. V obecných studiích toxicity na potkanech a psech byly prokázány vakuolizace v samičích pohlavních orgánech, které svědčily pro fosfolipidózu, která byla reverzibilní po ukončení léčby a nebyla považována za nepříznivou.

Podávání adagrasibu březím samicím potkana při dávkách 270 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 2 600 mg/den u člověka) během organogeneze vedlo k mateřské toxicitě, avšak při dávce 90 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 870 mg/den u člověka) nedocházelo k žádným nežádoucím účinkům na vývoj u matky ani plodu. U králíků nedocházelo při dávkách 30 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 580 mg/den u člověka) k žádným nežádoucím účinkům na samice ani plody. Vyšší dávky u králíků vedly k mateřské toxicitě a embryofetální letalitě. Ve studiích na potkanech i králících byly expozice spojované s dávkami bez nežádoucích účinků nižší (méně než 1násobně) ve srovnání s expozicemi u člověka při klinické dávce 600 mg dvakrát denně.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Mannitol (E 421)

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Magnesium-stearát (rostlinného původu)

#### Potahová vrstva

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Polydextróza (E 1200)

Mastek (E 553b)

Maltodextrin

Triacylglyceroly se středním řetězcem (rostlinného původu)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Krabička obsahuje jednu bílou neprůhlednou HDPE lahvičku s bílým dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a indukčním těsněním z hliníkové fólie. HDPE lahvička obsahuje dvě 1g nádobky se silikagelovým vysoušedlem.

Velikosti balení: lahvičky se 120 a 180 potahovanými tabletami.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1744/001  
EU/1/23/1744/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 05. ledna 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ  
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

## **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| Popis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Termín<br>splnění            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <p>K dalšímu potvrzení účinnosti a bezpečnosti adagrasibu při léčbě pacientů s NSCLC s mutací <i>KRAS</i> G12C držitel rozhodnutí o registraci předloží zprávu o fázi 3 klinické studie KRYSTAL-12 porovnávající adagrasib s docetaxelem při léčbě již dříve léčených pacientů s NSCLC s mutací <i>KRAS</i> G12C.</p> <p>Zpráva o klinickém hodnocení bude předložena do:</p> | <p>3. čtvrtletí<br/>2024</p> |

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU****KRABÍČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

KRAZATI 200 mg potahované tablety  
adagrasib

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg adagrasibu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

120 potahovaných tablet  
180 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1744/001 120 potahovaných tablet  
EU/1/23/1744/002 180 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

KRAZATI 200 mg [pouze vnější obal]

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [pouze vnější obal]

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN [pouze vnější obal]

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **KRAZATI 200 mg potahované tablety** adagrasib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek KRAZATI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek KRAZATI užívat
3. Jak se přípravek KRAZATI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek KRAZATI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek KRAZATI a k čemu se používá**

Přípravek KRAZATI obsahuje jako léčivou látku adagrasib a patří do skupiny léčivých přípravků známých jako cytostatika, což jsou přípravky k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny).

Přípravek KRAZATI se používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem rakoviny plic, který se nazývá nemalobuněčný karcinom plic, pokud je pokročilý a šíří se do dalších částí těla.

Přípravek KRAZATI se používá, pokud předchozí léčby nezastavily účinně růst nádoru a pokud nádorové buňky mají mutace (změny), které jim umožňují vytvářet abnormální formu proteinu (bílkoviny) označovanou KRAS G12C. Váš lékař předem provede testy na tuto změnu v nádorových buňkách, aby potvrdil, že přípravek KRAZATI je pro Vás vhodný.

#### **Jak přípravek KRAZATI účinkuje?**

Abnormální protein KRAS G12C způsobuje, že se růst nádorových buněk vymkne kontrole. Léčivá látka v přípravku KRAZATI, adagrasib, se naváže na tento abnormální protein a zamezí mu v účinkování, což může zpomalit nebo zastavit růst nádoru.

