PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

KRAZATI 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg adagrasiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela filmom obložena tableta ovalnog oblika, dimenzija približno 8 x 16 mm, sa stiliziranim slovom „M“ na jednoj i oznakom „200“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek KRAZATI je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s mutacijom *KRAS* G12C i progresijom bolesti nakon najmanje jedne prethodne sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom KRAZATI mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Prije početka terapije lijekom KRAZATI, prisutnost mutacije *KRAS* G12C mora biti potvrđena validiranim testom.

Doziranje

Preporučena doza lijeka KRAZATI je 600 mg (tri tablete od 200 mg) dvaput dnevno.

Trajanje liječenja
Liječenje lijekom KRAZATI preporučuje se do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odgođene ili propuštene doze
Bolesnicima je potrebno savjetovati da, ako je od predviđenog vremena uzimanja doze prošlo manje od 4 sata, dozu uzmu kao i obično. Ako je od propuštene doze prošlo više od 4 sata, tada tu dozu treba preskočiti i nastaviti s uzimanjem sljedeće doze u uobičajeno vrijeme. Ako nakon uzimanja doze dođe do povraćanja, bolesnicima je potrebno savjetovati da ne uzimaju dodatnu dozu. Sljedeću dozu trebaju uzeti kako je propisano.

Prilagodbe doze tijekom liječenja
Preporučene razine smanjenja doze radi zbrinjavanja nuspojava navedene su u tablici 1.

Tablica 1: Preporučene razine smanjenja doze zbog nuspojava

Razina smanjenja doze	Smanjena doza
Prvo smanjenje doze	dvije tablete od 200 mg (400 mg) dvaput dnevno
Drugo smanjenje doze	tri tablete od 200 mg (600 mg) jedanput dnevno

Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava prikazane su u tablici 2. Teške (npr. 3. stupnja) ili nepodnošljive nuspojave zahtijevaju privremeni prekid primjene lijeka KRAZATI sve dok se ne opazi dostatno poboljšanje da se može nastaviti s primjenom.

Tablica 2: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava

Nuspojava	Težina[a]	Prilagodba liječenja
Mučnina ili povraćanje unatoč odgovarajućim mjerama potporne skrbi (uključujući terapiju antiemeticima)	3. ili 4. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka KRAZATI sve do oporavka na ≤ 1. stupanj ili povratka na početno stanje. Nastaviti s primjenom lijeka KRAZATI u dozi nižoj za jednu razinu.
Proljev unatoč odgovarajućim mjerama potporne skrbi (uključujući terapiju antidijaroicima)	3. ili 4. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka KRAZATI sve do oporavka na ≤ 1. stupanj ili povratka na početno stanje. Nastaviti s primjenom lijeka KRAZATI u dozi nižoj za jednu razinu.
Hepatotoksičnost	2. stupanj povišenja AST-a ili ALT-a (3 do 5 puta GGN)	Smanjiti dozu lijeka KRAZATI na sljedeću nižu razinu.
	3. ili 4. stupanj povišenja AST-a ili ALT-a (> 5 puta GGN)	Prekinuti primjenu lijeka KRAZATI sve do oporavka na ≤ 1. stupanj ili povratka na početno stanje. Nastaviti s primjenom lijeka KRAZATI u dozi nižoj za jednu razinu.
	Povišenje AST-a ili ALT-a > 3 × GGN uz ukupni bilirubin > 2 × GGN u odsutnosti drugih uzroka	Trajno prekinuti primjenu lijeka KRAZATI.
Produljenje QTc intervala	3. stupanj (QTc ≥ 501 ms ili promjena za > 60 ms od početne vrijednosti)	Prekinuti primjenu lijeka KRAZATI sve do oporavka na ≤ 1. stupanj ili povratka na početno stanje. Nastaviti s primjenom lijeka KRAZATI u dozi nižoj za jednu razinu.
	4. stupanj (ventrikularna aritmija)	Trajno prekinuti primjenu lijeka KRAZATI.
Druge nuspojave	3. ili 4. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka KRAZATI sve do oporavka na ≤ 1. stupanj ili povratka na početno stanje. Nastaviti s primjenom lijeka KRAZATI u dozi nižoj za jednu razinu.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normale

[a] Stupnjevanje definirano prema zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,* NCI CTCAE), verzija 5.0

Posebne populacije

Starija populacija
Nije opažena klinički relevantna razlika između bolesnika starijih od 65 godina i onih mlađih od 65 godina. Ograničeni su podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih. Ne preporučuje se prilagodba doze (vidjeti „Posebne populacije“ u dijelu 4.8).

