

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KRAZATI 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg adagrasibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti (noin 8 x 16 mm), jonka toisella puolella on tyylitelty ”M” ja toisella puolella merkintä ”200”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

KRAZATI on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaiden *KRAS* G12C -mutatoituneen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoitoon, kun sairaus on edennyt vähintään yhden aiemman systeemisen lääkehoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

KRAZATI-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä.

KRAS G12C -mutaation olemassaolo on varmistettava validoidulla testillä ennen KRAZATI-hoidon aloittamista.

Annostus

Suosittelun KRAZATI-annos on 600 mg (kolme 200 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Hoidon kesto

KRAZATI-hoitoa suositellaan jatkettavaksi sairauden etenemiseen tai ei-hyväksyttävissä olevien haittavaikutusten ilmenemiseen saakka.

Viivästyneet tai väliin jääneet annokset

Potilasta on kehoitettava ottamaan annos tavalliseen tapaan, jos aikataulun mukaisesta lääkkeen ottamisajasta on kulunut alle 4 tuntia. Jos aikataulun mukaisesta lääkkeen ottamisajasta on kulunut yli 4 tuntia, annos on jätettävä väliin ja otetaan sitten seuraava aikataulun mukainen annos. Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, potilasta on neuvottava olemaan ottamatta toista annosta. Seuraava annos otetaan lääkemääräyksen mukaisesti.

Annosmuutokset hoidon aikana

Suosittelun annostason lasku haittavaikutusten hallitsemiseksi on esitelty taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositeltu annostason pienentäminen haittavaikutusten yhteydessä

Annostason pienentäminen	Pienennetty annos
Ensimmäinen annoksen pienentäminen	Kaksi 200 mg:n tablettia (400 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa
Toinen annoksen pienentäminen	Kolme 200 mg:n tablettia (600 mg) kerran vuorokaudessa

Suosittelut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä ovat taulukossa 2. Vaikeat (esim. vaikeusasteen 3) tai sietämättömät haittavaikutukset edellyttävät KRAZATI-hoidon keskeyttämistä, kunnes paraneminen on riittävää annostuksen jatkamiseksi.

Taulukko 2: Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Hoidon muuttaminen
Pahoinvointi tai oksentelu asianmukaisesta tukihoidosta (kuten pahoinvointilääkitys) huolimatta	Vaikeusaste 3 tai 4	Keskeytä KRAZATI-hoito, kunnes haittavaikutus on korjautunut vaikeusasteelle ≤ 1 tai lähtötasolle. Jatka KRAZATI-hoitoa seuraavalla alemmalla annostasolla.
Ripuli asianmukaisesta tukihoidosta (kuten ripulilääkitys) huolimatta	Vaikeusaste 3 tai 4	Keskeytä KRAZATI-hoito, kunnes haittavaikutus on korjautunut vaikeusasteelle ≤ 1 tai lähtötasolle. Jatka KRAZATI-hoitoa seuraavalla alemmalla annostasolla.
Maksatoksisuus	Vaikeusasteen 2 ASAT- tai ALAT-nousu (3–5 kertaa ULN)	Pienennä KRAZATI-annos seuraavalle alemmalle annostasolle.
	Vaikeusasteen 3 tai 4 ASAT- tai ALAT-nousu (> 5 kertaa ULN)	Keskeytä KRAZATI-hoito, kunnes haittavaikutus on korjautunut vaikeusasteelle ≤ 1 tai lähtötasolle. Jatka KRAZATI-hoitoa seuraavalla alemmalla annostasolla.
	ASAT tai ALAT > 3 \times ULN ja kokonaisbilirubiini > 2 \times ULN, eikä muita syitä voida osoittaa	Lopeta KRAZATI-hoito pysyvästi.
QTc-ajan pidentyminen	Vaikeusaste 3 (QTc \geq 501 ms tai > 60 ms:n muutos lähtötasosta)	Keskeytä KRAZATI-hoito, kunnes haittavaikutus on korjautunut vaikeusasteelle ≤ 1 tai lähtötasolle. Jatka KRAZATI-hoitoa seuraavalla alemmalla annostasolla.
	Vaikeusaste 4 (kammioperäiset rytmihäiriöt)	Lopeta KRAZATI-hoito pysyvästi.
Muut haittavaikutukset	Vaikeusaste 3 tai 4	Keskeytä KRAZATI-hoito, kunnes haittavaikutus on korjautunut vaikeusasteelle ≤ 1 tai lähtötasolle. Jatka KRAZATI-hoitoa seuraavalla alemmalla annostasolla.

ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN = viitearvojen yläraja
^a Vaikeusasteet on määritetty NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteeristön version 5.0 mukaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisesti merkityksellistä eroa ei havaittu yli ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä. Turvallisuudesta ja tehosta 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoja. Annoksen muuttamista ei suositella (ks. Erityisryhmät kohdasta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Adagrasibin farmakokinetiikassa ei odoteta olevan kliinisesti merkitseviä eroja potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A–C). Potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole erityistä suositusta annoksen muuttamisesta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole erityistä suositusta annoksen muuttamisesta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Adagrasibin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

KRAZATI otetaan suun kautta. Tabletit voi ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Tablettien ottaminen aterian yhteydessä saattaa parantaa siedettävyyttä.

Antaminen potilaille, joilla on vaikeuksia niellä kiinteää ruokaa

Tabletit voidaan liuottaa 120 ml:aan hiilihapotonta huoneenlämpöistä vettä. Tabletteja ei saa murskata. Muita nesteitä ei saa käyttää. Nestettä sekoitetaan, kunnes tabletit ovat liunneet, ja seos juodaan välittömästi. Seos voi olla väriltään valkoista. Siinä voi olla pieniä tabletin palasia, joita ei saa pureskella. Astia on huuhdeltava vielä 120 ml:lla vettä, joka nautitaan välittömästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kapean terapeuttisen indeksin omaavien CYP3A:n substraattien samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maha-suolikanavan häiritsevät vaikutukset

Maha-suolikanavan häiritsevät vaikutuksia, kuten ripulia, pahoinvointia ja oksentelua, voi esiintyä adagrasibin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava ja hoidettava tukitoimin, kuten ripuli- tai pahoinvointilääkitys tai nestehoito, tarpeen mukaan. Häiritsevän vaikutuksen vaikeusasteen mukaan KRAZATI-annosta joko pienennetään tai hoito tilapäisesti keskeytetään, kunnes häiritsevä vaikutus on korjautunut vaikeusasteelle ≤ 1 tai lähtötasolle, ja sitten hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus

Adagrasibia saaneilla potilailla on esiintynyt transaminaasiarvojen suurenemista (ks. kohta 4.8).

