

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KRAZATI 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg ανταγκρασίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, διαστάσεων περίπου 8 x 16 mm, με εντυπωμένο ένα τυποποιημένο γράμμα «M» στη μία πλευρά και τον αριθμό «200» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το KRAZATI ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με τη μετάλλαξη *KRAS G12C* και εξέλιξη της νόσου έπειτα από τουλάχιστον μία προηγούμενη συστηματική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το KRAZATI θα πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η παρουσία μετάλλαξης *KRAS G12C* πρέπει να επιβεβαιώνεται με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με το KRAZATI.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του KRAZATI είναι 600 mg (τρία δισκία των 200 mg) δύο φορές ημερησίως.

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με το KRAZATI συνιστάται έως την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Καθυστερημένες ή παραλειφθείσες δόσεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι, εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 4 ώρες από την προγραμματισμένη ώρα λήψης της δόσης, θα πρέπει να παίρνουν κανονικά τη δόση. Εάν μια δόση δεν έχει ληφθεί για περισσότερες από 4 ώρες, η δόση θα πρέπει να παραλείπεται, και η λήψη θα πρέπει να συνεχίζεται από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Σε περίπτωση εμέτου μετά τη λήψη μιας δόσης, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην παίρνουν επιπλέον δόση. Η επόμενη δόση θα πρέπει να λαμβάνεται όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Προσαρμογές της δόσης στη διάρκεια της θεραπείας

Τα συνιστώμενα επίπεδα μείωσης δόσης για τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών σκιαγραφούνται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενα επίπεδα μείωσης δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Επίπεδο μείωσης δόσης	Μειωμένη δοσολογία
Πρώτη μείωση της δόσης	Δύο δισκία των 200 mg (400 mg) δύο φορές ημερησίως
Δεύτερη μείωση της δόσης	Τρία δισκία των 200 mg (600 mg) μια φορά ημερησίως

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στον πίνακα 2. Οι βαριάς μορφής (π.χ. Βαθμού 3) ή οι μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες απαιτούν προσωρινή διακοπή του KRAZATI έως ότου παρατηρηθεί επαρκής βελτίωση πριν από την επανέναρξη της χορήγησης δόσεων.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δοσολογίας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα^a	Τροποποίηση της θεραπείας
Ναυτία ή έμετος παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιεμετικής θεραπείας)	Βαθμού 3 ή 4	Αναστείλετε τη χορήγηση του KRAZATI έως ότου υποχωρήσει σε \leq Βαθμού 1 ή επιστρέψει στα επίπεδα της αρχικής αξιολόγησης Ξεκινήστε εκ νέου το KRAZATI στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης
Διάρροια παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιδιαρροϊκής θεραπείας)	Βαθμού 3 ή 4	Αναστείλετε τη χορήγηση του KRAZATI έως ότου υποχωρήσει σε \leq Βαθμού 1 ή επιστρέψει στα επίπεδα της αρχικής αξιολόγησης Ξεκινήστε εκ νέου το KRAZATI στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης
Ηπατοτοξικότητα	Βαθμού 2 AST ή ALT (3 έως 5 φορές το ULN)	Μειώστε το KRAZATI στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο
	Βαθμού 3 ή 4 AST ή ALT (> 5 φορές το ULN)	Αναστείλετε τη χορήγηση του KRAZATI έως ότου υποχωρήσει σε \leq Βαθμού 1 ή επιστρέψει στα επίπεδα της αρχικής αξιολόγησης Ξεκινήστε εκ νέου το KRAZATI στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης
	AST ή ALT > 3 \times ULN με ολική χολερυθρίνη > 2 \times ULN απουσία εναλλακτικών αιτιών	Διακόψτε οριστικά το KRAZATI
Παράταση του διαστήματος QTc	Βαθμού 3 (QTc \geq 501 ms ή μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση κατά > 60 ms)	Αναστείλετε τη χορήγηση του KRAZATI έως ότου υποχωρήσει σε \leq Βαθμού 1 ή επιστρέψει στα επίπεδα της αρχικής αξιολόγησης Ξεκινήστε εκ νέου το KRAZATI στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης
	Βαθμού 4 (κοιλιακή αρρυθμία)	Διακόψτε οριστικά το KRAZATI

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα^α	Τροποποίηση της θεραπείας
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3 ή 4	Αναστείλετε τη χορήγηση του KRAZATI έως ότου υποχωρήσει σε \leq Βαθμού 1 ή επιστρέψει στα επίπεδα της αρχικής αξιολόγησης Ξεκινήστε εκ νέου το KRAZATI στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης

ALT = αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN = ανώτατο φυσιολογικό όριο

^α Η βαθμολογία ορίζεται από τα Κοινά κριτήρια ορολογίας ανεπιθύμητων συμβάντων του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI CTCAE) έκδοση 5.0

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης και μικρότερης των 65 ετών. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. Ειδικοί πληθυσμοί στην παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ανταγκρασίμπης σε ασθενείς με ήπιας έως βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A έως C κατά Child-Pugh). Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιας, μέτριας ή βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιας, μέτριας ή βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανταγκρασίμπης σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το KRAZATI προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή και θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Η χορήγηση με τροφή μπορεί να βελτιώσει την ανεκτικότητα.

