

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KRAZATI 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg adagrasiiibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge kuni valkjas ovaalne õhukese polümeerikattega tablett (ligikaudu 8 x 16 mm), mille ühel küljel on stiliseeritud „M“ ja teisel küljel „200“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

KRAZATI monoterapia on näidustatud *KRAS* G12C mutatsiooniga kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt ühte eelnevat süsteemset ravi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

KRAZATI'ga ravi peab alustama vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Enne KRAZATI'ga ravi alustamist tuleb *KRAS* G12C mutatsiooni olemasolu kinnitada valideeritud analüüsiga.

#### Annustamine

KRAZATI soovitatav annus on 600 mg (kolm 200 mg tabletti) kaks korda ööpäevas.

#### *Ravi kestus*

KRAZATI'ga ravi on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

#### *Hilinenud või vahelejäänud annused*

Patsientidele tuleb selgitada, et kui plaanilise manustamise ajast on möödunud vähem kui 4 tundi, tuleb annus võtta nagu tavaliselt. Kui plaanilise manustamise ajast on möödunud rohkem kui 4 tundi, tuleb see annus vahele jätta ja jätkata järgmise plaanilise annusega. Kui patsient peaks pärast annuse manustamist oksendama, tuleb teda juhendada mitte võtma täiendavat annust. Järgmine annus tuleb võtta plaanilisel ajal.

#### *Annuse kohandamine ravi ajal*

Kõrvaltoimete leevendamiseks soovitatavad annuse vähendamise etapid on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1. Kõrvaltoimete leevendamiseks soovitatavad annuse vähendamise etapid**

Annuse vähendamise etapp	Vähendatud annus
Annuse esimene vähendamine	Kaks 200 mg tabletti (400 mg) kaks korda ööpäevas
Annuse teine vähendamine	Kolm 200 mg tabletti (600 mg) üks kord ööpäevas

Erinevate kõrvaltoimete korral soovitatavad annuse kohandamised on esitatud tabelis 2. Raskete (nt III aste) või talumatute kõrvaltoimete tekkimisel tuleb ravi KRAZATI'ga ajutiselt katkestada. Ravi võib uuesti alustada alles siis, kui kõrvaltoimed on piisaval määral taandunud.

**Tabel 2. Erinevate kõrvaltoimete korral soovitatavad annuste kohandamised**

Kõrvaltoime	Raskusaste <sup>a</sup>	Ravi kohandamine
Iiveldus ja oksendamine, vaatamata asjakohasele toetavale ravile (sh antiemeetiline ravi)	III või IV aste	Ravi KRAZATI'ga tuleb katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ I astmeni või ravigeelse väärtuseni. Jätkake ravi KRAZATI'ga eelnevast ühe astme võrra väiksema annusega.
Kõhulahtisus, vaatamata asjakohasele toetavale ravile (sh kõhulahtisusevastane ravi)	III või IV aste	Ravi KRAZATI'ga tuleb katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ I astmeni või ravigeelse väärtuseni. Jätkake ravi KRAZATI'ga eelnevast ühe astme võrra väiksema annusega.
Maksatoksilisus	ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemise II aste (3...5 x ULN)	KRAZATI annust tuleb vähendada ühe astme võrra.
	ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemise III või IV aste (> 5x ULN)	Ravi KRAZATI'ga tuleb katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ I astmeni või ravigeelse väärtuseni. Jätkake ravi KRAZATI'ga eelnevast ühe astme võrra väiksema annusega.
	ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemine $> 3 \times$ ULN + üldbilirubiini sisalduse suurenemine $> 2 \times$ ULN, kui muid põhjuseid ei ole tuvastatud	Ravi KRAZATI'ga tuleb jäädavalt lõpetada.
QTc-intervalli pikenemine	III aste (QTc $\geq$ 501 ms või $> 60$ ms muutus võrreldes ravigeelsega)	Ravi KRAZATI'ga tuleb katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ I astmeni või ravigeelse väärtuseni. Jätkake ravi KRAZATI'ga eelnevast ühe astme võrra väiksema annusega.
	IV aste (ventrikulaarne arütmia)	Ravi KRAZATI'ga tuleb jäädavalt lõpetada.
Muud kõrvaltoimed	III või IV aste	Ravi KRAZATI'ga tuleb katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ I astmeni või ravigeelse väärtuseni. Jätkake ravi KRAZATI'ga eelnevast ühe astme võrra väiksema annusega.

ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ULN = (*upper limit of normal*) normi ülempiir

<sup>a</sup> Hinnang põhineb riikliku vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvaltoimete ühiste terminoloogiakriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) versioonil 5.0

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakate ja alla 65-aastaste patsientide võrdluses kliiniliselt olulist erinevust ei täheldatud. Andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta 75-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud. Annuse kohandamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.8 „Patsientide erirühmad“).

#### *Maksakahjustus*

Kerge kuni raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A kuni C) patsientidel ei ole adagrasiiibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi oodata. Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Adagrasiiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

### Manustamisviis

KRAZATI on suukaudseks kasutamiseks. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma ning need tuleb koos veega tervelt alla neelata. Manustamine koos toiduga võib suurendada ravimi talutavust.

#### *Manustamine patsientidele, kellel on raskusi tahkete ainete neelamisega*

Patsiendid võivad tablette disperseerida 120 ml gaseerimata (toatemperatuuril) vees, ilma neid eelnevalt purustamata. Muid vedelikke ei tohi kasutada. Patsient peab vedelikku segama, kuni tabletid on disperseerunud, ja dispersiooni kohe ära jooma. Segu võib olla valge ja sisaldada väikesi tabletitükke, mida ei tohi närida. Anumat tuleb loputada veel 120 ml veega, mis tuleb kohe sisse võtta.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatide samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Adagrasiiibi kasutamisel võivad tekkida seedetraktiga seotud kõrvaltoimed, sh kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida ja ravida, kasutades toetavat ravi, sh kõhulahtisusevastaste ravimite, antiemeetikumide või vedeliku manustamine (vastavalt näidustatusele). Olenevalt kõrvaltoime raskusest tuleb KRAZATI annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada, kuni kõrvaltoime taandub ≤ I astmeni või ravieelse väärtuseni, ning seejärel jätkata vähendatud annusega (vt lõik 4.2).