Maksan laboratoriotesteitä, mukaan lukien ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi ja veren bilirubiini, on tarkkailtava ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain kolmen kuukauden ajan KRAZATI-hoidon aloittamisen jälkeen ja kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan transaminaasiarvon ja/tai alkalisen fosfataasin arvon todetaan suurentuneen, arvoja on seurattava tiheämmin. Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan adagrasibiannosta joko pienennetään tai hoito tilapäisesti keskeytetään, kunnes haittavaikutus on korjautunut vaikeusasteelle ≤ 1 tai lähtötasolle, ja sitten hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella tai lopetetaan pysyvästi. Kohdassa 4.2 on tarkat ohjeet KRAZATI-annoksen hallinnasta potilailla, joiden transaminaasiarvot ovat suurentuneet.

QT-ajan pidentyminen

Adagrasibia saaneilla potilailla voi esiintyä QTc-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.8). Lähtötason sydänsähkökäyrän (EKG) ottamista ennen hoidon aloittamista ja toistamista hoidon aikana suositellaan kaikille potilaille.

KRAZATI-valmisteen käyttöä on vältettävä mahdollisuuksien mukaan potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, samanaikainen QTc-ajan pidentyminen tai joilla on aiemmin esiintynyt kääntyvien kärkien takykardiaa. Sydänsähkökäyrän ja elektrolyyttien säännöllistä seuranta on harkittava potilaille, joilla on sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, elektrolyyttihäiriöitä tai jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan ja mahdollisen elektrolyyttihäiriön korjaamisen jälkeen KRAZATI-hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella tai hoito voidaan keskeyttää tilapäisesti ja jatkaa sitten pienemmällä annoksella, kun haittavaikutus on korjautunut vaikeusasteelle ≤ 1 tai lähtötasolle. Jos potilaalla esiintyy QTc-ajan pidentymistä ja hengenvaarallisen rytmihäiriön oireita, KRAZATI-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 4.8). Tunnetusti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n substraatit

Adagrasibi on voimakas CYP3A4:n estäjä. Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen anto, joiden puhdistuma on erittäin riippuvaista CYP3A:sta ja joiden suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia, on vasta-aiheista (esim. alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, ergotamiini, dihydroergotamiini, ketiapiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafili, sirolimuusi, midatsolaami, triatsolaami, tikagrelori ja takrolimuusi).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että adagrasibi metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4:n välityksellä. Se on reversiibeli CYP2B6:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n ja CYP3A4:n estäjä sekä aikariippuvainen CYP3A4:n estäjä. Adagrasibi on *in vitro* BCRP:n substraatti, ja se estää P-gp:tä, BCRP:tä, MATE-1/MATE-2K:ta, OATP1B1:tä ja OCT1:tä.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset adagrasibiin

Voimakkaat CYP3A:n induktorit

Rifampisiiniin (voimakas CYP3A4:n induktori) toistuva anto (600 mg kerran vuorokaudessa) samanaikaisesti adagrasibin 600 mg:n kerta-annoksen kanssa pienensi adagrasibin C_{max} -arvoa 88 % ja AUC-arvoa 95 % terveillä tutkittavilla. Voimakkaiden CYP3A:n induktoreiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Voimakkaat CYP3A:n estäjät

Adagrasibin C_{max} suureni 2,4-kertaiseksi ja AUC-arvo 4-kertaiseksi, kun adagrasibia annettiin 200 mg:n kerta-annos (0,33 kertaa hyväksytty suositeltu annos) samanaikaisesti itrakonatsolin (voimakas CYP3A:n estäjä) kanssa. Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Adagrasibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Sytokromi P450 (CYP) -entsyymien substraatit

CYP3A4:n substraatit: Suun kautta annettavan midatsolaamin (herkkä CYP3A4:n substraatti) anto samanaikaisesti adagrasibin toistuvan annon (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) kanssa suurensi midatsolaamin AUC-arvon noin 21-kertaiseksi terveillä tutkittavilla. Adagrasibin toistuvan annon 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ennakoidaan suurentavan suun kautta annettavan midatsolaamin AUC-arvon 31-kertaiseksi. Adagrasibin samanaikaista käyttöä herkkien CYP3A4:n substraattien kanssa on vältettävä, ellei toisin suositella näiden substraattien valmisteyhteenvedossa.

CYP2C9:n substraatit: Adagrasibi estää CYP2C9:tta *in vitro*. Adagrasibin samanaikaista käyttöä herkkien CYP2C9:n substraattien kanssa on vältettävä, ellei näiden substraattien valmisteyhteenvedossa toisin suositella, koska pitoisuuksien vähäisetkin muutokset saattavat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

CYP2D6:n substraatit: Dekstrometorfaanin (herkkä CYP2D6:n substraatti) anto samanaikaisesti adagrasibin toistuvan annon (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) kanssa suurensi deksametorfaanin AUC-arvon 1,8-kertaiseksi terveillä tutkittavilla. Adagrasibin annon 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ennakoidaan suurentavan deksametorfaanin AUC-arvon 2,4-kertaiseksi. Adagrasibin samanaikaista käyttöä herkkien CYP2D6:n substraattien kanssa on vältettävä, ellei näiden substraattien valmisteyhteenvedossa toisin suositella, koska pitoisuuksien vähäisetkin muutokset saattavat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Kuljettajaproteiinit