Pokud máte jakékoli otázky ohledně toho, jak tento přípravek účinkuje nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek KRAZATI užívat**

##### **Neužívejte přípravek KRAZATI**

- jestliže jste alergický(á) na adagrasib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže užíváte jakékoli níže uvedené léčivé přípravky, protože mohou způsobit závažné a/nebo život ohrožující nežádoucí účinky:
  - alfuzosin (používaný k léčbě benigní hyperplazie prostaty, což je nezhoubné zbytnění předstojné žlázy),
  - amiodaron (používaný k léčbě onemocnění srdce),
  - cisaprid (používaný k léčbě příznaků nočního pálení žáhy a jiných poruch trávicího systému),
  - pimozid, kvetiapin (antipsychotika, používaná k léčbě duševních onemocnění),
  - chinidin (používaný k léčbě malárie a onemocnění srdce),
  - ergotamin, dihydroergotamin (používané k léčbě migrény),
  - lovastatin, simvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu),
  - sildenafil (k léčbě plicní arteriální hypertenze, což je zvýšení krevního tlaku v plicních tepnách),
  - triazolam (používaný k léčbě nespavosti),
  - sirolimus, takrolimus (používané k prevenci odmítnutí (rejekce) transplantovaných orgánů),
  - tikagrelor (používaný k prevenci srdečního infarktu a cévní mozkové příhody).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku KRAZATI se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek KRAZATI může ovlivnit játra. Lékař Vám může provést určité testy předtím, než začnete přípravek KRAZATI užívat, jednou za měsíc během prvních tří měsíců léčby a kdykoliv to bude považovat za nutné. Na základě výsledků těchto testů může být snížena dávka přípravku KRAZATI nebo může být léčba dočasně vysazena nebo trvale ukončena.

Poradte se svým lékařem **před** užitím přípravku KRAZATI, jestliže:

- máte problémy se srdcem nebo krevním oběhem,
- máte nebo jste v minulosti měl(a) abnormální elektrickou aktivitu srdce ovlivňující srdeční rytmus,
- nebo užíváte přípravky k léčbě onemocnění srdce, s nimiž se pojí riziko problémů se srdečním rytmem, viz „**Další léčivé přípravky a přípravek KRAZATI**“.

Lékař rozhodne, zda je tento léčivý přípravek pro Vás vhodný, a může u Vás činnost srdce sledovat pomocí elektrokardiogramu (EKG; vyšetření, kterým se měří elektrická aktivita srdce) a v případě potřeby dávku přípravku KRAZATI upravit.

Poradte se svým lékařem **během** léčby, jestliže:

- se u Vás vyskytnou problémy, jako např. průjem, pocit na zvracení (nevolnost) a zvracení. Lékař se může rozhodnout snížit dávku přípravku KRAZATI nebo jeho podávání přerušit či léčbu ukončit.
- pociťujete točení hlavy nebo jakékoli problémy se srdcem, jako např. rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

V souvislosti s přípravkem KRAZATI byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, které mohou vést k úmrtí (jako je Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky).

Přestaňte přípravek KRAZATI užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete kteréhokoli z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními nežádoucími účinky (mezi něž mohou patřit načervenalé, nevystupující skvrny na trupu, které se podobají terči nebo jsou kruhové, často s puchýřem uprostřed, olupování kůže, vředy v ústech, hrdle, nose, na pohlavních orgánech a v očích, rozsáhlá vyrážka a zvětšené mízní uzliny). Těmito závažným kožním vyrážkám často předchází horečka a příznaky podobné chřipce.

## Děti a dospívající

Přípravek KRAZATI nebyl hodnocen u dětí ani dospívajících. Léčba přípravkem KRAZATI se nedoporučuje u osob mladších 18 let.

## Další léčivé přípravky a přípravek KRAZATI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To platí i pro rostlinné doplňky a léčivé přípravky dostupné bez předpisu. Přípravek KRAZATI totiž může ovlivnit, jak některé léčivé přípravky účinkují, a některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit, jak působí přípravek KRAZATI.

Pokud užíváte léky, které se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem KRAZATI, viz „**Neužívejte přípravek KRAZATI**“.

Určité léčivé přípravky a rostlinné doplňky mohou snížit účinnost přípravku KRAZATI snížením jeho hladiny v krvi. K těmto léčivým přípravkům patří:

- rifampicin (používaný k léčbě tuberkulózy a dalších infekcí),
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (používané k léčbě epilepsie),
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*; dostupná jako léčivý přípravek nebo rostlinný doplněk a používaná k léčbě deprese).