Χορήγηση σε ασθενείς με δυσκολία στην κατάποση στερεών

Οι ασθενείς μπορούν να διαλύουν τα δισκία σε 120 ml μη ανθρακούχου νερού σε θερμοκρασία δωματίου, χωρίς να τα θρυμματίζουν. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα υγρά. Οι ασθενείς θα πρέπει να αναδεύουν το μείγμα μέχρι να διαλυθούν τα δισκία και να το πίνουν αμέσως. Η εμφάνιση του μείγματος μπορεί να είναι λευκού χρώματος με μικρά τεμάχια των δισκίων τα οποία δεν πρέπει να μασώνται. Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπλένουν τον περιέκτη με επιπλέον 120 ml νερού, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνουν αμέσως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση υποστρωμάτων του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Με την ανταγκρασίμη μπορούν να εμφανιστούν γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, της ναυτίας και του εμέτου (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται με χρήση υποστηρικτικής φροντίδας, συμπεριλαμβανομένων των αντιδιαρροϊκών, των αντιεμετικών ή της αναπλήρωσης υγρών, όπως ενδείκνυται. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η δόση του KRAZATI θα πρέπει είτε να μειώνεται είτε να αναστέλλεται προσωρινά, μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει σε \leq Βαθμού 1 ή να επιστρέψει στα επίπεδα της αρχικής αξιολόγησης και, έπειτα, η χορήγηση να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανταγκρασίμη παρατηρήθηκαν αυξημένες τρανσαμινάσες (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων της AST, της ALT, της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης αίματος, θα πρέπει να διενεργούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και μηνιαίως για 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με το KRAZATI και όπως ενδείκνυται κλινικά, με συχνότερη διενέργεια των εξετάσεων σε ασθενείς που εμφανίζουν αύξηση των τρανσαμινασών ή/και της αλκαλικής φωσφατάσης. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η δόση της ανταγκρασίμης θα πρέπει είτε να μειώνεται, είτε να αναστέλλεται προσωρινά μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει σε \leq Βαθμού 1 ή να επιστρέψει στα επίπεδα της αρχικής αξιολόγησης και, έπειτα, η χορήγηση να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση ή να διακόπτεται οριστικά. Συγκεκριμένη καθοδήγηση αναφορικά με τη διαχείριση της δόσης του KRAZATI σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες παρέχεται στην παράγραφο 4.2.

Παράταση του διαστήματος QT

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανταγκρασίμη μπορεί να εμφανιστεί παράταση του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αναφοράς πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνεται στη διάρκεια της θεραπείας.

Όταν αυτό είναι εφικτό, η χρήση του KRAZATI θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT, σε ασθενείς με συνοδό παράταση του QTc και σε ασθενείς που στο παρελθόν έχουν εμφανίσει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (αρρυθμία *torsades de pointes*). Το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης με ηλεκτροκαρδιογραφήματα και έλεγχο των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να μελετάται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, και μετά τη διόρθωση τυχόν δυνητικών ηλεκτρολυτικών διαταραχών, η θεραπεία με το KRAZATI μπορεί να συνεχιστεί με μειωμένη δόση ή να διακοπεί προσωρινά και να ακολουθήσει επανέναρξη σε μειωμένη δόση αφού η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε \leq Βαθμού 1 ή επιστρέψει στα επίπεδα της αρχικής αξιολόγησης. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc με σημεία ή συμπτώματα απειλητικής για τη ζωή αρρυθμίας, το KRAZATI θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα του CYP3A

Η ανταγκρασίμη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα, η κάθαρση των οποίων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται με σοβαρά ή/και απειλητικά για τη

ζωή συμβάντα (π.χ. αλφουζοσίνη, αμιοδαρόνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, κουετιαπίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιλδεναφίλη, σιρόλιμους, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, τικαγκρελόρη και τακρόλιμους).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro μελέτες έδειξαν ότι η ανταγκρασίμη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4 και ότι αποτελεί αναστρέψιμο αναστολέα των CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 και CYP3A4, καθώς και χρονοεξαρτώμενο αναστολέα του CYP3A4. *In vitro*, η ανταγκρασίμη αποτελεί υπόστρωμα της BCRP και αναστέλλει την P-grp, την BCRP, τα MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 και OCT1.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ανταγκρασίμη

Ισχυροί επαγωγοί του CYP3A

Η ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης 600 mg QD (ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4) με εφάπαξ δόση 600 mg της ανταγκρασίμης μείωσε την C_{max} της ανταγκρασίμης κατά 88% και την AUC κατά 95% σε υγιή άτομα. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Η C_{max} της ανταγκρασίμης αυξήθηκε κατά 2,4 φορές και η AUC αυξήθηκε κατά 4 φορές μετά την ταυτόχρονη χρήση εφάπαξ δόσης των 200 mg (0,33 φορές την εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση) με την ιτρακοναζόλη (ισχυρό αναστολέα του CYP3A). Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται.

Επιδράσεις της ανταγκρασίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP)

Υποστρώματα του CYP3A4: Η ταυτόχρονη χορήγηση από στόματος μιδαζολάμης (ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4) με πολλαπλές δόσεις ανταγκρασίμης (400 mg BID) αύξησε την AUC της μιδαζολάμης κατά περίπου 21 φορές σε υγιή άτομα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ανταγκρασίμης στα 600 mg BID σε ασθενείς προβλέπεται να αυξήσει την AUC της από στόματος μιδαζολάμης κατά 31 φορές. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση της ανταγκρασίμης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A, εκτός και αν γίνεται διαφορετική σύσταση στην ΠΧΠ για τα υποστρώματα αυτά.

Υποστρώματα του CYP2C9: *In vitro*, η ανταγκρασίμη αναστέλλει το CYP2C9. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση της ανταγκρασίμης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C9 όπου ελάχιστες μεταβολές της συγκέντρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός και αν γίνεται διαφορετική σύσταση στην ΠΧΠ για τα υποστρώματα αυτά.

Υποστρώματα του CYP2D6: Η ταυτόχρονη χορήγηση δεξτρομεθορφάνης (ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP2D6) με πολλαπλές δόσεις ανταγκρασίμης (400 mg BID) αύξησε την AUC της δεξτρομεθορφάνης κατά 1,8 φορές σε υγιή άτομα. Η χορήγηση ανταγκρασίμης στα 600 mg BID σε ασθενείς προβλέπεται να αυξήσει την AUC της δεξτρομεθορφάνης κατά 2,4 φορές. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση της ανταγκρασίμης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2D6 όπου ελάχιστες μεταβολές της συγκέντρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός και αν γίνεται διαφορετική σύσταση στην ΠΧΠ για τα υποστρώματα αυτά.

Συστήματα μεταφορέων

Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης (P-grp)

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση εφάπαξ δόσης 600 mg ανταγκρασίμης αύξησε τη C_{max} και την AUC της διγοξίνης (ενός υποστρώματος της P-grp) κατά 1,1 φορές και κατά 1,4 φορές, αντίστοιχα. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση της ανταγκρασίμης με υποστρώματα της P-grp όπου ελάχιστες μεταβολές της

συγκέντρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός και αν γίνεται διαφορετική σύσταση στην ΠΧΠ για τα υποστρώματα αυτά.