P-glykoproteiinin (P-gp) substraatit

Adagrasibin 600 mg:n kerta-annoksen anto suurensi digoksiinin (P-gp:n substraatti) C_{max} -arvon 1,1-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,4-kertaiseksi terveillä tutkittavilla. Adagrasibin samanaikaista käyttöä P-gp:n substraattien kanssa on vältettävä, ellei näiden substraattien valmisteyhteenvedossa toisin suositella, koska pitoisuuksien vähäisetkin muutokset saattavat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) tai orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1B1 (OATP1B1) substraatit

Rosuvastatiinin (BCRP/OATP1B1:n substraatti) farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja, kun sitä annettiin samanaikaisesti adagrasibin kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka pidentävät QTc-aikaa

Ei tiedetä, millainen vaikutus on adagrasibin samanaikaisella annolla sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Tunnetusti QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden käyttöä on vältettävä. Jos tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei voida välttää, EKG:tä on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Adagrasibin käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Adagrasibia saavien naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 5 päivää viimeisen adagrasibiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja adagrasibin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Adagrasibin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei ole tietoja adagrasibin tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon eikä adagrasibin vaikutuksista rintaruokittuun lapseen tai maidontuotantoon. Rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Adagrasibia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Adagrasibin mahdollista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Adagrasibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta (kiertohuimaus ja väsymys mukaan lukien) voi esiintyä adagrasibin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Potilaille on kerrottava, että huimausta saattaa esiintyä ja että tällöin heidän ei pidä ajaa, käyttää koneita tai osallistua muihin toimintoihin, jotka voivat asettaa heidät itsensä tai muut henkilöt vaaraan.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ripuli (71,5 %), pahoinvointi (68,1 %), oksentelu (57,7 %), väsymys (57,3 %), anemia (33,5 %), veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (31,5 %), ruokahalun heikentyminen (30,0 %), perifeerinen turvotus (30,0 %), ASAT-arvon suureneminen (28,5 %), ALAT-arvon suureneminen (27,7 %), huimaus (21,5 %), hyponatremia (21,2 %) ja veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen (20,0 %).

Yleisimmät vaikeat haittavaikutukset (NCI CTCAE -kriteerien mukainen vaikeusaste ≥ 3) ovat anemia (11,2 %), väsymys (8,8 %), hyponatremia (6,2 %), lipaasipitoisuuden suureneminen (5,8 %), lymfosyyttien määrän väheneminen (5,0 %), QT-ajan pidentyminen EKG:ssä (5,0 %), ALAT-arvon suureneminen (5,0 %) ja ASAT-arvon suureneminen (5,0 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (2,7 %), hyponatremia (2,7 %) ja pahoinvointi (2,3 %).

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia ovat keuhkotulehdus (< 1 %), pahoinvointi (< 1 %), väsymys (< 1 %), ALAT-arvon suureneminen (< 1 %) ja ASAT-arvon suureneminen (< 1 %).

Yleisimmät annoksen pienentämiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset ovat pahoinvointi (20,4 %), väsymys (14,6 %), ripuli (14,2 %), oksentelu (13,5 %), ALAT-arvon suureneminen (11,2 %), ASAT-arvon suureneminen (9,2 %), veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (6,2 %), QT-ajan pidentyminen EKG:ssä (5,8 %) ja anemia (5,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan, suositeltujen termien ja esiintyvyyden mukaan.

Haittavaikutusten esiintyvyydsarviot perustuvat kliinisten tutkimusten yhdistettyihin tietoihin 260 potilaasta, jotka saivat adagrasibia 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut *KRAS* G12C -mutatoitunut ei-pienisolainen keuhkosyöpä (n = 188), kolorektaalisyöpä (n = 46) tai muita kiinteitä kasvaimia (n = 26). Hoidon mediaanikesto oli 7,3 kuukautta. Ks. kohdasta 5.1 tiedot kliinisessä päätutkimuksessa olleiden tutkittavien ominaisuuksista.

Kliinisistä tutkimuksista johdetut haittavaikutusten esiintyvyydet esitetään mistä syystä tahansa ilmaantuneiden haittatapahtumien esiintyvyyksinä; osalla tietyn haittavaikutuksen tapahtumista saattaa olla muita aiheuttajia, kuten hoidettava sairaus, muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet tai muut hoitoon liittymättömät syyt.

Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Adagrasibia saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

Kaikki tutkittavat, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa adagrasibia 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 260			
Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus	Esiintyvyydsluokka	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusaste ≥ 3 %
Veri ja imukudos			
Anemia	Hyvin yleinen	33,5	11,2
Lymfosyyttien määrän väheneminen ¹	Hyvin yleinen	10,8	5,0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyponatemia	Hyvin yleinen	21,2	6,2
Ruokahalun väheneminen	Hyvin yleinen	30,0	2,3
Hermosto			
Huimaus ²	Hyvin yleinen	21,5	1,5
Sydän			
QT-ajan pidentyminen EKG:ssä	Hyvin yleinen	17,3	5,0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Keuhkotulehdus	Yleinen	5,4	1,9
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	71,5	4,6
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	68,1	4,2
Oksentelu	Hyvin yleinen	57,7	1,9
Lipaasipitoisuuden suureneminen	Hyvin yleinen	13,1	5,8
Amylaasipitoisuuden suureneminen	Hyvin yleinen	11,9	< 1
Maksa ja sappi			
Maksatoksisuus ³	Hyvin yleinen	39,2	7,7
Munuaiset ja virtsatiet			
Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Hyvin yleinen	31,5	< 1
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Väsytys ⁴	Hyvin yleinen	57,3	8,8
Perifeerinen turvotus	Hyvin yleinen	30,0	< 1

¹ Sisältää lymfosyyttien määrän vähenemisen ja lymfositopenian

² Sisältää heitehuimauksen ja kiertohuimauksen

³ Sisältää ASAT-arvon suurenemisen, ALAT-arvon suurenemisen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suurenemisen, veren bilirubiinipitoisuuden suurenemisen, gammaglutamyyli-transferraasiarvon suurenemisen, maksaentsyymien lisääntymisen, maksan toimintakokeiden arvojen suurenemisen ja sekamuotoisen maksavaurion

⁴ Sisältää väsymyksen ja voimattomuuden

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Maha-suolikanavan haittavaikutukset

90 %:lla adagrasibia saaneista potilaista ilmeni maha-suolikanavan haittavaikutuksia, joita olivat ripuli (71,5 %; 4,6 %:lla vaikeusaste ≥ 3), pahoinvointi (68,1 %; 4,2 %:lla vaikeusaste ≥ 3) ja oksentelu (57,7 %; 1,9 %:lla vaikeusaste ≥ 3). Nämä tapahtumat saattavat aiheuttaa mahdollisia seurauksia, kuten elimistön kuivumista, hyponatremiaa, veren kreatiniinipitoisuuden suurenemista ja akuutin munuaisvaurion.

Hoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin ripulin takia 14,2 %:lla potilaista, pahoinvoinnin takia 20,4 %:lla potilaista ja oksentelun takia 13,5 %:lla potilaista. Hoito lopetettiin pahoinvoinnin takia 0,4 %:lla potilaista. Hoidon lopettamisista ripulin tai oksentelun takia ei raportoitu.

Maksatoksisuus

Maksatoksisuuteen liittyviä vaikutuksia raportoitiin 39,2 %:lla (kaikki vaikeusasteet) ja 7,7 %:lla (vaikeusaste ≥ 3) adagrasibia saaneista potilaista. ALAT-arvojen suurenemista ilmeni 27,7 %:lla potilaista ja ASAT-arvojen suurenemista 28,5 %:lla potilaista. Vaikeusasteen ≥ 3 ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista ilmeni 5,0 %:lla potilaista. Maksavaurio raportoitiin < 1 %:lla potilaista. Mediaaniaika haittavaikutusten ilmaantumiseen oli 22 vuorokautta ALAT-arvon suurenemisen (mediaanikesto 17 vuorokautta) ja ASAT-arvon suurenemisen (mediaanikesto 15 vuorokautta) osalta, 39,5 vuorokautta veren bilirubiinipitoisuuden suurenemisen (mediaanikesto 7,5 vuorokautta) osalta ja 25,5 vuorokautta veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suurenemisen (mediaanikesto 22 vuorokautta) osalta.

ALAT-arvon suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen ja/tai annoksen pienentämiseen 11,2 %:lla potilaista, ja ASAT-arvon suureneminen johti hoidon keskeyttämiseen ja/tai annoksen pienentämiseen 9,2 %:lla potilaista. Hoito lopetettiin ASAT- tai ALAT-arvon suurenemisen takia 0,4 %:lla potilaista.

QT-ajan pidentyminen

Yli 500 ms:n korjattu QT-ajan pidentyminen (QTcF) ilmeni 6,6 %:lla 257 potilaasta sekä lähtötilanteen että tutkimuksen aikaisissa EKG-tutkimuksissa. QTcF-ajan pidentyminen lähtötasosta > 60 ms:lla ilmeni 13,2 %:lla potilaista. Mediaaniaika QT-ajan pidentymisen raportointiin ensimmäisen kerran vakavaksi haittatapahtumaksi (CTCAE-kriteerien mukainen vaikeusaste ≥ 3) oli 8 vuorokautta ja mediaanikesto 6 vuorokautta.

Hoito keskeytettiin ja/tai annosta pienennettiin QT-ajan pidentymisen takia 5,8 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). QT-ajan pidentyminen ei johtanut hoidon lopettamiseen.

Anemia

Minkä tahansa asteen anemiaa raportoitiin 33,5 %:lla potilaista, ja 11,2 %:lla potilaista ilmeni ≥ 3 asteen tapahtumia. Mediaaniaika ilmaantumiseen ensimmäisestä annoksesta oli 22 vuorokautta, ja mediaanikesto oli 31 vuorokautta. Anemia johti annoksen pienentämiseen ja/tai hoidon keskeyttämiseen 5,0 %:lla potilaista. Hoidon lopettamisesta anemia takia ei raportoitu.

Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Veren kreatiniinipitoisuuden suurenemista (mikä tahansa vaikeusaste) raportoitiin 31,5 %:lla potilaista; vaikeusasteen ≥ 3 tapahtumia raportoitiin < 1 %:lla potilaista. Mediaaniaika tapahtuman ilmaantumiseen ensimmäisestä annoksesta laskettuna oli 10,5 vuorokautta ja mediaanikesto 23,0 vuorokautta. Useimmat tapaukset olivat laboratoriolöydöksiä, jotka vaativat interventiota. Ei edelleenkään tiedetä, heijastavatko nämä arvojen suurenemiset glomerulusten suodatusnopeuden pienenemistä. Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen on myös saattanut johtua maha-suolikanavan nestehukasta, johon saattaa myös liittyä elimistön kuivumista ja/tai hyponatremiaa.

Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen johti annoksen pienentämiseen tai hoidon keskeyttämiseen 6,2 %:lla potilaista. Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen ei johtanut hoidon lopettamiseen.

Hyponatremia

Hyponatremiaa raportoitiin 21,2 %:lla (kaikki vaikeusasteet) ja 6,2 %:lla (vaikeusaste ≥ 3) adagrasibia saaneista potilaista. Hyponatremia johti annoksen pienentämiseen tai hoidon keskeyttämiseen 3,1 %:lla potilaista. Mediaaniaika tapahtuman ilmaantumiseen ensimmäisestä annoksesta laskettuna oli 24 vuorokautta ja mediaanikesto 15 vuorokautta. Hyponatremia ei johtanut hoidon lopettamiseen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Adagrasibia on tutkittu 117 potilaalla, jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita. Kun heitä verrattiin < 65 -vuotiaisiin, turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja, paitsi väsymys (62,4 % vs. 51,7 %), ruokahalun heikentyminen (37,6 % vs. 23,8 %) ja heitehuimaus (27,4 % vs. 15,4 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustilanteessa hoito on keskeytettävä ja yleisiin tukitoimenpiteisiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan. Adagrasibin yliannostukseen ei ole spesifistä vastalääkettä tai hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX77

Vaikutusmekanismi

Adagrasibi on selektiivinen, irreversiibeli KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) G12C:n estäjä, joka sitoutuu kovalenttisesti KRAS G12C -proteiinin mutanttikysteiiniin ja lukitsee mutantin KRAS-proteiinin sen inaktiiviseen, GDP:hen sitoutuneeseen konformaatioon, mikä estää KRAS-riippuvaista alavirran signalointia. Adagrasibi estää kasvainsolun kasvua ja elinkykyisyyttä soluissa, joissa ilmenee KRAS G12C -mutaatioita, mikä johtaa kasvaimen regressioon KRAS G12C -positiivisissa ei-kliinisissä kasvainmalleissa ja vain hyvin vähäiseen kohteen ulkopuoliseen vaikutukseen.