Určité léčivé přípravky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku KRAZATI zvýšením jeho hladiny v krvi. Tyto léčivé přípravky zahrnují:

- itraconazol, ketokonazol, posakonazol nebo vorikonazol (používané k léčbě plísňových infekcí),
- klarithromycin, telithromycin nebo troleandomycin (používané k léčbě bakteriálních infekcí),
- ritonavir (používaný spolu s jinými přípravky k léčbě infekce virem HIV).

Přípravek KRAZATI může zvýšit nežádoucí účinky některých léčivých přípravků zvýšením jejich množství v krvi. Jedná se například o tyto léčivé přípravky:

- warfarin (používaný k léčbě krevních sraženin). Možná bude nutné, aby u Vás lékař sledoval srážlivost krve (protrombinový čas nebo INR).

Některé léčivé přípravky mohou způsobit změnu elektrické vodivosti srdce, zejména pokud jsou užívány souběžně s přípravkem KRAZATI. Příklady:

- některé přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, hydrochinidin, ibutilid, nifekalant, prokainamid, chinidin a sotalol),
- některé přípravky používané k léčbě bakteriálních nebo plísňových infekcí (např. azithromycin, ciprofloxacin, klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, roxithromycin a flukonazol), nebo malárie (např. chlorochin, halofantrin a hydroxychlorochin),
- některé přípravky používané k léčbě poruch trávicího systému (např. chlorpromazin, domperidon, droperidol a ondansetron k léčbě pocitu na zvracení a loperamid k léčbě průjmů),
- některé přípravky používané k léčbě schizofrenie nebo poruch nálady (např. chlorprotixen, citalopram, escitalopram, haloperidol a sulpirid),
- další léčivé přípravky (např. anagrelid a cilostazol k prevenci tvorby krevních sraženin; bepridil k léčbě vysokého krevního tlaku; donepezil k léčbě Alzheimerovy nemoci; methadon k léčbě bolesti a závislosti na opioidech; pimoqid k léčbě tiků spojených s Touretteovým syndromem; terfenadin k léčbě alergické rýmy a terodilin k léčbě inkontinence močového měchýře).

Pokud užíváte tyto nebo jakékoli jiné léčivé přípravky, sdělte to svému lékaři.

## Přípravek KRAZATI s jídlem a pitím

Pití určitých značek grapefruitových džusů a ve velkém množství během užívání přípravku KRAZATI může zvýšením hladiny přípravku KRAZATI v krvi zvýšit pravděpodobnost, že se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky.

## **Těhotenství**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek KRAZATI **neužívejte**, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, s výjimkou případů, kdy Vám to doporučí Váš lékař. Účinky přípravku KRAZATI u těhotných žen nejsou známy.

## **Antikoncepce**

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem KRAZATI a ještě nejméně 5 dní po poslední dávce používat účinnou metodu antikoncepce, aby zabránily otěhotnění. Poradte se se svým lékařem o tom, která metoda antikoncepce je pro Vás nejvhodnější.

## **Kojení**

**Nekojte** své dítě v době, kdy jste léčena přípravkem KRAZATI. Není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do mateřského mléka a předává dítěti.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek KRAZATI má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pociťujete závratě, točení hlavy nebo únavu, neřídte dopravní prostředky, neobsluhujte stroje ani nevykonávejte činnosti, při kterých byste ohrozil(a) sebe nebo ostatní.

## **3. Jak se přípravek KRAZATI užívá**

Tento léčivý přípravek Vám předepíše lékař se zkušenostmi s používáním cytostatik (přípravků k léčbě nádorových onemocnění). Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jaké množství přípravku se užívá**

Doporučená dávka je **tři 200mg tablety (celkem 600 mg) dvakrát denně**.

Dávku neměňte, pokud Vám to neřekne Váš lékař nebo lékárník.  
Lékař Vám může dávku snížit nebo léčbu vysadit v závislosti na tom, jak ji snášíte.

### **Jak se přípravek užívá**

Přípravek užívejte každý den ve stejnou dobu.  
Přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.  
Tablety polykejte celé a zapijte je vodou.