Υποστρώματα της πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) ή πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων IB1 (OATP1B1)

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης (ενός υποστρώματος των BCRP/OATP1B1), όταν συγχωρηγήθηκε με ανταγκρασίμπη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QTc

Η επίδραση της συγχωρήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc με ανταγκρασίμπη είναι άγνωστη. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση με ΗΚΓ (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Η χρήση της ανταγκρασίμπης δεν συνιστάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες λαμβάνουν ανταγκρασίμπη πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση της ανταγκρασίμπης.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ανταγκρασίμπης σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ανταγκρασίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την παρουσία της ανταγκρασίμπης ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα, σχετικά με τις επιδράσεις της ανταγκρασίμπης στο θηλάζον παιδί ή στην παραγωγή γάλακτος. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ανταγκρασίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιδράσεις της ανταγκρασίμπης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ανταγκρασίμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χορήγηση της ανταγκρασίμπης μπορεί να εμφανιστεί ζάλη (συμπεριλαμβανομένων του ίλιγγου και της κόπωσης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πιθανώς να παρουσιαστεί ζάλη και ότι, εάν την εμφανίσουν, δεν πρέπει να οδηγήσουν, να χειριστούν μηχανήματα ή να συμμετάσχουν σε άλλες δραστηριότητες όπου αυτό θα έθετε τον εαυτό τους ή άλλα άτομα σε κίνδυνο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια (71,5%), ναυτία (68,1%), έμετος (57,7%), κόπωση (57,3%), αναιμία (33,5%), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (31,5%), μειωμένη όρεξη (30,0%),

περιφερικό οίδημα (30,0%), αυξημένη AST (28,5%), αυξημένη ALT (27,7%), ζάλη (21,5%), υπονατριαιμία (21,2%) και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος (20,0%).

Οι συχνότερες βαριές ανεπιθύμητες ενέργειες (Βαθμού ≥ 3 κατά NCI CTCAE) είναι αναιμία (11,2%), κόπωση (8,8%), υπονατριαιμία (6,2%), αυξημένη λιπάση (5,8%), μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (5,0%), παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (5,0%), αυξημένη ALT (5,0%) και αυξημένη AST (5,0%).

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αυξημένη κρεατινίνη αίματος (2,7%), υπονατριαιμία (2,7%) και ναυτία (2,3%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας είναι πνευμονίτιδα (< 1%), ναυτία (< 1%), κόπωση (< 1%), αυξημένη ALT (< 1%) και αυξημένη AST (< 1%).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε μείωση ή προσωρινή διακοπή της δόσης είναι ναυτία (20,4%), κόπωση (14,6%), διάρροια (14,2%), έμετος (13,5%), αυξημένη ALT (11,2%), αυξημένη AST (9,2%), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (6,2%), παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (5,8%) και αναιμία (5,0%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, προτιμώμενους όρους και συχνότητα.

Οι εκτιμήσεις συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών προκύπτουν από 260 ασθενείς που εκτέθηκαν στην ανταγκρασίμπη 600 mg δύο φορές ημερησίως για διάμεσο διάστημα 7,3 μηνών σε ομαδοποιημένες κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη *KRAS* G12C, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ (n = 188), ορθοκολικό καρκίνο (n = 46) και άλλους συμπαγείς όγκους (n = 26). Βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην κύρια κλινική μελέτη.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες προβάλλονται με τη μορφή συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων από όλα τα αίτια. Ένα μέρος των συμβάντων που συμπεριλήφθηκαν στην εκτίμηση συχνότητας μιας ανεπιθύμητης ενέργειας μπορεί να οφείλονται σε άλλα αίτια, όπως η υπό θεραπεία ασθένεια, τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα μη σχετιζόμενα αίτια.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανταγκρασίμπη

		Όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανταγκρασίμπη 600 mg δις ημερησίως σε κλινικές μελέτες N = 260	
Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμού ≥ 3 %
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία	Πολύ συχνές	33,5	11,2
Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων ¹	Πολύ συχνές	10,8	5,0
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Υπονατρίαμια	Πολύ συχνές	21,2	6,2
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	30,0	2,3
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη ²	Πολύ συχνές	21,5	1,5
Καρδιακές διαταραχές			
Παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	Πολύ συχνές	17,3	5,0
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου			
Πνευμονίτιδα	Συχνές	5,4	1,9
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Διάρροια	Πολύ συχνές	71,5	4,6
Ναυτία	Πολύ συχνές	68,1	4,2
Έμετος	Πολύ συχνές	57,7	1,9
Αυξημένη λιπάση	Πολύ συχνές	13,1	5,8
Αυξημένη αμυλάση	Πολύ συχνές	11,9	< 1
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Ηπατοτοξικότητα ³	Πολύ συχνές	39,2	7,7
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος			
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Πολύ συχνές	31,5	< 1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Κόπωση ⁴	Πολύ συχνές	57,3	8,8
Περιφερικό οίδημα	Πολύ συχνές	30,0	< 1

¹ Περιλαμβάνει τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων και τη λεμφοπενία

² Περιλαμβάνει τη ζάλη και τον ίλιγγο

³ Περιλαμβάνει την αυξημένη AST, την αυξημένη ALT, την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, τη αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, τη αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα, τη αυξημένη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας και τη μεικτή ηπατική βλάβη

⁴ Περιλαμβάνει την κόπωση και την εξασθένηση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται στο 90,0% των ασθενών που λαμβάνουν ανταγκρασίμπη και περιλαμβάνουν διάρροια (71,5%, ≥ G3 4,6%), ναυτία (68,1%, ≥ G3 4,2%) και έμετο (57,7%, ≥ G3 1,9%). Αυτά τα συμβάντα μπορεί δυνητικά να έχουν συνέπειες όπως αφυδάτωση, υπονατρίαμια, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και οξεία νεφρική βλάβη.

Η διάρροια, η ναυτία και ο έμετος είχαν ως αποτέλεσμα προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης στο 14,2%, στο 20,4% και στο 13,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Το ποσοστό οριστικής διακοπής λόγω ναυτίας ήταν 0,4%. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω διάρροιας ή εμέτου.