Sydämen elektrofysiologia

Pitoisuuden ja QTcF-ajan suhteeseen perustuen QTcF-ajan keskimääräinen (90 %:n CI) muutos lähtötasosta (Δ QTcF) oli 17,93 ms (15,13–20,73 ms) geometrisella keskimääräisellä vakaan tilan huippupitoisuudella ($C_{max,ss}$), kun potilaat olivat saaneet adagrasibia 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Adagrasibin teho arvioitiin KRYSTAL-1-tutkimuksessa (tutkimus 849-001), joka oli yksihaarainen, avoin, usealla kohortilla ja useassa tutkimuskeskuksessa toteutettu laajennustutkimus. Potilaat, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut KRAS G12C -mutatoitunut ei-pienisoluihin keuhkosyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet platinapohjaista hoitoa ja immuunivasteen tarkastuspisteen estäjää, otettiin mukaan tutkimuksen keskeiseen tehokohorttiin, kohortti A:han. KRAS G12C -mutaation tunnistaminen tehtiin prospektiivisesti kasvainkudoksesta paikallisissa laboratorioissa käyttämällä seuraavan sukupolven sekvensointia (NGS), polymeerasiketjureaktiota (PCR) tai Sanger-

sekvensointia. Potilaat, joilla oli aktiivisia aivometastaaseja, syöpään liittyvä meningiitti, äskettäistä merkittävää veriyskää tai verenvuotoa tai aiempi hoito *KRAS G12C*:n estäjällä, suljettiin pois keskeisestä kohortista. Potilaat saivat adagrasibia monoterapiana suun kautta 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kunnes ilmeni ei-hyvaksyttävissä olevia haittavaikutuksia tai sairaus eteni.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma kohortti A:ssa oli objektiivinen hoitovaste (objective response rate, ORR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti ja toisena päätetapahtumana oli vasteen kesto (duration of response, DOR). Kummankin päätetapahtuman arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho.

Tutkimukseen otettiin kaikkiaan 116 potilasta. Adagrasibihoidon keston mediaani oli 5,7 kuukautta ja keskiarvo 7,0 kuukautta.

Mediaani-ikä oli 64,0 vuotta (vaihteluväli 25–89 vuotta); 56,0 % oli naisia; 83,6 % oli valkoihaisia; 7,8 % oli mustaihaisia; 4,3 % oli aasialaistaustaisia; 4,3 % oli muita. ECOG-toimintakykyluokitus (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) oli 0 (15,5 %) tai 1 (83,6 %). Kasvain oli histologialtaan adenokarsinooma 97,4 %:lla potilaista, ja 88,8 %:lla potilaista oli metastasoitunut tauti. Potilaat olivat saaneet aiemmin systeemisiä hoitoja, joiden mediaani oli kaksi (vaihteluväli 1–7); 43,1 % oli saanut yhden hoitolinjan, 34,5 % oli saanut kaksi hoitolinjaa, 10,3 % oli saanut kolme hoitolinjaa ja 12,1 % oli saanut neljä tai useampia hoitolinjoja; 98,3 % oli saanut aiemmin sekä platinapohjaista hoitoa että PD-1-/PD-L1-estäjähoitoa. Sairaus ilmeni 86,2 %:lla keuhkoissa, 58,6 %:lla imusolmukkeessa, 43,1 %:lla luussa, 29,3 %:lla aivoissa, 20,7 %:lla maksassa, 19,8 %:lla lisämunuaisissa ja 30,2 %:lla muualla.

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto on taulukossa 4.

Taulukko 4: KRYSTAL-1-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset potilailla, joilla oli pitkälle edennyt *KRAS G12C* -mutatoitunut ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa ja immuunivasteen tarkastuspisteen estäjää

Päätetapahtuma	Adagrasibi (n = 116)
Objektiivinen hoitovaste (95 %:n CI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Täydellinen vaste, %	0,9
Osittainen vaste, %	40,5
Vasteen kesto^{a,b}	
Objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden määrä	48
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	8,5 (6,2; 13,8)
Niiden potilaiden osuus, joilla vaste \geq 6 kuukautta, % ^c	58,3

CI = luottamusväli

^a Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioima

^b 15.10.2021 mennessä saatujen tietojen perusteella

^c Havaittu osuus niistä potilaista, joiden vaste kesti kauemmin kuin ennalta määritetty aika (landmark time)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset adagrasibin käytöstä kaikkien kiinteiden ja hematologisten maligniteettien hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Adagrasibin farmakokinetiikkaa on luonnehdittu terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla on *KRAS* G12C -mutaatio. Adagrasibin AUC- ja C_{max} -arvot suurenevät suhteessa annokseen annosalueella 400–600 mg. Kun potilaat saivat adagrasibia 600 mg kaksi kertaa päivässä, adagrasibin vakaa tila saavutettiin 8 vuorokauden kuluessa ja sen kertyminen oli noin 6-kertainen kerta-annoksen suhteen.

Imeytyminen

Adagrasibin absoluuttista oraalista hyötyosuutta ei tiedetä. Adagrasibin T_{max} -arvon mediaani on noin 6 tuntia.

Ruoan vaikutus

Adagrasibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja, kun sitä annettiin runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aterian jälkeen.

Jakautuminen

Adagrasibin näennäisen jakautumistilavuuden (V_z/F) geometrinen keskiarvo (CV %) terveillä tutkittavilla on 942 l (57 %). Adagrasibi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 99-prosenttisesti.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vakaan tilan arvioitu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 29 tuntia ja näennäinen oraalinen puhdistuma (CL/F) 25,8 l/h.