### Maksatoksilisus

Adagrasiiibiga ravitud patsientidel täheldati transaminaaside aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8).

Maksa laboratoorsete analüüside tulemusi, sealhulgas ASAT-i, ALAT-i, aluselise fosfataasi aktiivsust ja vere bilirubiinisaldust tuleb jälgida enne ravi algust ja pärast KRAZATI'ga ravi alustamist üks kord kuus 3 kuu jooksul ning vastavalt kliinilisele näidustustele. Patsientidele, kelle transaminaaside ja/või aluselise fosfataasi aktiivsus suureneb, tuleb analüüse teha sagedamini. Olenevalt kõrvaltoime raskusest tuleb adagrasiiibi annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada, kuni kõrvaltoime taandub  $\leq$  I astmeni või ravieelse väärtuseni, ning seejärel jätkata vähendatud annusega või ravi jäädavalt lõpetada. Täpsemad juhised KRAZATI annuse kohandamise kohta transaminaaside suurenenud aktiivsusega patsientidel on toodud lõigus 4.2.

#### QT-intervalli pikenedamine

Adagrasiiibiga ravitud patsientidel võib esineda QTc-intervalli pikenedamist (vt lõik 4.8). Kõigile patsientidele on soovitatav teha elektrokardiogramm (EKG) enne ravi alustamist ja ravi kestel seda korrata.

Võimaluse korral tuleb KRAZATI kasutamist vältida patsientidel, kellel on kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom, kaasuv QTc-intervalli pikenedamine või kellel on anamneesis *torsades de pointes*. Patsientidel, kellel on südame paispuudulikkus, elektrolüütide tasakaalu häired või kes võtavad teadaolevalt QTc-intervalli pikendavaid ravimeid, tuleb kaaluda perioodilist jälgimist, sh teha elektrokardiogramme ja jälgida elektrolüütide sisaldust. Olenevalt kõrvaltoime raskusest ja pärast võimalike elektrolüütide häirete korrigeerimist võib ravi KRAZATI'ga jätkata vähendatud annuses või ajutiselt katkestada, kuni kõrvaltoime taandub  $\leq$  I astmeni või ravieelse väärtuseni, ning seejärel jätkata vähendatud annusega. Patsientidel, kellel tekib QTc-intervalli pikenedamine koos eluohtliku arütmia nähtude või sümptomitega, tuleb ravi KRAZATI'ga jäädavalt lõpetada (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 4.8). Teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.5).

#### CYP3A substraadid

Adagrasiiib on CYP3A4 tugev inhibiitor. Vastunäidustatud on selliste ravimite koosmanustamine, mille kliirens sõltub olulisel määral CYP3A-st ja mille kontsentratsiooni suurendamine plasmas on seotud tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega (nt alfososiin, amiodaroon, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, ergotamiin, dihidroergotamiin, kvetiapiin, lovastatiin, simvastatiin, sildenafil, siroliimus, midasolaam, triasolaam, tikagreloor ja takroliimus).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vitro* uuringud näitasid, et adagrasiiib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel ja on CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4 pöörduv inhibiitor ning CYP3A4 ajast sõltuv inhibiitor. *In vitro* on adagrasiiib BCRP substraat ning P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 ja OCT1 inhibiitor.

#### Teiste ravimite toime adagrasiiibile

##### *CYP3A tugevad indutseerijad*

Tervetel uuritavatel vähendas 600 mg rifampitsiini üks kord ööpäevas (CYP3A4 tugev indutseerija) korduv manustamine koos 600 mg adagrasiiibi ühe annusega adagrasiiibi  $C_{max}$ -i 88% ja AUC-d 95%. CYP3A tugevate indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida.

##### *CYP3A tugevad inhibiitorid*

Pärast adagrasiiibi ühekordse 200 mg annuse (33% heakskiidetud soovitatavast annusest) samaaegset manustamist koos itrakonooliga (CYP3A tugev inhibiitor) suurenes adagrasiiibi  $C_{max}$  2,4 korda ja AUC 4 korda. CYP3A tugevate inhibiitorite samaaegset kasutamist tuleb vältida.

## Adagrasiiibi toime teistele ravimitele

### *Tsütotokroom P450 (CYP) ensüümide substraadid*

*CYP3A4 substraadid.* Suukaudse midasolaami (tundlik CYP3A4 substraat) manustamine koos adagrasiiibi (400 mg kaks korda ööpäevas) korduvate annustega suurendas tervetel isikutel midasolaami AUC-d ligikaudu 21 korda. Adagrasiiibi annuste (600 mg kaks korda ööpäevas) korduv manustamine patsientidele suurendab suukaudse midasolaami AUC-d eeldatavasti 31 korda. Adagrasiiibi samaaegset kasutamist koos tundlike CYP3A substraatidega tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui nende substraatide ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse teisiti.

*CYP2C9 substraadid.* Adagrasiiib inhibeerib CYP2C9 *in vitro*. Adagrasiiibi samaaegset kasutamist tundlike CYP2C9 substraatidega, kus juba minimaalsed kontsentratsioonimuutused võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui nende substraatide ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse teisiti.

*CYP2D6 substraadid.* Dekstrometorfaani (tundlik CYP2D6 substraat) manustamine koos adagrasiiibi (400 mg kaks korda ööpäevas) korduvate annustega suurendas tervetel isikutel dekstrometorfaani AUC-d 1,8 korda. Adagrasiiibi annuste 600 mg kaks korda ööpäevas manustamine patsientidele suurendab dekstrometorfaani AUC-d eeldatavasti 2,4 korda. Adagrasiiibi samaaegset kasutamist tundlike CYP2D6 substraatidega, kus juba minimaalsed kontsentratsioonimuutused võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui nende substraatide ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse teisiti.