Ηπατοτοξικότητα

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με ηπατοτοξικότητα αναφέρθηκαν στο 39,2% (όλων των βαθμών) και στο 7,7% (Βαθμού ≥ 3) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανταγκρασίμπη. Αυξήσεις της ALT εμφανίστηκαν στο 27,7% των ασθενών και αυξήσεις της AST εμφανίστηκαν στο 28,5% των ασθενών. Βαθμού ≥ 3 αυξήσεις για έκαστη εκ των ALT και AST εμφανίστηκαν στο 5,0% των ασθενών. Ηπατική βλάβη αναφέρθηκε στο $< 1\%$ των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 22 ημέρες για την αύξηση της ALT και της AST, 39,5 ημέρες για την αύξηση της χολερυθρίνης αίματος και 25,5 ημέρες για την αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, με διάμεση διάρκεια 17, 15, 7,5 και 22 ημερών, αντίστοιχα.

Οι αυξήσεις της ALT οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή ή/και μείωση της δόσης στο 11,2% των ασθενών, ενώ οι αυξήσεις της AST οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή ή/και μείωση της δόσης στο 9,2% των ασθενών. Η οριστική διακοπή λόγω αυξήσεων της AST ή της ALT ήταν 0,4% για έκαστη.

Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT (QTcF) μεγαλύτερη από 500 msec εμφανίστηκε στο 6,6% των 257 ασθενών με ΗΚΓ αξιολογήσεις τόσο κατά την αρχική αξιολόγηση όσο και κατά τη διάρκεια της μελέτης. Παράταση του διαστήματος QTcF κατά > 60 msec από την αρχική αξιολόγηση εμφανίστηκε στο 13,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση παράτασης του διαστήματος QT που αναφέρθηκε ως βαριάς μορφής ανεπιθύμητο συμβάν (βαθμού 3 και άνω κατά CTCAE) ήταν 8 ημέρες με διάμεση διάρκεια 6 ημερών.

Η παράταση του διαστήματος QT οδήγησε σε προσωρινή διακοπή ή/και μείωση της δόσης στο 5,8% των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω παράτασης του διαστήματος QT.

Αναιμία

Αναιμία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε στο 33,5% των ασθενών, με το 11,2% των ασθενών να έχει συμβάντα βαθμού ≥ 3 . Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση από την πρώτη δόση ήταν 22 ημέρες, με διάμεση διάρκεια 31 ημερών. Η αναιμία οδήγησε σε μείωση ή προσωρινή διακοπή της δόσης στο 5,0% των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω αναιμίας.

Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Αυξημένη κρεατινίνη αίματος οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε στο 31,5% των ασθενών, με το $< 1\%$ των ασθενών να έχει συμβάντα βαθμού ≥ 3 . Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 10,5 ημέρες, με διάμεση διάρκεια 23,0 ημερών. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν εργαστηριακά ευρήματα που έρχονταν παρέμβασης, και παραμένει άγνωστο εάν αυτές οι αυξήσεις αντικατοπτρίζουν μείωση στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η κρεατινίνη αίματος μπορεί επίσης να προέκυψε από απώλειες γαστρεντερικών υγρών, κάτι που μπορεί επίσης να συσχετιστεί με αφυδάτωση ή/και υπονατρίαμια.

Η αυξημένη κρεατινίνη αίματος οδήγησε σε μείωση ή προσωρινή διακοπή της δόσης στο 6,2% των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις οριστικής διακοπής λόγω αυξημένης κρεατινίνης αίματος.

Υπονατρίαμια

Υπονατρίαμια αναφέρθηκε στο 21,2% (όλων των βαθμών) και στο 6,2% (βαθμού ≥ 3) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανταγκρασίμπη. Η υπονατρίαμια οδήγησε σε μείωση ή προσωρινή διακοπή της δόσης στο 3,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 24 ημέρες, με διάμεση διάρκεια 15 ημερών. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω υπονατρίαμιας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ανταγκρασίμπη έχει μελετηθεί σε 117 ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική διαφορά στο προφίλ ασφάλειας, πλην της κόπωσης (62,4% έναντι 51,7%), της μειωμένης όρεξης (37,6% έναντι 23,8%) και της ζάλης (27,4% έναντι 15,4%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και θα πρέπει να ξεκινούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται. Δεν υπάρχει ειδικό αντιδοτο ή θεραπεία για την υπερδοσολογία με ανταγκρασίμπη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX77

Μηχανισμός δράσης

Η ανταγκρασίμπη είναι εκλεκτικός, μη αναστρέψιμος αναστολέας του KRAS (ομόλογο του ιικού ογκογονιδίου σαρκώματος επίμυος Kirsten) G12C το οποίο σχηματίζει ομοιοπολικό δεσμό με τη μεταλλαγμένη κυστεΐνη στο KRAS G12C και ασφαρίζει τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη του KRAS στην ανενεργή, δεσμευμένη με το GDP διαμόρφωσή της, η οποία αποτρέπει την εξαρτώμενη από το KRAS κατάντη σηματοδότηση. Η ανταγκρασίμπη αναστέλλει την ανάπτυξη και τη βιωσιμότητα των νεοπλασματικών κυττάρων σε κύτταρα που φέρουν τις μεταλλάξεις KRAS G12C και οδηγεί σε υποχώρηση στα KRAS G12C-θετικά μη κλινικά νεοπλασματικά μοντέλα με ελάχιστη εκτός στόχου δράση.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση

Με βάση τη σχέση συγκέντρωσης-QTcF, η μέση (90% CI) μεταβολή του QTcF από την αρχική αξιολόγηση (Δ QTcF) ήταν 17,93 ms (15,13 – 20,73 ms) στη γεωμετρική μέση μέγιστη συγκέντρωση πληθυσμού σε σταθερή κατάσταση ($C_{max,ss}$) των ασθενών έπειτα από χορήγηση ανταγκρασίμπης 600 mg δις ημερησίως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ανταγκρασίμπης αξιολογήθηκε στην KRYSTAL-1 (Μελέτη 849-001), μια πολυκεντρική, μονού σκέλους, ανοικτής επισημάνσης μελέτη επέκτασης πολλαπλών κοόρτων. Ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με τη μετάλλαξη KRAS G12C, οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με πλατινούχο σχήμα και αναστολέα ανοσολογικού σημείου ελέγχου, εντάχθηκαν στην προεγκριτική κοόρτη αποτελεσματικότητας, την Κοόρτη Α. Η ταυτοποίηση μετάλλαξης KRAS G12C προσδιορίστηκε προοπτικά σε νεοπλασματικό ιστό από τοπικά εργαστήρια με χρήση αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS), αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή αλληλούχισης Sanger. Οι ασθενείς με ενεργές εγκεφαλικές μεταστάσεις, καρκινωμάτωση μηνιγγίτιδα, ιστορικό πρόσφατης σημαντικής αιμόπτυσης ή αιμορραγίας, ή οι οποίοι είχαν λάβει

προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του KRAS G12C αποκλείστηκαν από την προεγκριτική κοόρτη. Οι ασθενείς λάμβαναν ανταγκρασίμπη 600 mg από στόματος δύο φορές ημερησίως ως μονοθεραπεία έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την Κοόρτη A ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (objective response rate, ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ.1.1, ενώ η διάρκεια της ανταπόκρισης (duration of response, DOR) ήταν δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Αμφότερα τα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν με χρήση τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής ανασκόπησης.

Συνολικά 116 ασθενείς εντάχθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανταγκρασίμπη για διάμεσο διάστημα 5,7 μηνών και μέσο διάστημα 7,0 μηνών.

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 64,0 έτη (εύρος: 25 έως 89 έτη). Το 56,0% των ασθενών ήταν γυναίκες, το 83,6% ήταν λευκής φυλής, το 7,8% ήταν μαύρης φυλής, το 4,3% ήταν ασιατικής φυλής και το 4,3% ήταν άλλης φυλής. Η κατάσταση απόδοσης σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ (ECOG) ήταν 0 (15,5%) ή 1 (83,6%). Ο ιστολογικός τύπος του όγκου ήταν αδenoκαρκίνωμα στο 97,4% των ασθενών, ενώ το 88,8% των ασθενών είχε μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς είχαν λάβει διάμεσο αριθμό 2 προηγούμενων συστηματικών θεραπειών (εύρος: 1 έως 7). Το 43,1% είχε λάβει 1 προηγούμενη γραμμή, το 34,5% είχε λάβει 2 γραμμές, το 10,3% είχε λάβει 3 γραμμές, ενώ το 12,1% είχε λάβει 4 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές. Το 98,3% είχε λάβει τόσο προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα όσο και προηγούμενη αντι-PD-1/PD-L1 θεραπεία. Οι εντοπίσεις της νόσου περιλάμβαναν τους πνεύμονες στο 86,2%, τους λεμφαδένες στο 58,6%, τα οστά στο 43,1%, τον εγκέφαλο στο 29,3%, το ήπαρ στο 20,7%, τα επινεφρίδια στο 19,8% και άλλες εντοπίσεις στο 30,2%.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τους ασθενείς με προχωρημένο MMKII με μετάλλαξη KRAS G12C οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα και προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ανοσολογικού σημείου ελέγχου στη μελέτη KRYSTAL-1

Καταληκτικό σημείο	Ανταγκρασίμπη (n = 116)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (95% CI)^{α,β}	41,4 (32,3, 50,9)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης, %	0,9
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης, %	40,5
Διάρκεια ανταπόκρισης^{α,β}	
Αριθμός ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	48
Διάρκεια τιμή σε μήνες (95% CI)	8,5 (6,2, 13,8)
Αναλογία ανταποκρίσεων \geq 6 μηνών, % ^γ	58,3

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης

^α Αξιολογήθηκε μέσω τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής ανασκόπησης (Blinded Independent Central Review, BICR)

^β Με βάση την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων της 15ης Οκτωβρίου 2021

^γ Παρατηρούμενη αναλογία ασθενών με διάρκεια της ανταπόκρισης πέραν του χρονικού οροσήμου

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ανταγκρασίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία όλων των συμπαγών και αιματολογικών κακοηθειών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ανταγκρασίμπης έχει χαρακτηριστεί σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μετάλλαξη *KRAS G12C*. Η αύξηση της AUC και της C_{max} της ανταγκρασίμπης είναι δοσοαναλογικές στο εύρος δόσεων από 400 mg έως 600 mg. Με δοσολογικό σχήμα 600 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς, η σταθερή κατάσταση της ανταγκρασίμπης επιτεύχθηκε εντός 8 ημερών χορήγησης και η συσσώρευση της ανταγκρασίμπης ήταν περίπου 6πλάσια σε σχέση με την εφάπαξ δόση.

Απορρόφηση

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ανταγκρασίμπης δεν είναι γνωστή. Η διάμεση T_{max} της ανταγκρασίμπης είναι περίπου 6 ώρες.

Επίδραση της τροφής

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ανταγκρασίμπης μετά τη χορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας.

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) φαινόμενος όγκος κατανομής της ανταγκρασίμπης (V_z/F) σε υγιή άτομα είναι 942 l (57%). Η δέσμευση της ανταγκρασίμπης σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 99%.

Αποβολή

Με βάση μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, η εκτιμώμενη τελική ημιζωή αποβολής ($t_{1/2}$) και η φαινόμενη κάθαρση από στόματος (CL/F) σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς είναι περίπου 29 ώρες και 25,8 l/h, αντίστοιχα.

Μεταβολισμός

Η ανταγκρασίμπη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4 και αναστέλλει τον ίδιο της τον μεταβολισμό από το CYP3A4.