Oštećenje jetrene funkcije
Ne očekuju se klinički značajne razlike u farmakokinetici adagrasiba u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A do C). Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije
Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost adagrasiba u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Lijek KRAZATI namijenjen je za peroralnu primjenu. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje i treba ih progutati cijele, s vodom. Primjena s hranom može poboljšati podnošljivost.

Primjena u bolesnika koji teško gutaju krutu hranu
Bolesnici mogu dispergirati (raspršiti) tablete u 120 ml negazirane vode sobne temperature, bez drobljenja. Ne smiju se upotrebljavati druge tekućine. Bolesnici trebaju miješati sve dok se tablete ne raspršе i odmah popiti. Mješavina izgledom može biti bijela i sadržavati komadiće tableta koji se ne smiju žvakati. Čaša se mora isprati s dodatnih 120 ml vode, koje treba odmah popiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Istodobna primjena sa supstratima CYP3A uskog terapijskog indeksa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Gastrointestinalne nuspojave

Pri primjeni adagrasiba mogu se javiti gastrointestinalne nuspojave uključujući proljev, mučninu i povraćanje (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti i liječiti mjerama potporne skrbi, uključujući antidijaroike, antiemetike ili nadoknadu tekućine, kako je indicirano. Na temelju težine nuspojave, dozu lijeka KRAZATI treba smanjiti ili privremeno prekinuti primjenu do smanjenja težine nuspojave na ≤ 1. stupanj ili povratka na početno stanje i zatim nastaviti s primjenom u manjoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost

U bolesnika liječenih adagrasibom povisile su se vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.8).

Jetrenu funkciju, uključujući AST, ALT, alkalnu fosfatazu i bilirubin u krvi, treba provjeriti laboratorijskim pretragama prije početka liječenja i kontrolirati jedanput mjesečno tijekom 3 mjeseca nakon početka liječenja lijekom KRAZATI odnosno kako je klinički indicirano, uz češće kontrole u bolesnika u kojih dođe do povišenja vrijednosti transaminaza i/ili alkalne fosfataze. Na temelju težine nuspojave, dozu adagrasiba treba smanjiti ili privremeno prekinuti primjenu do smanjenja težine nuspojave na ≤ 1. stupanj ili povratka na početno stanje i zatim nastaviti s primjenom u manjoj dozi ili trajno prekinuti liječenje. Posebne smjernice za određivanje doze lijeka KRAZATI u bolesnika s povišenim transaminazama prikazane su u dijelu 4.2.

Produljenje QT intervala

U bolesnika liječenih adagrasibom može doći do produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se u svih bolesnika snimiti elektrokardiogram (EKG) prije početka liječenja i ponavljati ga tijekom liječenja.

Po mogućnosti, primjenu lijeka KRAZATI potrebno je izbjegavati u bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, u bolesnika s prisutnim produljenjem QTc intervala i u bolesnika koji su u prošlosti imali aritmiju *torsades de pointes*. Potrebno je razmotriti periodično praćenje snimanjem elektrokardiograma i praćenje elektrolita u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, poremećajima elektrolita ili u onih koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QTc interval. Na temelju težine nuspojave, a nakon korekcije eventualnih poremećaja elektrolita, liječenje lijekom KRAZATI može se nastaviti u manjoj dozi ili privremeno prekinuti te nakon toga nastaviti u manjoj dozi kad se težina nuspojave vrati na ≤ 1. stupanj ili nakon povratka na početno stanje. U bolesnika u kojih dođe do produljenja QTc intervala uz znakove ili simptome aritmije opasne za život, liječenje lijekom KRAZATI mora se trajno prekinuti (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8). Potrebno je izbjegavati primjenu lijekova za koje je poznato da produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP3A

Adagrasib je jak inhibitor CYP3A4. Kontraindicirana je istodobna primjena lijekova čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim događajima i/ili događajima opasnima za život (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, tikagrelor i takrolimus).