Pokud tablety nedokážete spolknout celé:

- Vložte svou dávku přípravku KRAZATI do sklenice z poloviny naplněné neperlivou pitnou vodou o pokojové teplotě (nejméně 120 ml); tablety nedrtěte. Nepoužívejte žádnou jinou tekutinu, včetně kyselých nápojů (např. ovocných džusů).
- Jemně míchejte, dokud směs nebude bílá, s malými kousky tablet. Kousky tablet nekousejte.
- Směs ihned vypijte.
- Vypláchněte sklenici další polovinou sklenice vody a znovu ihned vypijte, abyste zajistil(a), že jste užil(a) celou dávku přípravku KRAZATI.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku KRAZATI, než jste měl(a)**

Pokud užijete větší než doporučené množství tablet, ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

#### **Jestliže po užití přípravku KRAZATI budete zvracet**

Pokud po užití dávky budete zvracet, neužívejte další dávku. Užijte další dávku v další plánovanou dobu.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek KRAZATI**

Pokud vynecháte dávku, užijte ji co možná nejdříve. Pokud dávku vynecháte o více než 4 hodiny, tuto dávku vynechejte a užijte obvyklou dávku v další plánovanou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek KRAZATI**

Nepřestávejte tento léčivý přípravek užívat. Nejprve se poraďte se svým lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den tak dlouho, jak Vám řekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10) a závažné možné nežádoucí účinky přípravku KRAZATI:**

- prodloužení intervalu QT, což je abnormalita srdečního převodu, která může vést k život ohrožujícímu srdečnímu rytmu.

**Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne:**

- bolest na hrudi,
- dušnost,
- rychlý srdeční tep nebo bušení srdce.

Lékař může srdce sledovat pomocí EKG (elektrokardiogram) a může se rozhodnout buď snížit dávku přípravku KRAZATI, nebo léčbu ukončit (viz bod 2).

- Zvýšené hladiny některých jaterních enzymů (ALT, AST) a bilirubinu (látky v játrech, která může způsobit zežloutnutí kůže a očního bělma) jsou známkami problémů s játry. Lékař u Vás krevními testy ověří funkci jater a může se rozhodnout snížit dávku přípravku KRAZATI, dočasně ho vysadit nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 2).

Další možné nežádoucí účinky přípravku KRAZATI:

#### **Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10)**

- nízký počet červených krvinek (anémie), který může způsobit únavu a bledost,
- nízký počet lymfocytů (typ bílých krvinek; lymfopenie),
- nízká hladina sodíku v krvi, což může způsobit bolest hlavy, únavu, epileptické záchvaty a kóma,
- nechutenství,
- závratě, pocit točení hlavy,

- známka zhoršení problémů s ledvinami (zvýšený kreatinin),
- pocit na zvracení,
- průjem,
- zvracení,
- abnormální výsledky krevních testů vykazující vysokou hladinu lipázy a/nebo amylázy v krevním řečišti,
- únava, slabost,
- otoky, zejména kotníků a chodidel, kvůli zadržování tekutin.

#### **Časté (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10)**

- zánět plic způsobující dušnost a kašel (pneumonitida).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek KRAZATI uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek KRAZATI obsahuje**

- Léčivou látkou je adagrasib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg adagrasibu.
- Dalšími složkami jsou:

##### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460), mannitol (E 421), krospovidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551) a magnesium-stearát (rostlinného původu).

##### Potahová vrstva

Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), polydextróza (E 1200), mastek (E 553b), maltodextrin a triacylglyceroly se středním řetězcem (rostlinného původu).

#### **Jak přípravek KRAZATI vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety přípravku KRAZATI jsou bílé až téměř bílé, oválného tvaru a na jedné straně mají stylizované písmeno „M“ a na druhé straně číslici „200“.

Přípravek se dodává v bílých neprůhledných plastových lahvičkách s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem a tepelně indukčním těsněním. Lahvička obsahuje dva sáčky se silikagelovým vysoušečem, které musí být v lahvičce ponechány, aby byly tablety chráněny před vlhkostí. Sáčky se nesmí polykat.

Velikosti balení: lahvičky se 120 nebo 180 potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irsko

**Výrobce**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.