### *Transporterisüsteemid*

#### *P-glükoproteiini (P-gp) substraadid*

Adagrasiiibi ühekordse 600 mg annuse manustamine suurendas tervetel isikutel digoksiini (P-gp substraat)  $C_{max}$ -i ja AUC-d vastavalt 1,1 korda ja 1,4 korda. Adagrasiiibi samaaegset kasutamist P-gp substraatidega, kus juba minimaalsed kontsentratsioonimuutused võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui nende substraatide ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse teisiti.

#### *Rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) või orgaanilisi anioone transportivate polipeptiidide 1B1 (OATP1B1) substraadid*

Samaaegsel manustamisel koos adagrasiiibiga ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi rosuvastatiini (BCRP/OATP1B1 substraat) farmakokineetikas.

## QTc-intervalli pikendavad ravimid

Teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite ja adagrasiiibi koosmanustamise toime ei ole teada. Teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamist tuleb vältida. Kui selliste ravimite samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb regulaarselt jälgida EKG-d (vt lõik 4.4).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid

Adagrasiiibi ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naised, kes saavad adagrasiiibi, peavad ravi ajal ja vähemalt 5 päeva pärast adagrasiiibi viimase annuse saamist kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

### Rasedus

Adagrasiiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Adagrasiiibi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

## Imetamine

Adagrasiiibi või selle metaboliitide esinemise kohta inimese rinnapiimas, adagrasiiibi toime kohta rinnaga toidetavale lapsele või piimatoodangule andmed puuduvad. Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Adagrasiiibi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

## Viljakus

Adagrasiiibi võimaliku toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Adagrasiiib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast adagrasiiibi manustamist võib tekkida pearinglus (sh vertiigo ja väsimus) (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoiatada, et neil võib tekkida pearinglus, mille korral ei tohi autot juhtida, masinaid käsitleda ega osaleda muudes tegevustes, kus pearinglus võib neid endid või teisi inimesi ohustada.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on kõhulahtisus (71,5%), iiveldus (68,1%), oksendamine (57,7%), väsimus (57,3%), aneemia (33,5%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (31,5%), söögiisu vähenemine (30,0%), perifeerne ödeem (30,0%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (28,5%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (27,7%), pearinglus (21,5%), hüponatreemia (21,2%) ja vere aluselise fosfaasi aktiivsuse suurenemine (20,0%).

Kõige sagedamini esinevad rasked kõrvaltoimed (NCI CTCAE > III aste) on aneemia (11,2%), väsimus (8,8%), hüponatreemia (6,2%), lipaasi aktiivsuse suurenemine (5,8%), lümfotsüütide arvu vähenemine (5,0%), QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (5,0%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (5,0%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine (5,0%).

Kõige sagedamini esinevad tõsised kõrvaltoimed on vere kreatiniinisalduse suurenemine (2,7%), hüponatreemia (2,7%) ja iiveldus (2,3%).

Ravi jäädava lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed on pneumoniit (< 1%), iiveldus (< 1%), väsimus (< 1%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (< 1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine (< 1%).

Kõrvaltoimed, mis viivad kõige sagedamini annuse vähendamise või ravi ajutise katkestamiseni, on iiveldus (20,4%), väsimus (14,6%), kõhulahtisus (14,2%), oksendamine (13,5%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (11,2%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (9,2%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (6,2%), QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (5,8%) ja aneemia (5,0%).

#### Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside, eelisterminite ja esinemissageduse järgi.

Kõrvaltoimete hinnangulised esinemissagedused on saadud erinevate uuringute tulemuste koondamisel 260 KRAS G12C mutatsiooniga paikset kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC (n = 188), kolorektaalvähi (n = 46) ja muude soliidtuumoritega (n = 26) patsiendilt, kellele manustati 7,3-kuulise mediaankestusega perioodil 600 mg adagrasiiibi kaks korda ööpäevas. Peamises kliinilises uuringus osalejate karakteristikud vt lõik 5.1.

Kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedused kuvatakse mis tahes põhjustel tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedusena; osal kõrvaltoimete esinemissageduse prognoosis

loetletud juhtudest võivad olla muud põhjused, nagu ravitav haigus, samaaegselt kasutatavad ravimid või muud mitteseotud põhjused.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3. Adagrasibiiga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed**

Kõik patsiendid, keda raviti kliinilistes uuringutes adagrasibiiga annuses 600 mg kaks korda ööpäevas N = 260			
Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategorია	Kõik raskusastmed %	$\geq$ III aste %
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			
aneemia	väga sage	33,5	11,2
lümfotsüütide arvu vähenemine <sup>1</sup>	väga sage	10,8	5,0
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			
hüponatreemia	väga sage	21,2	6,2
söögiisu vähenemine	väga sage	30,0	2,3
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
pearinglus <sup>2</sup>	väga sage	21,5	1,5
<b>Südame häired</b>			
QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil	väga sage	17,3	5,0
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
pneumoniit	sage	5,4	1,9
<b>Seedetrakti häired</b>			
kõhulahtisus	väga sage	71,5	4,6
iiveldus	väga sage	68,1	4,2
oksendamine	väga sage	57,7	1,9
lipaasi aktiivsuse suurenemine	väga sage	13,1	5,8
amülaasi aktiivsuse suurenemine	väga sage	11,9	< 1
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			
maksatoksilisus <sup>3</sup>	väga sage	39,2	7,7
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
vere kreatiniinisalduse suurenemine	väga sage	31,5	< 1
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
väsimus <sup>4</sup>	väga sage	57,3	8,8
perifeerne ödeem	väga sage	30,0	< 1

<sup>1</sup> Sh lümfotsüütide arvu vähenemine ja lümfotsütopeenia

<sup>2</sup> Sh pearinglus ja vertiigo

<sup>3</sup> Sh ASAT-i aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ja segatüüpi maksakahjustus

<sup>4</sup> Sh väsimus ja astenia



## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed*

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid, mis hõlmavad muu hulgas kõhulahtisust (71,5%;  $\geq$  III aste 4,6%), iiveldust (68,1%;  $\geq$  III aste 4,2%) ja oksendamist (57,7%;  $\geq$  III aste 1,9%), esineb 90,0% adagrasiibi võtvatest patsientidest. Need kõrvaltoimed võivad omakorda põhjustada nt dehüdratsiooni, hüponatreemiat, vere kreatiniinisalduse suurenemist ja ägedat neerukahjustust.