Teške kožne nuspojave (*engl. severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Teške kožne nuspojave (*engl. severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem lijekom KRAZATI.

Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se sumnja na SCAR, liječenje lijekom KRAZATI treba prekinuti, a bolesnika treba uputiti na specijalizirani odjel radi procjene i liječenja. Ako se potvrdi SJS, TEN ili DRESS povezan s primjenom adagrasiba, liječenje lijekom KRAZATI treba trajno prekinuti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazala su da se adagrasib primarno metabolizira putem CYP3A4 i da je reverzibilni inhibitor CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4, kao i da je o vremenu ovisan inhibitor CYP3A4. *In vitro*, adagrasib je supstrat BCRP-a i inhibira prijenosnike P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 i OCT1.

Učinci drugih lijekova na adagrasib

Jaki induktori CYP3A
U zdravih je ispitanika istodobna primjena višekratnih doza rifampicina od 600 mg jedanput dnevno (jak induktor CYP3A4) s jednokratnom dozom adagrasiba od 600 mg smanjila C_{max} adagrasiba za 88 %, a AUC za 95 %. Istodobnu primjenu jakih induktora CYP3A treba izbjegavati.

Jaki inhibitori CYP3A
C_{max} adagrasiba povećao se 2,4 puta, a AUC 4 puta nakon primjene jednokratne doze od 200 mg (doza koja iznosi 0,33 x jačine odobrene preporučene doze) istodobno s itrakonazolom (jaki inhibitor CYP3A). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora CYP3A.

Učinci adagrasiba na druge lijekove

Supstrati enzima citokroma P450 (CYP)

Supstrati CYP3A4: U zdravih je ispitanika istodobna peroralna primjena midazolama (osjetljivi supstrat CYP3A4) s višekratnim dozama adagrasiba (400 mg dvaput dnevno) povećala AUC midazolama približno 21 puta. Predviđa se da će primjena višekratnih doza adagrasiba od 600 mg dvaput dnevno u bolesnika povećati AUC peroralno primijenjenog midazolama za 31 put. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu adagrasiba s osjetljivim supstratima CYP3A osim ako nije drugačije preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za te supstrate.

Supstrati CYP2C9: Adagrasib *in vitro* inhibira CYP2C9. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu adagrasiba s osjetljivim supstratima CYP2C9 kada minimalne promjene u koncentraciji mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava osim ako nije drugačije preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za te supstrate.

Supstrati CYP2D6: U zdravih je ispitanika istodobna primjena dekstrometorfana (osjetljivi supstrat CYP2D6) s višestrukim dozama adagrasiba (400 mg dvaput dnevno) povećala AUC dekstrometorfana 1,8 puta. Predviđa se da će primjena adagrasiba u dozi od 600 mg dvaput dnevno u bolesnika povećati AUC dekstrometorfana 2,4 puta. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu adagrasiba s osjetljivim supstratima CYP2D6 kada minimalne promjene u koncentraciji mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava osim ako nije drugačije preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za te supstrate.

Prijenosnici

Supstrati P-glikoproteina (P-gp)
Primjena jednokratne doze adagrasiba od 600 mg u zdravih je ispitanika povećala C_{max} i AUC digoksina (supstrata P-gp-a) 1,1 odnosno 1,4 puta. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu adagrasiba sa supstratima P-gp-a kada minimalne promjene u koncentraciji mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava osim ako nije drugačije preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za te supstrate.

Supstrati proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. breast cancer resistance protein, BCRP) ili polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (engl. organic anion-transporting polypeptides 1B1, OATP1B1)
Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici rosuvastatina (supstrata prijenosnika BCRP/OATP1B1) kad je primjenjivan istodobno s adagrasibom.