Απέκκριση

Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση ραδιοσημασμένης ανταγκρασίμπης, περίπου το 75% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 4,5% ανακτήθηκε στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ανταγκρασίμπης με βάση την ηλικία (19 έως 89 έτη), το φύλο, τη φυλή (λευκή, μαύρη και ασιατική), το σωματικό βάρος (36 έως 139 kg), την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0, 1) ή το νεοπλασματικό φορτίο. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ανταγκρασίμπης σε ασθενείς με ήπια έως βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 15 έως < 90 ml/min εκτιμώμενη με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-

Gault) ή σε ασθενείς με ήπια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A έως C κατά Child-Pugh).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μη κλινικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν για την ασφάλεια της ανταγκρασίμπης, σημειώθηκαν πρώιμοι θάνατοι σε αρουραίους σε δόση ≥ 300 mg/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 2.900 mg/ημέρα). Στα ζώα που επιβίωσαν, το πρωτεύον εύρημα σε αρουραίους και σκύλους ήταν αναστρέψιμη φωσφολιπίδωση σε πολλαπλά όργανα. Στους αρουραίους, οι στοχευόμενοι ιστοί περιλάμβαναν τους πνεύμονες, την τραχεία, την καρδιά, τους σκελετικούς μύες, τον μυελό των οστών, τον σπλήνα, το πάγκρεας και τα θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα. Στους σκύλους, οι στοχευόμενοι ιστοί περιλάμβαναν τον μυελό των οστών, τους πνεύμονες, την καρδιά και τον σπλήνα. Ο βαθμός της κενοτοπίωσης και η παρουσία αφρωδών μακροφάγων ήταν πλέον έκδηλα στους αρουραίους συγκριτικά με τους σκύλους, και αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν με συστηματικές εκθέσεις (με βάση την AUC) χαμηλότερες από εκείνες σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε ανταγκρασίμπη σε δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως σε αμφότερα τα είδη. Το επίπεδο μη παρατήρησης δυσμενών επιδράσεων στη μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων που διενεργήθηκε σε αρουραίους και σκύλους ήταν τα 150 mg/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 1.450 mg/ημέρα) και τα 15 mg/kg (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 600 mg/ημέρα), αντίστοιχα.

Γονοτοξικότητα / Καρκινογένεση

Η ανταγκρασίμπη δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση ή γονοτοξικότητα σε μια σειρά από αναλύσεις *in vitro* και *in vivo*. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την ανταγκρασίμπη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ειδικά για τη γονιμότητα με την ανταγκρασίμπη σε ζώα. Στις γενικές τοξικολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και σκύλους, υπήρξαν στοιχεία κενοτοπίωσης στα θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα, η οποία ήταν δηλωτική φωσφολιπίδωσης, η οποία αναστράφηκε μετά τη διακοπή της χορήγησης και δεν θεωρήθηκε ανεπιθύμητη.

Η χορήγηση ανταγκρασίμπης σε εγκυμονούντες αρουραίους σε δόσεις έως και 270 mg/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 2.600 mg/ημέρα) στη διάρκεια της οργανογένεσης οδήγησε σε τοξικότητες για τη μητέρα. Ωστόσο, στα 90 mg/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 870 mg/ημέρα) δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες ανάπτυξης στη μητέρα ή το έμβρυο. Στα κουνέλια, σε δόσεις των 30 mg/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 580 mg/ημέρα) δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στις μητέρες και τα έμβρυα. Υψηλότερες δόσεις στα κουνέλια οδήγησαν σε τοξικότητες για τη μητέρα και σε θνησιμότητα του εμβρύου. Τόσο στη μελέτη σε αρουραίους όσο και στη μελέτη σε κουνέλια, οι εκθέσεις που συσχετίστηκαν με επίπεδα δόσης μη παρατήρησης δυσμενών επιδράσεων ήταν χαμηλότερες (κάτω από 1 φορά) συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα που παρατηρήθηκαν στον άνθρωπο στην κλινική δόση των 600 mg δύο φορές ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)

Μαννιτόλη (E 421)

Κροσποβιδόνη

Πυρίτιο, κolloειδές άνυδρο (E 551)

Μαγνήσιο στεατικό (φυτικής προέλευσης)

Λεπτό υμένιο επικάλυψης
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Πολυδεξτρόζη (E 1200)
Τάλκης (E 553b)
Μαλτοδεξτρίνη
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (φυτικής προέλευσης)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί περιέχει μία λευκή αδιαφανή φιάλη από HDPE με λευκό πάμα ασφάλειας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και σφράγιση από φύλλο αλουμινίου με επαγωγή θερμότητας. Κάθε φιάλη από HDPE περιέχει δύο περιέκτες με 1 g αφυγραντικού από διοξείδιο του πυριτίου.

Μεγέθη συσκευασίας: φιάλες με 120 και 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ανταγκρασίμπης στη θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ με μετάλλαξη <i>KRAS G12C</i>, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την έκθεση της κλινικής μελέτης για τη φάσης 3 κλινική μελέτη KRYSTAL-12, η οποία συγκρίνει την ανταγκρασίμπη έναντι της δοσεταξέλης για την αντιμετώπιση ασθενών με ΜΜΚΠ με μετάλλαξη <i>KRAS G12C</i> οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.</p> <p>Η έκθεση κλινικής μελέτης θα υποβληθεί έως:</p>	<p>Τρίτο τρίμηνο/2024</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KRAZATI 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ανταγκρασίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg ανταγκρασίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1744/001 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/23/1744/002 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

KRAZATI 200 mg [Μόνο εξωτερική συσκευασία]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Μόνο εξωτερική συσκευασία]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN[Μόνο εξωτερική συσκευασία]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

KRAZATI 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανταγκρασίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το KRAZATI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το KRAZATI
3. Πώς να πάρετε το KRAZATI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το KRAZATI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το KRAZATI και ποια είναι η χρήση του

Το KRAZATI περιέχει τη δραστική ουσία ανταγκρασίμπη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντικαρκινικά φάρμακα.

Το KRAZATI χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα που λέγεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) όταν αυτός έχει εξελιχθεί ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

Το KRAZATI χρησιμοποιείται όταν προηγούμενες θεραπείες δεν ήταν αποτελεσματικές στη διακοπή της ανάπτυξης του καρκίνου και όταν τα καρκινικά κύτταρα έχουν μεταλλάξεις (αλλαγές) οι οποίες τους επιτρέπουν να παραγάγουν μια μη φυσιολογική μορφή μιας πρωτεΐνης που λέγεται KRAS G12C. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει προηγουμένως γι' αυτήν την μετάλλαξη στα καρκινικά σας κύτταρα, για να βεβαιωθεί ότι το KRAZATI είναι κατάλληλο για εσάς.