Kõhulahtisuse, iivelduse ja oksendamise tõttu katkestati ravi ajutiselt või vähendati annust vastavalt 14,2%, 20,4% ja 13,5% patsientidest. Iivelduse tõttu lõpetati ravi jäädavalt 0,4% patsientidest. Ravi jäädavat lõpetamist nõudvatest kõhulahtisuse või oksendamise juhtudest ei teatatud.

### *Maksatoksilisus*

Maksatoksilisusega seotud kõrvaltoimetest teatati 39,2% (kõik raskusastmed) ja 7,7% ( $\geq$  III aste) adagrasiibiga ravitud patsientidest. ALAT-i aktiivsuse suurenemist esines 27,7% patsientidest ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist 28,5% patsientidest. Nii ALAT-i kui ka ASAT-i aktiivsuse olulist suurenemist ( $\geq$  III aste) esines 5,0% patsientidest. Maksakahjustusest on teatatud < 1% patsientidest. Mediaanaeg kõrvaltoimete esmase ilmnemiseni oli järgmine: ALAT-i/ASAT-i aktiivsuse suurenemine – 22 päeva; vere bilirubiinisalduse suurenemine – 39,5 päeva; vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine – 25,5 päeva; kõrvaltoimete mediaankestus oli vastavalt 17; 15; 7,5 ja 22 päeva.

ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ravi ajutiselt või vähendati annust 11,2% patsientidest ning ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ravi ajutiselt või vähendati annust 9,2% patsientidest. ASAT-i/ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu lõpetati ravi jäädavalt 0,4% patsientidest.

### *QT-intervalli pikenemine*

Nii ravieelsete kui ka uuringujärgsete EKG-de andmeil esines korrigeeritud QT-intervalli pikenemist (QTcF) > 500 msec 6,6% 257 patsiendist. QTcF-intervalli pikenemist > 60 msec võrreldes ravieelse väärtusega esines 13,2% patsientidest. Mediaanaeg QT-intervalli esmakordse pikenemiseni määral, millest teatati kui tõsisest kõrvaltoimest (CTCAE  $\geq$  III aste), oli 8 päeva ja kõrvaltoime mediaankestus oli 6 päeva.

QT-intervalli pikenemise tõttu katkestati ravi ajutiselt või vähendati annust 5,8% patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Ravi jäädavat lõpetamist nõudvaid QT-intervalli pikenemise juhte ei täheldatud.

### *Aneemia*

Mis tahes raskusastmega aneemiast teatati 33,5% patsientidest, 11,2% patsientidest esines  $\geq$  III astme juhte. Mediaanaeg kõrvaltoimete esmase ilmnemiseni pärast esimese annuse manustamist oli 22 päeva ja kõrvaltoimete mediaankestus oli 31 päeva. Aneemia tõttu vähendati annust või katkestati ravi ajutiselt 5,0% patsientidest. Aneemia tõttu ravi jäädavalt lõpetamisest ei teatatud.

### *Vere kreatiniinisalduse suurenemine*

Vere kreatiniinisalduse mis tahes raskusastme suurenemisest teatati 31,5% patsientidest; < 1% patsientidest esines  $\geq$  III astme juhte. Mediaanaeg kõrvaltoime esmakordse tekkeni pärast esimese annuse manustamist oli 10,5 päeva ja kõrvaltoime mediaankestus oli 23,0 päeva. Enamik juhte tuvastati laboratoorsete leidude põhjal ning vajasisid sekkumist. Ei ole teada, kas need muutused kajastavad glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist. Vere kreatiniinisalduse suurenemine võis olla tingitud ka vedelikukaost seedetraktis, mis võib olla seotud ka dehüdratsiooni ja/või hüponatreemiaga.

Vere kreatiniinisalduse suurenemise tõttu katkestati ravi ajutiselt või vähendati annust 6,2% patsientidest. Ravi jäädavat lõpetamist nõudvaid vere kreatiniinisalduse suurenemise juhte ei täheldatud.

### *Hüponatreemia*

Hüponatreemiast teatati 21,2% (kõik raskusastmed) ja 6,2% ( $\geq$  III aste) adagrasiibiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia tõttu katkestati ravi ajutiselt või vähendati annust 3,1% patsientidest. Mediaanaeg kõrvaltoime esmakordse tekkeni pärast esimese annuse manustamist oli 24 päeva ja

kõrvaltoime mediaankestus oli 15 päeva. Ravi jäädavat katkestamist nõudvaid hüponatreemia juhte ei täheldatud.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Adagrasiiibi uuriti 117 patsiendil vanuses  $\geq 65$  aastat. Võrreldes  $< 65$ -aastaste patsientidega kliiniliselt olulist erinevust ohutusprofiilis ei täheldatud, välja arvatud väsimus (62,4% vs. 51,7%); söögiisu vähenemine (37,6% vs. 23,8%); ja pearinglus (27,4% vs. 15,4%).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral tuleb ravi ajutiselt katkestada ning vajaduse korral kasutada üldist toetavat ravi. Adagrasiiibi üleannustamisele spetsiifiline antidoot puudub.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakavastased ained, ATC-kood: L01XX77

#### Toimemehhanism

Adagrasiiib on *KRAS* (Kirsteni roti sarkoomi viirusliku onkogeeni homolog) G12C selektiivne pöördumatu inhibiitor, mis seondub kovalentselt *KRAS* G12C muteerunud tsüsteiiniga ja fikseerib muteerunud *KRAS*-valgu selle inaktiivses, guanosiindifosfaadiga (*guanosine diphosphate*, GDP) seondunud konformatsioonis, mis takistab *KRAS*-ist olenevat edasist signaaliülekannet. Adagrasiiib pärsib *KRAS* G12C mutatsioonide sisaldavate kasvajakarude kasvu ja elujõulisust ning põhjustab *KRAS* G12C-positiivsetes mittekliinilistes kasvajakudelites kasvaja regressiooni, avaldades sihtmärgiks mitteolevatele kudedele minimaalset toimet.