Metabolia

Adagrasibi metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4:n välityksellä ja estää sen omaa CYP3A4-metaboliaa.

Erittyminen

Kun radioaktiivisesti leimattua adagrasibia annettiin kerta-annos suun kautta, noin 75 % annoksesta erittyi ulosteisiin ja 4,5 % virtsaan.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella adagrasibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja iän (19–89 vuotta), sukupuolen, etnisen taustan (valkoihoinen, mustaihoinen ja aasialaistaustainen), painon (36–139 kg), ECOG-toimintakykyluokan (0, 1) tai kasvaintaakaan mukaan. Adagrasibin farmakokinetiikassa ei odoteta olevan kliinisesti merkitseviä eroja potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (CL_{cr} 15 – < 90 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavan mukaan arvioituna) tai joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A–C).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksisuus

Adagrasibin ei-kliinisissä toistuvan annoksen turvallisuustutkimuksissa rotilla esiintyi ennen aikaisia kuolemia annoksilla, jotka olivat ≥ 300 mg/kg/vrk (vastaa ihmisille tarkoitettua annosta 2 900 mg/vrk). Henkiin jääneillä rotilla ja koirilla ensisijainen löydös oli useiden elinten reversiibeli fosfolipidoosi. Rotilla kohdekudokset olivat keuhkot, henkitorvi, sydän, luustolihas, luuydin, perna, haima ja naaraiden sukupuolielimet. Koirilla kohdekudokset olivat luuydin, keuhkot, sydän ja perna.

Vakuolisaation laajuus ja vaahtomakrofagien esiintyminen oli huomattavampaa rotilla kuin koirilla. Näitä vaikutuksia ilmeni kummallakin lajilla systeemisillä altistuksilla (AUC-arvon mukaan), jotka olivat pienempiä kuin ihmisille annettu adagrasibiannos 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Haittavaikutukseton annostaso oli rotilla 150 mg/kg/vrk (vastaa ihmisille tarkoitettua annosta 1 450 mg/vrk) ja koirilla 15 mg/kg/vrk (vastaa ihmisille tarkoitettua annosta 600 mg/vrk) 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa.

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Adagrasibi ei ollut mutageeninen eikä genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimussarjoissa. Adagrasibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymistoksisuus

Adagrasibilla ei ole tehty erityisiä hedelmällisyystutkimuksia eläimillä. Rotilla ja koirilla tehdyissä yleisissä toksisuustutkimuksissa oli näyttöä fosfolipidoosiin viittaavasta vakuolisaatiosta naaraiden sukupuolielimissä. Tämä korjautui annostuksen lopettamisen jälkeen eikä sitä pidetty haitallisena.

Adagrasibin anto tiineille rotille organogeneesin aikana annoksilla, jotka olivat enintään 270 mg/kg/vrk (vastaa ihmisille tarkoitettua annosta 2 600 mg/vrk), johti emolle toksisiin vaikutuksiin. Annoksilla 90 mg/kg/vrk (vastaa ihmisille tarkoitettua annosta 870 mg/vrk) ei kuitenkaan ilmennyt haitallisia vaikutuksia emon tai sikiön kehitykseen. Kaniineilla ei havaittu emoon tai sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia annoksilla 30 mg/kg/vrk (vastaa ihmisille tarkoitettua annosta 580 mg/vrk). Suuremmat annokset aiheuttivat kaniineille emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja alkio-/sikiökuolleisuutta. Sekä rotilla että kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa haittavaikutuksettomiaan annostasoon yhdistetyt altistukset olivat pienempiä (alle 1-kertainen) kuin ihmisillä todettu haittavaikutukseton annostaso kliinisellä annoksella 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Mannitoli (E 421)

Krospovidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551)

Magnesiumstearaatti (kasvipiperäinen)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Polydeksstroosi (E 1200)

Talkki (E 553b)

Maltodekstriini

Keskipitkäketjuiset triglyseridit (kasvipiperäinen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi pakkaus sisältää yhden valkoisen läpinäkymättömän HDPE-purkin, jossa on valkoinen polypropeeniturvasuljin ja joka on suljettu kuumasautautuvalla alumiinikalvolla. Jokaisessa HDPE-purkissa on kaksi 1 g:n säiliötä silikageelikuivausainetta.

Pakkauskoot: purkit, joissa on 120 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvas	Määräaika
<p>Myyntiluvan haltijan on adagrasibin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi <i>KRAS G12C</i> -mutatoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa toimitettava kliinisen lääketutkimuksen raportti vaiheen 3 kliinisestä KRYSTAL-12-tutkimuksesta, jossa verrataan adagrasibia dosetakseliin aiemmin hoidettujen <i>KRAS G12C</i> -mutatoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden hoidossa.</p> <p>Kliinisen lääketutkimuksen raportin toimittamisen määräaika on</p>	<p>3. neljännes 2024</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELO JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KRAZATI 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
adagrasibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg adagrasibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1744/001 120 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/23/1744/002 180 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

KRAZATI 200 mg [Vain ulkopakkaus]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [Vain ulkopakkaus]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN[Vain ulkopakkaus]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

KRAZATI 200 mg kalvopäällysteiset tabletit adagrasibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä KRAZATI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat KRAZATI-valmistetta
3. Miten KRAZATI-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. KRAZATI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä KRAZATI on ja mihin sitä käytetään

KRAZATI sisältää vaikuttavana aineena adagrasibia, joka kuuluu ns. antineoplastisiin lääkeaineisiin eli syöpälääkkeisiin.

KRAZATI-valmistetta käytetään aikuisten ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, kun syöpä on edennyt tai levinnyt myös muualle kehoon.

KRAZATI-valmistetta käytetään, kun aiemmat hoidot eivät ole pysäyttäneet syövän kasvua ja kun syöpäsoluissa on geneettinen muutos, jonka vuoksi ne tuottavat poikkeavaa proteiinimuotoa nimeltä KRAS G12C. Lääkäri huolehtii tarvittavista tutkimuksista ja selvittää etukäteen, onko syöpäsoluissasi tämä muutos ja soveltuuko KRAZATI syöpäsi hoitoon.