Πώς δρα το KRAZATI;

Η μη φυσιολογική πρωτεΐνη KRAS G12C κάνει τα καρκινικά κύτταρα να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Η δραστική ουσία του KRAZATI, η ανταγκρασίμπη, προσκολλάται σ' αυτήν τη μη φυσιολογική πρωτεΐνη και σταματά τη δράση της, κάτι που μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη του καρκίνου.

Αν έχετε ερωτήσεις για τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου ή για τον λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το KRAZATI

Μην πάρετε το KRAZATI

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ανταγκρασίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες:
 - αλφουζοσίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη)
 - αμιδοαρόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων)
 - σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων καούρας στη διάρκεια της νύχτας και άλλων γαστρεντερικών διαταραχών)
 - πιμοζίδη, κουετιαπίνη (αντιψυχωσικά φάρμακα)
 - κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας και των καρδιακών προβλημάτων)
 - εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ημικρανιών)
 - λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη (χρησιμοποιείται για την ελάττωση των επιπέδων της χοληστερόλης)
 - σιλδεναφίλη (για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης)
 - τριαζολάμη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αύπνιας)
 - σιρόλιμους, τακρόλιμους (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων)
 - τικαγκρελόρη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της καρδιακής προσβολής και του εγκεφαλικού επεισοδίου)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το KRAZATI.

Το KRAZATI μπορεί να επηρεάσει το συκώτι σας. Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει ορισμένες εξετάσεις πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το KRAZATI, μία φορά τον μήνα για τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας σας και όπως αυτός κρίνει απαραίτητο. Με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων αυτών, η δόση σας του KRAZATI μπορεί είτε να μειωθεί, είτε να διακοπεί προσωρινά, είτε να διακοπεί οριστικά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας **πριν** πάρετε το KRAZATI αν:

- έχετε καρδιολογικά ή κυκλοφορικά προβλήματα,
- έχετε τώρα ή είχατε στο παρελθόν μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που επηρεάζει τον ρυθμό της ή
- παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα για την καρδιά που ενέχουν κίνδυνο προβλημάτων με τον καρδιακό ρυθμό, βλ. «**Άλλα φάρμακα και KRAZATI**»

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλο για εσάς και μπορεί να παρακολουθεί την καρδιά σας με ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ, μια εξέταση που μετρά την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς) και να προσαρμόσει αντίστοιχα τη δόση σας του KRAZATI.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας **κατά τη διάρκεια** της θεραπείας σας αν:

- αναπτύξετε προβλήματα, όπως διάρροια, ανακατωσούρα (ναυτία) και εμετό. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει ή να διακόψει προσωρινά τη δόση ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία με το KRAZATI.
- αν αισθάνεστε ζάλη ή αναπτύξετε οποιαδήποτε καρδιακά προβλήματα, όπως γρήγορους ή ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.

Παιδιά και έφηβοι

Το KRAZATI δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους. Η θεραπεία με το KRAZATI δεν συνιστάται σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και ΚRAZATI

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει τα φυτικά συμπληρώματα και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή. Αυτό διότι το ΚRAZATI μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του ΚRAZATI.

Βλ. «Μην πάρετε το ΚRAZATI» αν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το ΚRAZATI.

Ορισμένα φάρμακα και φυτικά συμπληρώματα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του ΚRAZATI ελαττώνοντας την ποσότητα του ΚRAZATI στο αίμα. Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας)
- βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*, διατίθεται είτε ως φάρμακο είτε ως φυτικό συμπλήρωμα και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του ΚRAZATI αυξάνοντας τα επίπεδα του ΚRAZATI στο αίμα. Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη ή βορικοκοναζόλη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων)
- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη ή τρολεανδρομυκίνη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων)
- ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)

Το ΚRAZATI μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ορισμένων φαρμάκων αυξάνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Παραδείγματα αυτών των φαρμάκων περιλαμβάνουν:

- βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των θρόμβων αίματος). Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί τον χρόνο που απαιτείται για την πήξη του αίματός σας (χρόνος προθρομβίνης ή εξέταση INR).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αλλαγή στην ηλεκτρική αγωγιμότητα της καρδιάς σας, ειδικά όταν λαμβάνονται μαζί με το ΚRAZATI. Ορισμένα παραδείγματα περιλαμβάνουν τα εξής:

- ορισμένα φάρμακα για τις διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (π.χ. αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, δρονεδαρόνη, φλεκαϊνίδη, υδροκινιδίνη, ιμπουτιλίδη, νιφεκαλάντη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, σοταλόλη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών ή μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. αζιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, ροξιθρομυκίνη, φλουκοναζόλη) ή την ελονοσία (π.χ. χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, υδροξυχλωροκίνη)
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία γαστρεντερικών διαταραχών (π.χ. χλωροπρομαζίνη, δομπεριδόνη, δροπεριδόλη και ονδανσετρόνη για τη ναυτία, λοπεραμίδη για τη διάρροια)
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και των διαταραχών της διάθεσης (π.χ. χλωροπροθιξίνη, σιταλοπράμη, εσκιταλοπράμη, αλοπεριδόλη, σουλπριδίνη)
- άλλα (π.χ. αναγρελίδη και σιλοσταζόλη για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος, βεπριδιλίνη για την υψηλή αρτηριακή πίεση, δονεπεζιλίνη για τη νόσο του Αλτσχάιμερ, μεθαδόνη για τον πόνο και τον εθισμό στα οπιοειδή, πιμοζίδη για τα τικ που σχετίζονται με το σύνδρομο Tourette, τερφεναδίνη για την αλλεργική ρινίτιδα, τεροδιλίνη για την ακράτεια ούρων)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.

Το ΚRAZATI με τροφή και ποτό

Η κατανάλωση ορισμένων εμπορικών ονομασιών χυμού γκρέιπφρουτ και σε μεγάλες ποσότητες ενώ ξεκινάτε να παίρνετε το ΚRAZATI μπορεί να αυξήσει την πιθανότητά σας να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αυξάνοντας τα επίπεδα του ΚRAZATI στο αίμα.