#### *Südamelaktüüsioloogia*

Kontsentratsiooni ja QTcF suhte alusel oli patsientidel, kellele manustati adagrasiiibi annuses 600 mg kaks kord ööpäevas, keskmine (90% CI) QTcF muutus võrreldes ravieelsega ( $\Delta$ QTcF) populatsiooni tasakaaluseisundis geomeetrilise keskmise maksimaalse kontsentratsiooni ( $C_{max,ss}$ ) tingimustes 17,93 ms (15,13...20,73 ms).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Adagrasiiibi efektiivsust hinnati mitmekeskuselises ühe korduvalt suurendatud ravirühmaga avatud kohortuuringus KRYSTAL-1 (uuring 849-001). *KRAS* G12C mutatsiooniga paiksest kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC-ga patsiendid, keda oli eelnevalt ravitud platinapõhise raviskeemi ja immuunkontrollpunkti inhibiitoriga, registreeriti kesksesse efektiivsuskohorti (A-kohort). *KRAS* G12C mutatsioon kasvajakoes tuvastati prospektiivselt kohalikus laboris, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (*next generation sequencing*, NGS), polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) või Sangeri sekveneerimist. Keskselt efektiivsuskohordist jäeti välja patsiendid, kellel olid aktiivsed ajumetastaasid, kartsinomatoosne meningiit, hiljutine oluline verikõha või verejooks, või keda oli eelnevalt *KRAS* G12C inhibiitoriga ravitud. Patsiendid said monoterapiat suukaudse adagrasiiibiga annuses 600 mg kaks korda ööpäevas kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progresseerumiseni.

A-kohordis oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) standardi RECIST v1.1 järgi; teine tulemusnäitaja oli ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR). Mõlemat tulemusnäitajat hindas pimendatud sõltumatu tsentraalne komisjon.

Kokku registreeriti ja raviti 116 patsienti; adagrasibi ravi mediaankestus oli 5,7 kuud ja keskmine kestus 7,0 kuud.

Mediaanvanus oli 64,0 aastat (vahemikus 25...89 aastat); 56,0% olid naised; 83,6% olid valgenahalised; 7,8% olid mustanahalised; 4,3% olid asiaadid ja 4,3% muud päritolu. Sooritusvõime oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) kriteeriumide järgi 0 (15,5%) või 1 (83,6%). Kasvaja histoloogiliste uuringute andmeil oli 97,4% patsientidest adenokartsinoom ja 88,8% patsientidest metastaatiline haigus. Patsientide eelnevalt kasutatud süsteemsete raviskeemide mediaanarv oli 2 (vahemikus 1...7); 43,1% oli ravitud 1 raviskeemiga, 34,5% 2 raviskeemiga, 10,3% 3 raviskeemiga ja 12,1% 4 või enama raviskeemiga; 98,3% olid eelnevalt saanud nii platinapõhist kui ka PD1-/PDL1-vastast ravi. Haiguskolded paiknesid muu hulgas kopsudes 86,2%, lümfisõlmedes 58,6%, luudes 43,1%, ajus 29,3%, maksas 20,7%, neerupealistes 19,8% ja mujal 30,2%.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 4.

**Tabel 4. Uuringu KRYSTAL-1 efektiivsuse tulemused KRAS G12C mutatsiooniga kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud platinapõhise keemiaravi ja immuunkontrollpunkti inhibiitoriga**

Tulemusnäitaja	Adagrasiiib (n = 116)
<b>Objektiivse ravivastuse määr (95% CI)<sup>a,b</sup></b>	41,4 (32,3; 50,9)
Täieliku ravivastuse määr, %	0,9
Osalise ravivastuse määr, %	40,5
<b>Ravivastuse kestus<sup>a,b</sup></b>	
Objektiivse ravivastusega patsientide arv	48
Mediaan kuudes (95% CI)	8,5 (6,2; 13,8)
≥ 6-kuuliste ravivastuste osakaal, % <sup>c</sup>	58,3

CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik

<sup>a</sup> Hindas pimendatud sõltumatu tsentraalne komisjon

<sup>b</sup> Andmete kogumise lõpp-kuupäevaga 15. oktoober 2021

<sup>c</sup> Eeldatust pikema ravivastusega patsientide osakaal

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama adagrasibi läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kõigi soliidtuumorite ja hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatate ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaat on saanud müügiluba tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Adagrasibi farmakokineetikat on hinnatud tervetel isikutel ja KRAS G12C mutatsiooniga patsientidel. Annusevahemikus 400...600 mg suurenevad adagrasibi AUC ja C<sub>max</sub> annusega proportsionaalselt.

Adagrasiiibi manustamisel patsientidele annuses 600 mg kaks korda ööpäevas saavutati adagrasiiibi tasakaalukontsentratsioon 8 päeva jooksul pärast manustamise algust ja ravim akumuleerus võrreldes ühekordse annusega ligikaudu 6-kordselt.

### Imendumine

Adagrasiiibi absoluutne suukaudne biosaadavus ei ole teada. Mediaanaeg adagrasiiibi maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni ( $T_{max}$ ) on ligikaudu 6 tundi.

### *Toidu mõju*

Pärast suure rasvasisaldusega ja kaloririkka eine manustamist adagrasiiibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

### Jaotumine

Tervetel isikutel on adagrasiiibi geomeetriline keskmine (CV%) ilmne jaotusruumala ( $V_z/F$ ) 942 l (57%). Adagrasiiib seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 99% ulatuses.

### Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil on eritumise hinnanguline lõplik poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) ja ilmne suukaudne kliirens ( $CL/F$ ) patsientidel tasakaaluseisundis vastavalt ligikaudu 29 tundi ja 25,8 l/h.

### Metabolism

Adagrasiiib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel ja inhibeerib ise oma CYP3A4 metabolismi.

### Eritumine

Pärast radiomärgistatud adagrasiiibi ühekordse suukaudse annuse manustamist eritus väljaheitega ligikaudu 75% ja uriiniga 4,5% annusest.

### Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil vanuse (19...89 aastat), soo, rassi (valgenahalised, mustanahalised ja asiaadid), kehakaalu (36...139 kg), ECOG sooritusvõime kriteeriumite (0, 1) või kasvajakoomuse alusel adagrasiiibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel (Cockcrofti-Gaulti võrrandi järgi arvutatud kreatiniini kliirens 15...< 90 ml/min) või kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klassid A kuni C) ei ole adagrasiiibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi oodata.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Korduvtoksilisus

Adagrasiiibi korduvannuse mittekliinilistes ohutusuuringutes esines rottidel varajase surma juhte annuse  $\geq 300$  mg/kg ööpäevas (võrdväärne annus inimesel 2900 mg ööpäevas) kasutamisel. Ellujäänud loomadel (rotid ja koerad) oli esmaseks leiuks pöörduv fosfolipidoos mitmes elundis. Rottidel olid sihtkudedeks kopsud, hingetoru, süda, skeletilihased, luuüdi, põrn, kõhunääre ja emasloomadel suguelundid. Koertel olid sihtkudedeks luuüdi, kopsud, süda ja põrn. Vakuuliseerumise ulatus ja vahtmakrofaagide esinemine oli rottidel märgatavam kui koertel ning need toimed ilmnesisid mõlemal loomaliigil sellise süsteemse ekspositsiooni korral (AUC alusel), mis oli väiksem kui inimestel 600 mg adagrasiiibiga kaks korda ööpäevas saavutatav. Rottidel ja koertel tehtud 13-nädalases uuringus ei täheldatud rottidel kõrvaltoimeid annuse 150 mg/kg ööpäevas korral

(võrdväärne annus inimesel 1450 mg ööpäevas) ja koertel annuse 15 mg/kg korral (võrdväärne annus inimesel 600 mg ööpäevas).

### Genotoksilisus/kartsinogeensus

Adagrasii ei olnud mutageenne ega genotoksiline paljudes *in vitro* ja *in vivo* analüüsid. Adagrasiiiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid tehtud.

### Reproduktsoonitoksilisus

Adagrasiiiga ei ole spetsiifilisi loomade fertiilsusuuringuid tehtud. Rottide ja koertega tehtud toksikoloogia ülduuringutes tuvastati emasloomade suguelundites fosfolipidoosile viitav vakuolatsioon, mis oli pärast manustamise lõpetamist pöörduv ja mida ei peetud kahjulikuks.

Adagrasii manustamine tiinetele rottidele annustes kuni 270 mg/kg ööpäevas (võrdväärne annus inimestel 2600 mg ööpäevas) oli organogeneesi perioodil emasloomadele toksiline, samas kui 90 mg/kg ööpäevas (võrdväärne annus inimestel 870 mg ööpäevas) ei avaldanud kahjulikku toimet ei emasloomale ega ka loote arengule. Küülikutel ei avaldanud 30 mg/kg ööpäevas (võrdväärne annus inimestel 580 mg ööpäevas) kahjulikku toimet emasloomadele ega loodetele. Suuremates annustes avaldas adagrasii küülikutel toksilist toimet emasloomadele ja põhjustas embrüofetaalset letaalsust. Nii rottide kui ka küülikutega tehtud uuringutes olid täheldatava kahjuliku toimeta annusega seotud ekspositsioonid väiksemad (vähem kui 1 korda) kui inimestel kliinilise annusega (600 mg kaks korda ööpäevas) saavutatav.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)

Mannitool (E 421)

Krospovidoon

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551)

Magneesiumstearaat (taimne)

#### Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E 171)

Polüdekstroos (E 1200)

Talk (E 553b)

Maltodekstriin

Keskmise ahelaga triglütseriidid (taimsed)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ühes karbis on üks valge läbipaistmatu HDPE-pudel, millel on valge lastekindel polüpropüleenkork ja alumiiniumfooliumist kuumuskindel kate. Ühes HDPE-pudelis on kaks 1 g silikageeli kuivatusaine pakikest.

Pakendi suurused: pudelid 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletiga.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9 ja vastavalt sellele peab müügiloa hoidja esitama perioodilised ohutusaruandeid iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

## **E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:



<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
<p>Adagrasibi efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks kinnitamiseks <i>KRAS G12C</i> mutatsiooniga NSCLC-ga patsientide ravis peab müügiloa hoidja esitama kliinilise uuringu aruande III faasi kliinilise uuringu <i>KRYSTAL-12</i> kohta, kus võrreldakse adagrasibi ja dotsetakseeli eelnevalt muud ravi saanud <i>KRAS G12C</i> mutatsiooniga NSCLC-ga patsientidel.</p> <p>Kliinilise uuringu aruande esitamise kuupäev:</p>	<p>III kvartal 2024</p>

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP JA PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

KRAZATI 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
adagrasiiib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg adagrasiiibi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti  
180 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1744/001 120 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/23/1744/002 180 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

KRAZATI 200 mg [ainult välispakend]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [ainult välispakend]

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN[ainult välispakend]

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### KRAZATI 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid adagrasiiib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on KRAZATI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne KRAZATI võtmist
3. Kuidas KRAZATI't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KRAZATI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on KRAZATI ja milleks seda kasutatakse**

KRAZATI sisaldab toimeainet adagrasiiibi ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kasvajavastasteks aineteks ehk vähiravimiteks.

KRAZATI't kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel, kui see on kaugelarenenud või levinud teistesse kehaosadesse.

KRAZATI't kasutatakse juhul, kui varasemad ravimeetodid ei olnud vähi kasvu pidurdamisel tõhusad ja kui vähirakkudes on mutatsioone (muutusi), mis võimaldavad neil toota ebanormaalset valku nimetusega KRAS G12C. Teie arst kontrollib kõigepealt teie vähirakke selle muutuse osas veendumaks, et KRAZATI sobib teile.