Miten KRAZATI vaikuttaa?

Poikkeava KRAS G12C -proteiini edistää syöpäsolujen hallitsematonta kasvua. KRAZATI-valmisteen vaikuttava aine adagrasibi kiinnittyy tähän poikkeavaan proteiiniin ja estää sen toiminnan, mikä saattaa hidastaa syövän leviämistä tai pysäyttää sen kokonaan.

Lisätietoja siitä, miten tämä lääke toimii tai miksi sinulle on määrätty sitä, saat lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat KRAZATI-valmistetta

Älä ota KRAZATI-valmistetta

- jos olet allerginen adagrasibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä, sillä ne saattavat aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia:
 - alfutsosiini (käytetään eturauhasen liikakasvun hoitoon)
 - amiodaroni (käytetään sydänvaivojen hoitoon)
 - sisapiridi (käytetään yöaikaisen närästyksen ja muiden ruoansulatusvaivojen oireiden hoitoon)
 - pimotsidi, ketiapiini (psykoosilääkkeitä)
 - kinidiini (käytetään malarian ja sydänvaivojen hoitoon)
 - ergotamiini, dihydroergotamiini (käytetään migreenin hoitoon)
 - lovastatiini, simvastatiini (käytetään kolesterolipitoisuuden alentamiseen)
 - sildenafili (käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
 - triatsolaami (käytetään unilääkkeenä)
 - sirolimuusi, takrolimuusi (käytetään elinsiirteiden hyljinnän ehkäisemiseen)
 - tikagrelori (käytetään sydänkohtauksen ja aivohalvauksen ehkäisemiseen).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat KRAZATI-valmistetta.

KRAZATI saattaa vaikuttaa maksaasi. Lääkäri saattaa tehdä joitakin kokeita ennen KRAZATI-hoidon aloittamista, kerran kuukaudessa ensimmäisen kolmen hoitokuukauden ajan ja kun lääkäri katsoo ne tarpeellisiksi. Näiden kokeiden perusteella KRAZATI-annosta saatetaan pienentää tai hoito keskeyttää tai lopettaa pysyvästi.

Keskustele lääkärin kanssa **ennen** kuin otat KRAZATI-valmistetta

- jos sinulla on sydän- tai verenkiertohäiriöitä
- jos sinulla on tai on ollut sydämen sähköisen toiminnan poikkeavuuksia, jotka vaikuttavat sydämen rytmiin
- jos käytät sydänlääkkeitä, joihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden riski, ks. ”**Muut lääkevalmisteet ja KRAZATI**”.

Lääkäri päättää, sopiiko tämä lääke sinulle. Hän saattaa seurata sydäntäsi sydänsähkökäyrän avulla (EKG; koe, jossa mitataan sydämen sähköistä toimintaa) ja muuttaa KRAZATI-annostasi tulosten mukaan.

Keskustele lääkärin kanssa hoidon **aikana**

- jos sinulla on vaivoja, kuten ripulia, pahoinvointia ja oksentelua. Lääkäri saattaa päättää pienentää annosta tai keskeyttää KRAZATI-hoidon tai lopettaa sen kokonaan.
- jos sinulla on huimausta tai sydänvaivoja, kuten nopea tai epäsäännöllinen syke.

Lapset ja nuoret

KRAZATI-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla. KRAZATI-hoitoa ei suositella alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja KRAZATI

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien kasvirohdokset ja käsikauppalääkkeet. Tämä tieto on tärkeä, sillä KRAZATI ja jotkin muut lääkkeet saattavat vaikuttaa toistensa tehoon.

Ks. ”**Älä ota KRAZATI-valmistetta**”, jos otat jotain lääkkeitä, joilla saattaa olla yhteisvaikutuksia KRAZATI-valmisteen kanssa.

Tietyt lääkkeet ja kasvirohdokset saattavat heikentää KRAZATI-valmisteen tehoa vähentämällä KRAZATI-valmisteen määrää veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat mm.

- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden hoitoon)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*; saatavana joko lääkkeenä tai kasvirohdoksena masennuksen hoitoon).

Tietyt lääkkeet saattavat suurentaa KRAZATI-valmisteen haittavaikutusten riskiä suurentamalla KRAZATI-pitoisuutta veressä. Näitä lääkkeitä ovat mm.

- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakontasoli tai vorikonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- klaritromysiini, telitromysiini tai troleandomysiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
- ritonaviiri (käytetään muiden lääkkeiden kanssa HIV-tartunnan hoitoon).

KRAZATI saattaa lisätä joidenkin lääkkeiden haittavaikutuksia suurentamalla näiden lääkkeiden pitoisuutta veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi

- varfariini (käytetään veritulppien ehkäisyyn). Lääkärin saattaa olla tarpeen seurata veresi hyytymisaikaa (protrombiiniaika tai INR-mittaus).

Jotkin lääkkeet saattavat muuttaa sydämen sähköistä johtumista, etenkin yhdessä KRAZATI-valmisteen kanssa otettuina. Tällaisia ovat mm.

- jotkin rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, dronedaroni, flekainidi, hydrokinidiini, imutilidi, nifekalanti, prokainamidi, kinidiini, sotaloli)
- jotkin bakteeri- tai sieni-infektio lääkkeet (esim. atsitromysiini, siprofloksasiini, klaritromysiini, erytromysiini, levofloksasiini, moksifloksasiini, roksitromysiini, flukonatsoli) tai malarialääkkeet (esim. klorokiini, halofantriini, hydroksiklorokiini)
- jotkin maha-suolikanavan häiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. klooripromatsiini, domperidoni, droperidoli, ondansetroni pahoinvointiin; loperamidi ripuliin)
- jotkin skitsofrenian ja mielialahäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. klooriprotikseeni, sitalopraami, essitalopraami, haloperidoli, sulpiridi)
- muut (esim. anagrelidi ja silostatsoli veritulppien ehkäisyyn; bepridiili korkean verenpaineen hoitoon; donepetsiili Alzheimerin taudin hoitoon; metadoni kivun ja opioidiaddiktion hoitoon; pimotsidi Touretten oireyhtymään liittyvien tic-oireiden hoitoon; terfenadiini allergiseen nuhaan; terodiliini virtsanpidätyskyvyttömyyden hoitoon).