Lijekovi koji produljuju QTc interval

Nije poznat učinak istodobne primjene adagrasiba i lijekova za koje je poznato da produljuju QTc interval. Potrebno je izbjegavati primjenu lijekova za koje je poznato da produljuju QTc interval. Ako se istodobna primjena takvih lijekova ne može izbjeći, potrebno je periodički pratiti EKG (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Ne preporučuje se primjena adagrasiba u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Bolesnice reproduktivne dobi koje primaju adagrasib moraju koristiti učinkovitu kontracepcijsku metodu za vrijeme liječenja i najmanje 5 dana nakon posljednje doze adagrasiba.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni adagrasiba u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti adagrasib tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti adagrasiba ili njegovih metabolita u majčinom mlijeku i učincima adagrasiba na dojeno dijete ili stvaranje mlijeka. Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Adagrasib se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o mogućim učincima adagrasiba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Adagrasib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene adagrasiba može se pojaviti omaglica (uključujući vrtoglavicu i umor) (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno upozoriti na mogućnost pojave omaglice i da u tom slučaju ne smiju upravljati vozilima, raditi sa strojevima, niti sudjelovati u drugim aktivnostima gdje mogu sebe ili druge izložiti opasnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su proljev (71,5 %), mučnina (68,1 %), povraćanje (57,7 %), umor (57,3 %), anemija (33,5 %), povišen kreatinin u krvi (31,5 %), smanjen apetit (30,0 %), periferni edem (30,0 %), povišen AST (28,5 %), povišen ALT (27,7 %), omaglica (21,5 %), hiponatrijemija (21,2 %) i povišena alkalna fosfataza u krvi (20,0 %).

Najčešće teške nuspojave (≥ 3. stupnja prema NCI CTCAE-u) su anemija (11,2 %), umor (8,8 %), hiponatrijemija (6,2 %), povišena lipaza (5,8 %), smanjen broj limfocita (5,0 %), produljen QT interval na elektrokardiogramu (5,0 %), povišen ALT (5,0 %) i povišen AST (5,0 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave su povišen kreatinin u krvi (2,7 %), hiponatrijemija (2,7 %) i mučnina (2,3 %).

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja su pneumonitis (< 1 %), mučnina (< 1 %), umor (< 1 %), povišen ALT (< 1 %) i povišen AST (< 1 %).

Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze ili privremenog prekida primjene su mučnina (20,4 %), umor (14,6 %), proljev (14,2 %), povraćanje (13,5 %), povišen ALT (11,2 %), povišen AST (9,2 %), povišen kreatinin u krvi (6,2 %), produljen QT interval na elektrokardiogramu (5,8 %) i anemija (5,0 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima navedene su prema klasifikaciji organskih sustava, preporučenim pojmovima i učestalosti.

Procjene učestalosti nuspojava dobivene su iz podataka 260 bolesnika izloženih adagrasibu u dozi od 600 mg dvaput dnevno tijekom medijana od 7,3 mjeseca u objedinjenim kliničkim ispitivanjima koja su uključila bolesnike pozitivne na mutaciju *KRAS* G12C s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om (n = 188), kolorektalnim karcinomom (n = 46) i drugim solidnim tumorima (n = 26). Vidjeti dio 5.1 za informacije o značajkama ispitanika u glavnom kliničkom ispitivanju.

Učestalosti nuspojava u kliničkim ispitivanjima prikazane su kao učestalosti štetnih događaja svih uzroka; dio događaja uključenih u procjenu učestalosti neke nuspojave može imati druge uzroke, kao što su bolest koja se liječi, istodobno primjenjivani lijekovi ili drugi nepovezani uzroci.

Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 3: Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih adagrasibom

	Svi ispitanici liječeni adagrasibom u dozi od 600 mg dvaput dnevno u kliničkim ispitivanjima N = 260		
Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	**Kategorija učestalosti**	Svi stupnjevi %	≥ 3. stupnja %
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
anemija	vrlo često	33,5	11,2
smanjen broj limfocita[1]	vrlo često	10,8	5,0
Poremećaji metabolizma i prehrane			
hiponatrijemija	vrlo često	21,2	6,2
smanjen apetit	vrlo često	30,0	2,3
Poremećaji živčanog sustava			
omaglica[2]	vrlo često	21,5	1,5
Srčani poremećaji			
produljen QT interval na elektrokardiogramu	vrlo često	17,3	5,0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
pneumonitis	često	5,4	1,9
Poremećaji probavnog sustava			
proljev	vrlo često	71,5	4,6
mučnina	vrlo često	68,1	4,2
povraćanje	vrlo često	57,7	1,9
povišena lipaza	vrlo često	13,1	5,8
povišena amilaza	vrlo često	11,9	< 1
Poremećaji jetre i žuči			
hepatotoksičnost[3]	vrlo često	39,2	7,7
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
povišen kreatinin u krvi	vrlo često	31,5	< 1
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor[4]	vrlo često	57,3	8,8
periferni edem	vrlo često	30,0	< 1