#### **Kuidas KRAZATI toimib**

Ebanormaalne valk KRAS G12C paneb vähirakud pidurdamatult vohama. KRAZATI toimeaine adagrasiiib kinnitub selle ebanormaalse valgu külge ja peatab selle toime, mis omakorda võib aeglustada või peatada vähi kasvu.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas see ravim toimib või miks see teile välja kirjutati, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **2. Mida on vaja teada enne KRAZATI võtmist**

##### **KRAZATI't ei tohi võtta**

- kui olete adagrasiiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, kuna need võivad põhjustada tõsiseid ja/või eluohtlikke kõrvaltoimeid:

- alfososiin (kasutatakse eesnäärme healoomulise hüperplaasia raviks);
- amiodaroon (kasutatakse südameprobleemide raviks);
- tsisapriid (kasutatakse öiste kõrvetiste sümptomite ja muude seedetrakti häirete raviks);
- pimosiid, kvetiapiin (antipsühhootilised ravimid);
- kinidiin (kasutatakse malaaria ja südameprobleemide raviks);
- ergotamiin, dihidroergotamiin (kasutatakse migreeni raviks);
- lovastatiin, simvastatiin (kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- sildenafil (kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks);
- triasolaam (kasutatakse unetuse raviks);
- siroliimus, takroliimus (kasutatakse siirdatud elundite äratõukereaktsiooni vältimiseks);
- tikagreloor (kasutatakse südameinfarkti ja insuldi ennetamiseks).

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne KRAZATI võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

KRAZATI võib kahjustada teie maksa. Teie arst võib teha analüüse enne ravi alustamist KRAZATI'ga, üks kord kuus esimese 3 ravikuu jooksul ja vastavalt vajadusele. Olenevalt analüüsitulemustest võib arst teie KRAZATI annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada või jäädavalt lõpetada.

**Enne** KRAZATI võtmist pidage nõu oma arstiga,

- kui teil on probleeme südame või vereringega,
- kui teie südame elektrilises aktiivsuses on või on kunagi olnud häireid, mis mõjutavad selle rütmi või
- kui te võtate mis tahes südameravimeid, millega kaasneb südame rütmihäirete tekkerisk, vt lõik „**Muud ravimid ja KRAZATI**“.

Teie arst otsustab, kas see ravim sobib teile ja võib jälgida teie südant elektrokardiogrammiga (EKG – uuring (nn südamefilm), millega hinnatakse südame elektrilist aktiivsust) ja vajaduse korral teie KRAZATI annust kohandada.

Ravi **ajal** KRAZATI'ga pidage nõu oma arstiga,

- kui teil tekivad probleemid, nagu kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Arst võib otsustada KRAZATI annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada või jäädavalt lõpetada;
- kui teil tekib pearinglus või südameprobleemid, nagu kiire või ebaregulaarne südametöö.

## Lapsed ja noorukid

Lastel ega noorukitel ei ole KRAZATI't uuritud. Alla 18-aastastel isikutel ei ole KRAZATI kasutamine soovitatav.

## Muud ravimid ja KRAZATI

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid toidulisandeid. Seda seetõttu, et KRAZATI võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teised ravimid võivad mõjutada KRAZATI toimet.

Vt lõik „**Ärge võtke KRAZATI't**“, kui te võtate ravimeid, millel võib tekkida koostoimeid KRAZATI'ga.

Teatud ravimid ja taimsed toidulisandid võivad vähendada KRAZATI toimet, vähendades KRAZATI sisaldust veres. Need ravimid on muu hulgas järgmised:

- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja muude nakkuste raviks);
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks);



- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*; saadaval kas ravimi või taimse toidulisandina ja seda kasutatakse depressiooni raviks).

Teatud ravimid võivad suurendada KRAZATI kõrvaltoimete tekkeriski, suurendades KRAZATI sisaldust veres. Need ravimid on muu hulgas järgmised:

- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool või vorikonasool (kasutatakse seennakkuste raviks);
- klaritromütsiin, telitromütsiin või troleandomütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks);
- ritonaviir (kasutatakse koos muude ravimitega HIV-infektsiooni raviks).

KRAZATI võib suurendada teatud ravimite kõrvaltoimete tekkeriski, suurendades nende ravimite sisaldust veres. Need ravimid on muu hulgas järgmised:

- varfariin (kasutatakse verehüüvete (trombide) tekke ennetamiseks). Teie arstil võib tekkida vajadus kontrollida teie vere hüübimiseks kuluvat aega (protrombiini aeg / INR-analüüs).

Mõned ravimid võivad põhjustada muutusi teie südame elektrijuhtivuses, eriti kui neid võetakse koos KRAZATI'ga. Need ravimid on muu hulgas järgmised:

- mõned südame rütmihäirete ravimid (nt amiodaroon, disopüramiid, dofetiliid, dronedaroon, flekainiid, hüdrokinidiin, ibutiliid, nifekalant, prokainamiid, kinidiin, sotalool);
- mõned ravimid bakteriaalsete või seennakkuste raviks (nt asitromütsiin, tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, levofloksatsiin, moksifloksatsiin, roksitromütsiin, flukonasool) või malaaria raviks (nt klorokviin, halofantriin, hüdroksüklorokviin);
- mõned ravimid, mida kasutatakse seedetrakti häirete raviks (nt kloorpromasiin, domperidoon, droperidool ja ondansetroon iivelduse raviks, loperamiid kõhulahtisuse korral);
- mõned ravimid, mida kasutatakse skisofreenia ja meeoleuhäirete raviks (nt kloorprotikseen, tsitalopraam, estsitalopraam, haloperidool, sulpiriid);
- muud ravimid (nt anagreliid ja tsilostasool verehüüvete (trombide) ennetamiseks; bepridiil kõrge vererõhu raviks; donepesiil Alzheimeri tõve raviks; metadoon valu ja opioidisõltuvuse korral; pimosiid Tourette'i tõvega seotud tõmbuluste ohjeldamiseks; terfenadiin allergilise nohu raviks; terodiliin kusepidamatuse raviks).

Kui te võtate neid või muid ravimeid, pidage nõu oma arstiga.