Κύηση

Αν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην πάρετε το ΚRAZATI αν είστε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος, εκτός και αν σας συμβουλευθεί ο γιατρός σας. Οι επιδράσεις του ΚRAZATI σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη θεραπεία με το ΚRAZATI και για τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τη μέθοδο αντισύλληψης που είναι καταλληλότερη για εσάς.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε το μωρό σας ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με το ΚRAZATI. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνά στο μωρό μέσω του μητρικού γάλακτος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το ΚRAZATI έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθανθείτε ζάλη, μια αίσθηση περιστροφής ή κούραση, μην οδηγήσετε, μη χειρίζεστε μηχανήματα και μη συμμετέχετε σε δραστηριότητες όπου μπορεί να θέσετε τον εαυτό σας ή άλλα άτομα σε κίνδυνο.

3. Πώς να πάρετε το ΚRAZATI

Αυτό το φάρμακο θα σας συνταγογραφηθεί από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι **τρία δισκία των 200 mg (600 mg συνολικά) λαμβανόμενα δύο φορές την ημέρα.**

Μην αλλάζετε τη δόση σας, εκτός και αν σας το ζητήσει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση ή να σταματήσει το φάρμακό σας ανάλογα με το πόσο καλά το ανέχεστε.

Τρόπος λήψης

Να παίρνετε από το φάρμακο την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Μπορείτε να πάρετε το φάρμακο με ή χωρίς τροφή.

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με νερό.

Αν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα:

- Βάλτε τη δόση σας του ΚRAZATI σε μισό ποτήρι (όχι λιγότερα από 120 ml) μη ανθρακούχου πόσιμου νερού σε θερμοκρασία δωματίου, χωρίς να θρυμματίσετε τα δισκία. Μη χρησιμοποιείτε άλλα υγρά, συμπεριλαμβανομένων των όξινων ποτών (π.χ. φρουτοχυμών).

- Αναμείξτε απαλά, έως ότου το μείγμα να φαίνεται λευκό με μικρά κομμάτια του δισκίου. Μη μασάτε τα κομμάτια.
- Πιείτε αμέσως το μείγμα.
- Ξεπλύνετε το ποτήρι με μισό ακόμα ποτήρι νερό και πιείτε το αμέσως, για να βεβαιωθείτε ότι πήρατε ολόκληρη τη δόση του KRAZATI.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση KRAZATI από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν πάρετε περισσότερα δισκία από τα συνιστώμενα.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του KRAZATI

Αν κάνετε εμετό αφού πάρετε μια δόση, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση σας την επόμενη προγραμματισμένη ώρα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το KRAZATI

Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την το συντομότερο δυνατόν. Αν παραλείψετε μια δόση για περισσότερες από 4 ώρες, μην πάρετε τη δόση αυτή και πάρτε την συνηθισμένη σας δόση την επόμενη προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το KRAZATI

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Απευθυνθείτε πρώτα στον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά, για όσο χρονικό διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) και σοβαρές πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του KRAZATI είναι:

- παράταση του διαστήματος QT, μια ανωμαλία της καρδιακής αγωγιμότητας η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικό για τη ζωή καρδιακό ρυθμό

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε:

- πόνο στον θώρακα
- δύσπνοια
- γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή δυνατούς καρδιακούς παλμούς.

Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθήσει την καρδιά σας με ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) και μπορεί να αποφασίσει είτε να μειώσει τη δόση του KRAZATI είτε να σταματήσει τη θεραπεία σας (βλ. παράγραφο 2).

- Τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (ALT, AST) και της χολερυθρίνης (μιας ουσίας στο συκώτι που μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών) είναι σημάδια ηπατικών προβλημάτων. Ο γιατρός σας θα σας κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το συκώτι σας και μπορεί να αποφασίσει είτε να μειώσει, είτε να

διακόψει προσωρινά τη δόση, είτε να σταματήσει τη θεραπεία με το KRAZATI (βλ. παράγραφο 2).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του KRAZATI περιλαμβάνουν τις εξής:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που μπορεί να προκαλέσει κούραση και χλωμό δέρμα
- χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, λεμφοπενία)
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα που μπορεί να προκαλέσουν πονοκέφαλο, κούραση, σπασμούς και κώμα
- απώλεια όρεξης
- αίσθημα ζάλης, αίσθημα περιστροφής
- σημάδι επιδείνωσης νεφρικών προβλημάτων (κρεατινίνη αυξημένη)
- ανακατωσούρα (ναυτία)
- διάρροια
- εμετός
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος που υποδεικνύουν αυξημένα επίπεδα λιπάσης ή/και αμυλάσης στην αιματική κυκλοφορία σας
- κούραση, αδυναμία
- πρήξιμο, ειδικά στους αστραγάλους και τα πόδια που οφείλεται σε κατακράτηση υγρών

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή στους πνεύμονες που προκαλεί δύσπνοια και βήχα (πνευμονίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το KRAZATI

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης και το κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το KRAZATI

- Η δραστική ουσία είναι η ανταγκρασίμπη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg ανταγκρασίμπης.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460), μαννιτόλη (E 421), κροσποβιδόνη, πυρίτιο κolloειδές άνυδρο (E 551), μαγνήσιο στεατικό (φυτικής προέλευσης).
Λεπτό υμένιο επικάλυψης
Υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E 171), πολυδεξτρόζη (E 1200), τάλκης (E 553b), μαλτοδεξτρίνη, τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (φυτικής προέλευσης).

Εμφάνιση του KRAZATI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία KRAZATI είναι λευκά έως υπόλευκα και ωοειδούς σχήματος δισκία, με εντυπωμένο ένα τυποποιημένο γράμμα «M» στη μία πλευρά και τον αριθμό «200» στην άλλη πλευρά.

Το φάρμακο διατίθεται σε λευκές αδιαφανείς πλαστικές φιάλες με λευκό πάμα ασφάλειας για παιδιά και σφράγιση με επαγωγή θερμότητας. Κάθε φιάλη περιέχει δύο συσκευασίες αφυγραντικού από διοξείδιο του πυριτίου οι οποίες πρέπει να διατηρούνται μέσα στη φιάλη για να προστατεύονται τα δισκία σας από την υγρασία. Δεν πρέπει να καταπίνονται.

Τα μεγέθη συσκευασίας είναι φιάλες με 120 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις ΕΕΕΕ.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους» Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.