[1] Uključuje smanjeni broj limfocita i limfocitopeniju.
[2] Uključuje omaglicu i vrtoglavicu.
[3] Uključuje povišeni AST, povišeni ALT, povišenu alkalnu fosfatazu u krvi, povišeni bilirubin u krvi, povišenu gama-glutamil transferazu, povišene jetrene enzime, povišene vrijednosti na pretragama jetrene funkcije i mješovito oštećenje jetre.
[4] Uključuje umor i asteniju.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave probavnog sustava
Nuspojave probavnog sustava nastaju u 90,0 % bolesnika koji uzimaju adagrasib, a uključuju proljev (71,5 %, ≥ 3. stupnja 4,6 %), mučninu (68,1 %, ≥ 3. stupnja 4,2 %) i povraćanje (57,7 %, ≥ 3. stupnja 1,9 %). Potencijalne posljedice tih događaja mogu biti, primjerice, dehidracija, hiponatrijemija, povišen kreatinin u krvi i akutno oštećenje bubrega.

Proljev, mučnina i povraćanje doveli su do privremenog prekida primjene ili smanjenja doze u 14,2 %, 20,4 % odnosno 13,5 % bolesnika. Liječenje je potpuno prekinuto zbog mučnine u 0,4 % bolesnika. Nije zabilježen prestanak liječenja zbog proljeva ili povraćanja.

Hepatotoksičnost
Reakcije povezane s hepatotoksičnošću zabilježene su u 39,2 % (svi stupnjevi) odnosno 7,7 % (≥ 3. stupnja) bolesnika liječenih adagrasibom. Povišenje ALT-a pojavilo se u 27,7 % bolesnika, a povišenje AST-a u 28,5 % bolesnika. Stopa povišenja ALT-a ≥ 3. stupnja bila je jednaka stopi povišenja AST-a ≥ 3. stupnja, a svaka se pojavila u 5,0 % bolesnika. Oštećenje jetre zabilježeno je u < 1 % bolesnika. Medijan vremena do prve pojave povišenja ALT-a i AST-a iznosio je 22 dana, povišenja bilirubina u krvi 39,5 dana i povišenja alkalne fosfataze u krvi 25,5 dana, a medijan trajanja iznosio je 17, 15, 7,5 odnosno 22 dana.

Povišenje ALT-a dovelo je do privremenog prekida primjene i/ili smanjenja doze u 11,2 % bolesnika, a povišenje AST-a dovelo je do privremenog prekida primjene i/ili smanjenja doze u 9,2 % bolesnika. Povišenje AST-a dovelo je do prestanka liječenja u 0,4 % bolesnika, isto kao i povišenje ALT-a.

Produljenje QT intervala
Produljenje korigiranog QT intervala (QTcF) veće od 500 ms pojavilo se u 6,6 % od 257 bolesnika s EKG procjenom na početku i tijekom ispitivanja. Povećanje QTcF intervala > 60 ms od početne vrijednosti pojavilo se u 13,2 % bolesnika. Medijan vremena do prve pojave produljenja QT intervala zabilježenog kao težak štetan događaj (3. ili višeg stupnja prema CTCAE-u) iznosio je 8 dana, a medijan trajanja 6 dana.

Produljenje QT intervala dovelo je do privremenog prekida primjene i/ili smanjenja doze u 5,8 % bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nije zabilježen prestanak liječenja zbog produljenja QT intervala.