### **KRAZATI koos toidu ja joogiga**

Kui joote KRAZATI võtma hakkamisel suurtes kogustes teatud tootjate greibimahla, võib kõrvaltoimete tekke tõenäosus suurenedada, kuna greibimahl võib suurendada KRAZATI sisaldust teie veres.

### **Rasedus**

Kui te olete rase või imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, **ärge** võtke KRAZATI't, välja arvatud juhul, kui teie arst on seda soovitanud. KRAZATI toime rasedatele ei ole teada.

### **Rasestumisvastased vahendid**

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal KRAZATI'ga ja vähemalt 5 päeva jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama raseduse vältimiseks tõhusat rasestumisvastast vahendit. Teile sobivaima rasestumisvastase vahendi osas pidage nõu oma arstiga.

### **Imetamine**

**Ärge** imetage last KRAZATI'ga ravi ajal. Ei ole teada, kas ravim kandub rinnapiimaga üle lapsele.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Adagrasiib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete pearinglust, pöörlemistunnet või väsimust, ärge juhtige autot, käsitsege masinaid ega osalege muudes tegevustes, kus peapööritus/väsimus võib teid või teisi ohustada.

### **3. Kuidas KRAZATI't võtta**

Seda ravimit määrab teile vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Kui palju ravimit võtta**

Soovitav annus on kolm **200 mg tabletti (kokku 600 mg) kaks korda ööpäevas.**

Ärge muutke annust, välja arvatud juhul, kui arst või apteeker teile seda ütleb.

Teie arst võib annust vähendada või ravi katkestada, olenevalt sellest, kui hästi te seda talute.

#### **Kuidas ravimit võtta**

Võtke ravimit iga päev samadel kellaaegadel.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Neelake tabletid veega tervelt alla.

Kui te ei saa tablette tervelt alla neelata, toimige järgmiselt.

- Pange KRAZATI annus (ilma tablette purustamata) klaasi, mis on pooleni täidetud toatemperatuuril gaasita joogiveega (vähemalt 120 ml). Ärge kasutage muid vedelikke, sh happelisi jooke (nt puuviljamahlad).
- Segage ettevaatlikult, kuni saate väikeste tabletitükkidega täidetud valge segu. Ärge närige tükke.
- Jooge segu kohe ära.
- Loputage klaasi veel poole klaasi veega ja jooge see kohe ära veendumaks, et olete KRAZATI kogu annuse sisse võtnud.

#### **Kui te võtate KRAZATI't rohkem, kui ette nähtud**

Kui võtate soovitatust rohkem tablette, pöörduge kohe arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

#### **Kui te oksendate pärast KRAZATI võtmist**

Kui te oksendate pärast annuse võtmist, ärge täiendavat annust võtke. Võtke järgmine annus järgmisel plaanilisel kellaajal.

#### **Kui te unustate KRAZATI't võtta**

Kui teil jääb annus vahele, võtke see niipea kui võimalik. Kui plaanilise manustamise ajast on möödunud rohkem kui 4 tundi, tuleb see annus vahele jätta ja jätkata järgmise plaanilise annusega. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate KRAZATI võtmise**

Ärge lõpetage ravimi võtmist. Kõigepealt pidage nõu oma arstiga. Seda ravimit tuleb kindlasti võtta iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **KRAZATI väga sagedad (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st) ja tõsised võimalikud kõrvaltoimed on järgmised.**

- QT-intervalli pikenemine – häire südame elektrijuhtivuses, mis võib põhjustada eluohtlikku rütmihäiret.

**Teatage kohe oma arstile**, kui teil tekivad:

- valu rindkeres,
- õhupuudus/hingeldus,
- kiire südame töö või südamepekslemine.

Arst võib jälgida teie südame tööd EKG-ga (elektrokardiogramm) ja otsustada, kas vähendada KRAZATI annust või ravi ajutiselt katkestada / jäädavalt lõpetada (vt lõik 2).

- Teatud maksaensüümide (ALAT, ASAT) ja bilirubiini (maksas leiduv aine, mis võib põhjustada naha ja silmade kollasust) sisalduse suurenemine viitab maksaprobleemidele. Teie arst peab tegema vereanalüüsi teie maksa töö kontrollimiseks ja võib otsustada KRAZATI annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada või jäädavalt lõpetada (vt lõik 2).

Muud KRAZATI võimalikud kõrvaltoimed on muu hulgas järgmised.

#### **Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)**

- vere punaliblede vähesus (aneemia), mis võib põhjustada väsimust ja naha kahvatust;
- lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) vähesus (lümfotsütopeenia);
- väike naatriumisaldus veres, mis võib põhjustada peavalu, väsimust, krampe ja koomat;
- isukaotus;
- pearinglus, pöörlemistunne;
- neeruprobleemide süvenemise nähud (kreatiniinisalduse suurenemine);
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis näitavad lipaasi ja/või amülaasi suurt sisaldust teie vereringes;
- väsimus, nõrkus;
- vedelikupeetusest tingitud turse, eriti pahklude ja jalgade turse.

#### **Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)**

- põletik kopsudes, mis põhjustab hingeldust ja köha (pneumoniit).

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas KRAZATI't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida KRAZATI sisaldab**

- Toimeaine on adagrasiiib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg adagrasiiibi.
- Teised koostisosad on järgmised.

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E 460), mannitool (E 421), krospovidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551), magneesiumstearaat (taimne).

#### Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), polüdekstroos (E 1200), talk (E 553b), maltodekstriin, keskmise ahelaga triglütseriidid (taimseid).

### **Kuidas KRAZATI välja näeb ja pakendi sisu**

KRAZATI õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on stiliseeritud „M“ ja teisel küljel „200“.

Ravim on saadaval valgetes läbipaistmatutes plastpudelites, millel on valge lastekindel kork ja kuumuskindel kate. Ühes pudelis on kaks silikageeli kuivatusaine pakikest, mida tuleb hoida pudelis, et kaitsta tablette niiskuse eest. Neid ei tohi alla neelata.

Pakendi suurused: pudelid 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletiga.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

### **Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Raviamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Raviameti kodulehel.

**IV LISA**

**EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA  
ANDMISE KOHTA**

## **Euroopa Raviameti järelused**

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.