Keskustele lääkärin kanssa, jos otat parhaillaan näitä tai jotain muita lääkkeitä.

KRAZATI ruuan ja juoman kanssa

Tietyn merkkisten greippimehujen juominen suurina määrinä KRAZATI-hoidon aikana saattaa suurentaa haittavaikutusten mahdollisuutta suurentamalla KRAZATI-pitoisuutta veressä.

Raskaus

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota KRAZATI-valmistetta, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, ellei lääkäri ole niin neuvonut. Ei tiedetä, miten KRAZATI vaikuttaa raskaana oleviin naisiin.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää raskauden ehkäisemiseksi KRAZATI-hoidon aikana ja vähintään 5 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivimmasta ehkäisystä.

Imetys

Älä imetä lastasi KRAZATI-hoidon aikana. Ei tiedetä, kulkeutuuko lääke lapsen rintamaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

KRAZATI-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinua huimaa, pyörryttää tai väsyttää, älä aja, älä käytä koneita äläkä osallistu toimintoihin, jotka voivat asettaa sinut tai muut henkilöt vaaraan.

3. Miten KRAZATI-valmistetta otetaan

Tämän lääkkeen määrää syöpähoitoihin perehtynyt lääkäri. Ota tätä lääkettä aina juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon otetaan

Suosittelut annos on **kolme 200 mg:n tablettia (yhteensä 600 mg) kaksi kertaa päivässä.**

Älä muuta annostasi, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta niin määrää.

Lääkäri saattaa pienentää annosta tai lopettaa lääkkeen käytön riippuen siitä, miten hyvin siedät lääkettä.

Miten otetaan

Ota lääkettä samaan aikaan joka päivä.

Voit ottaa lääkkeen joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.

Jos et pysty nielemään tabletteja kokonaisina, toimi näin:

- Laita KRAZATI-annos lasiin, joka on puolillaan tavallista, huoneenlämpöistä juomavettä (vähintään 120 ml). Älä murskaa tabletteja. Älä käytä mitään muuta nestettä, mukaan lukien happamia juomia (kuten hedelmämehuja).
- Sekoita varovasti, kunnes seos on valkoista ja siinä on pieniä tabletin palasia. Älä pureskele palasia.
- Juo seos välittömästi.
- Huuhtelee lasi kaatamalla siihen puolilleen vettä ja juo se välittömästi. Näin saat varmasti koko KRAZATI-annoksen.

Jos otat enemmän KRAZATI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat suositeltua enemmän tabletteja, ota viipymättä yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

Jos oksennat KRAZATI-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos oksennat annoksen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos unohtat ottaa KRAZATI-valmistetta

Jos unohtat annoksen, ota se niin pian kuin mahdollista. Jos annoksen unohtamisesta on yli 4 tuntia, jätä annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat KRAZATI-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista. Keskustele ensin lääkärin kanssa. On tärkeää, että otat tätä lääkettä päivittäin niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

KRAZATI-valmisteen hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä) ja vakavat mahdolliset haittavaikutukset ovat:

- QT-ajan pidentyminen, sydämen johtumishäiriö, joka voi aiheuttaa hengenvaarallisen sydänrytmän.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla esiintyy seuraavia:

- rintakipu
- hengenahdistus
- nopea syke tai sydämen hakkaaminen.

Lääkäri voi seurata sydäntäsi EKG:n (sydänsähkökäyrän) avulla ja saattaa pienentää KRAZATI-annostasi tai lopettaa hoidon (ks. kohta 2).

- Tiettyjen maksaentsyymien (ALAT, ASAT) ja bilirubiinin (maksassa oleva aine, joka voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta) pitoisuuksien suureneminen ovat merkkejä maksaongelmista. Lääkärin pitää määrätä verikokeet tarkistaakseen, miten hyvin maksasi toimii, ja hän saattaa tarvittaessa pienentää KRAZATI-annostasi, keskeyttää hoidon tai lopettaa hoidon kokonaan (ks. kohta 2).

Muita KRAZATI-hoidon mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- punasolujen määrän väheneminen (anemia), joka saattaa aiheuttaa väsymystä ja kalpeutta
- lymfosyyttien (erään valkosolutyypin) määrän väheneminen (lymfosytopenia)
- veren alhainen natriumpitoisuus, joka voi aiheuttaa päänsärkyä, väsymystä, kouristuskohtauksia ja kooman
- ruokahaluttomuus
- huimaus, pyöritys
- munuaisongelmien pahenemisen merkki (kreatiniinipitoisuuden suureneminen)
- pahoinvointi
- ripuli
- oksentelu
- poikkeavat verikokeiden tulokset, jotka viittaavat suuriin lipaasi- ja/tai amylaasipitoisuuksiin
- väsymys, heikotus
- erityisesti nilkkojen ja jalkojen turvotus nesteen kertymisen takia.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- keuhkotulehdus, joka aiheuttaa hengenahdistusta ja yskää.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. KRAZATI-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä KRAZATI sisältää

- Vaikuttava aine on adagrasibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg adagrasibia.
- Muut aineet ovat

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 460), mannitoli (E 421), krospondoni, vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551), magnesiumstearaatti (kasviperäinen).

Kalvopäällyste

Hypermelloosi, titaanidioksidi (E 171), polydekstroosi (E 1200), talkki (E 553b), maltodekstriini, keskipitkäketjuiset triglyseridit (kasviperäinen).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

KRAZATI kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on tyylitelty ”M” ja toisella puolella merkintä ”200”.

Lääke toimitetaan valkoisissa läpinäkymättömissä muovipurkeissa, joissa on valkoinen turvasuljin ja kuumasaumattu sinetti. Jokaisessa purkissa on kaksi silikageelikuivausainetta sisältävää pakkausta, jotka on pidettävä purkissa, sillä ne auttavat suojaamaan tabletteja kosteudelta. Niitä ei saa niellä.

Pakkauskoot: purkit, joissa on 120 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV.

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsittelyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).