Anemija
Anemija bilo kojeg stupnja zabilježena je u 33,5 % bolesnika, s time da je u 11,2 % bolesnika događaj bio ≥ 3. stupnja. Medijan vremena od prve doze do prve pojave anemije iznosio je 22 dana, s medijanom trajanja od 31 dan. Anemija je dovela do smanjenja doze ili privremenog prekida primjene u 5,0 % bolesnika. Nije zabilježen prestanak liječenja zbog anemije.

Povišen kreatinin u krvi
Povišen kreatinin u krvi bilo kojeg stupnja zabilježen je u 31,5 % bolesnika, s time da je u < 1 % bolesnika taj događaj bio ≥ 3. stupnja. Medijan vremena od prve doze do prve pojave povišenog kreatinina iznosio je 10,5 dana, uz medijan trajanja od 23,0 dana. U većini slučajeva, to su bili laboratorijski nalazi koji nisu zahtijevali intervenciju pa ostaje nepoznato jesu li ta povišenja bila odraz smanjene brzine glomerularne filtracije. Kreatinin u krvi mogao je biti i posljedica gastrointestinalnog gubitka tekućine, što također može biti povezano s dehidracijom i/ili hiponatrijemijom.
Povišen kreatinin u krvi doveo je do smanjenja doze ili privremenog prekida primjene u 6,2 % bolesnika. Nije zabilježen nijedan slučaj prestanka liječenja zbog povišenog kreatinina u krvi.

Hiponatrijemija
Hiponatrijemija je zabilježena u 21,2 % (svi stupnjevi) odnosno 6,2 % (≥ 3. stupnja) bolesnika liječenih adagrasibom. Hiponatrijemija je dovela do smanjenja doze ili privremenog prekida primjene u 3,1 % bolesnika. Medijan vremena od prve doze do prve pojave hiponatrijemije iznosio je 24 dana, a medijan trajanja 15 dana. Nije zabilježen nijedan slučaj prestanka liječenja zbog hiponatrijemije.

Posebne populacije

Starije osobe
Adagrasib je ispitivan u 117 bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. U usporedbi s onima u dobi < 65 godina, nije opažena klinički relevantna razlika u sigurnosnom profilu, osim za umor (62,4 % naspram 51,7 %), smanjeni apetit (37,6 % naspram 23,8 %) i omaglicu (27,4 % naspram 15,4 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, liječenje treba prekinuti i započeti s odgovarajućim općim potpornim mjerama. Ne postoji specifični antidot niti specifično liječenje predoziranja adagrasibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX77

Mehanizam djelovanja

Adagrasib je selektivni, ireverzibilni inhibitor mutiranog proteina KRAS (homolog Kirstenovog virusnog onkogena sarkoma štakora; engl. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) G12C i kovalentno se veže za mutirani cistein u KRAS G12C te „zaključava“ mutirani *KRAS* protein u njegovoj neaktivnoj konformaciji vezanoj za GDP, što onemogućuje daljnju signalnu kaskadu ovisnu o KRAS-u. Adagrasib inhibira rast tumorskih stanica i vijabilnost stanica koje nose mutacije *KRAS* G12C, što rezultira regresijom *KRAS* G12C-pozitivnih nekliničkih tumorskih modela uz minimalno djelovanje na druge stanice koje mu nisu cilj.

Elektrofiziologija srca
Na temelju odnosa koncentracije i QTcF intervala, srednja vrijednost (90 % CI) promjene QTcF intervala u odnosu na početnu vrijednost (ΔQTcF) nakon primjene adagrasiba u dozi od 600 mg dvaput dnevno u bolesnika iznosila je 17,93 ms (15,13 – 20,73 ms) pri populacijskoj geometrijskoj sredini maksimalne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{max,ss}$).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost adagrasiba procijenjena je u ispitivanju KRYSTAL-1 (Ispitivanje 849-001), multicentričnom, otvorenom ispitivanju s jednom ispitivanom skupinom i višestrukim proširenjem kohorte. Bolesnici s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om s mutacijom *KRAS* G12C koji su prethodno liječeni protokolom na temelju platine i inhibitorom imunosnih kontrolnih točaka uključeni su u pivotalnu kohortu za procjenu djelotvornosti, kohortu A. Mutacija *KRAS* G12C u tumorskom tkivu prospektivno je utvrđena u lokalnim laboratorijima sekvenciranjem sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS), lančanom reakcijom polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) ili Sangerovom metodom sekvenciranja. Bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu, karcinomatoznim meningitisom, nedavnom značajnom hemoptizom ili krvarenjem u anamnezi ili prethodnim liječenjem inhibitorom *KRAS* G12C bili su isključeni iz pivotalne kohorte. Bolesnici su peroralno primali adagrasib u dozi od 600 mg dvaput dnevno kao monoterapiju sve do pojave nepodnošljive toksičnosti ili progresije bolesti.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u kohorti A bila je stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) u skladu s kriterijima RECIST v1.1, a trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) bilo je sekundarna mjera ishoda. Obje mjere ishoda procijenjene su u postupku zaslijepljene neovisne središnje procjene.

Ukupno je bilo uključeno 116 bolesnika liječenih adagrasibom s medijanom trajanja liječenja od 5,7 mjeseci i srednjom vrijednosti trajanja liječenja od 7,0 mjeseci.

Medijan dobi iznosio je 64,0 godine (raspon: od 25 do 89 godina); 56,0 % ispitanika bile su žene; 83,6 % bijelci; 7,8 % crnci; 4,3 % azijati; a 4,3 % druge etničke pripadnosti. Funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*,

ECOG) iznosio je 0 (15,5 %) ili 1 (83,6 %). Tumor je patohistološki bio adenokarcinom u 97,4 % bolesnika, a 88,8 % bolesnika imalo je metastatsku bolest. Bolesnici su primili prethodne sistemske terapije, medijan kojih je iznosio 2 (raspon: od 1 to 7); 43,1 % primilo je 1 liniju, 34,5 % primilo je 2 linije, 10,3 % primilo je 3 linije, a 12,1 % primilo je 4 ili više linija terapije; 98,3 % prethodno je primilo i platinu i anti-PD-1/PD-L1 terapiju. Bolest je bila locirana u plućima u 86,2 %, limfnom čvoru u 58,6 %, kostima u 43,1 %, mozgu u 29,3 %, jetri u 20,7 %, nadbubrežnoj žlijezdi u 19,8 % i ostalim mjestima u 30,2 % ispitanika.

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 4.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om s mutacijom *KRAS* G12C prethodno liječenih kemoterapijom na bazi platine i inhibitorom imunosne kontrolne točke u ispitivanju KRYSTAL-1

Mjera ishoda	**Adagrasib (n = 116)**
Stopa objektivnog odgovora (95% CI)[a,b]	41,4 (32,3; 50,9)
Stopa potpunog odgovora, %	0,9
Stopa djelomičnog odgovora, %	40,5
Trajanje odgovora[a,b]	
Broj bolesnika s objektivnim odgovorom	48
Medijan u mjesecima (95% CI)	8,5 (6,2; 13,8)
Udio odgovora ≥ 6 mjeseci, %[c]	58,3

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti
[a] Procijenjeno postupkom zaslijepljene neovisne središnje procjene (engl. *Blinded Independent Central Review,* BICR)
[b] Na temelju datuma prestanka prikupljanja podataka 15. listopada 2021.
[c] Opaženi udio bolesnika s trajanjem odgovora duljim od očekivane vremenske granice (engl. *landmark time*)

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja adagrasiba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju svih solidnih i hematoloških malignih bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja". To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika adagrasiba opisana je u zdravih ispitanika i u bolesnika s mutacijom *KRAS* G12C. AUC i C_{max} adagrasiba povećavaju se proporcionalno dozi u rasponu doza od 400 mg do 600 mg. Uz protokol doziranja 600 mg dvaput dnevno u bolesnika, stanje dinamičke ravnoteže adagrasiba postignuto je u roku od 8 dana od početka primjene, a adagrasib se akumulirao približno 6-struko u odnosu na jednokratnu dozu.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog adagrasiba nije poznata. Medijan T_{max} adagrasiba iznosi približno 6 sati.

Učinak hrane
Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici adagrasiba nakon primjene visokokaloričnog obroka s velikim udjelom masti.

Distribucija

Geometrijska sredina (CV%) prividnog volumena distribucije adagrasiba (Vz/F) u zdravih ispitanika iznosi 942 l (57 %). Vezivanje adagrasiba za proteine u ljudskoj plazmi iznosi približno 99 %.

Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, procijenjeni terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) i prividni oralni klirens (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika iznose približno 29 sati odnosno 25,8 l/h.

Biotransformacija

Adagrasib se metabolizira primarno putem CYP3A4 i inhibira vlastiti metabolizam putem CYP3A4.

Izlučivanje

Nakon jedne peroralne doze radioaktivno označenog adagrasiba, približno 75 % doze otkriveno je u stolici, a 4,5 % u mokraći.

Posebne populacije

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici adagrasiba s obzirom na dob (od 19 do 89 godina), spol, rasu (bijelci, crnci i azijati), tjelesnu težinu (od 36 do 139 kg), ECOG funkcionalni status (0, 1) ili tumorsko opterećenje. Ne očekuju se klinički značajne razlike u farmakokinetici adagrasiba u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr od 15 do < 90 ml/min procijenjen Cockcroft-Gaultovom jednadžbom) ili u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij od A do C).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti ponovljenih doza adagrasiba, u štakora je nastupila rana smrt pri dozi od ≥ 300 mg/kg na dan (ekvivalentna dozi u ljudi od 2900 mg na dan). U životinja koje su preživjele, primarni nalaz u štakora i pasa bila je reverzibilna fosfolipidoza u više organa. U štakora su ciljna tkiva bila pluća, dušnik, srce, skeletni mišići, koštana srž, slezena, gušterača i ženski spolni organi. U pasa su ciljna tkiva bila koštana srž, pluća, srce i slezena. Opseg vakuolizacije i prisutnost pjenušavih makrofaga bili su izrazitiji u štakora nego u psa, a ti su se učinci u obje vrste javili pri sistemskoj izloženosti (na temelju AUC-a) nižoj od one u ljudi nakon primjene adagrasiba u dozi od 600 mg dvaput dnevno. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci u 13-tjednom ispitivanju u štakora i pasa iznosila je 150 mg/kg na dan (ekvivalentna doza u ljudi od 1450 mg na dan) odnosno 15 mg/kg (ekvivalentna dozi u ljudi od 600 mg na dan).

Genotoksičnost / kancerogenost

Adagrasib nije bio mutagen ni genotoksičan u bateriji testova *in vitro* i *in vivo*. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti adagrasiba.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja adagrasiba na plodnost u životinja. U općim toksikološkim ispitivanjima provedenim u štakora i pasa bilo je znakova vakuolizacije u ženskim spolnim organima koji su upućivali na fosfolipidozu, koja se povukla nakon prestanka primjene i nije se smatrala štetnom.

Primjena adagrasiba u gravidnih ženki štakora u dozama do 270 mg/kg na dan (ekvivalentno dozi u ljudi od 2600 mg na dan) u razdoblju organogeneze dovela je do maternalne toksičnosti, međutim pri dozi od 90 mg/kg na dan (ekvivalentno dozi u ljudi od 870 mg na dan) nije bilo štetnih učinaka na maternalni ili fetalni razvoj. U kunića, pri dozama od 30 mg/kg na dan (ekvivalentno dozi u ljudi od 580 mg na dan) nije bilo štetnih učinaka na ženke i fetuse. Više doze u kunića dovele su do maternalne toksičnosti i embriofetalnog letalnog učinka. U ispitivanjima i u štakora i u kunića, izloženost razinama doze pri kojoj nisu opaženi štetni učinci bila je niža (manje od 1 put) u usporedbi s onima koje se postižu u ljudi pri kliničkoj dozi od 600 mg dvaput dnevno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
mikrokristalična celuloza (E 460)
manitol (E 421)
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551)
magnezijev stearat (biljnog podrijetla)

Film-ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E 171)
polidekstroza (E 1200)
talk (E 553b)
maltodekstrin
trigliceridi srednje duljine lanca (biljnog podrijetla)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna kutija sadrži jednu bijelu neprozirnu HDPE bočicu s bijelim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i zaštitnom aluminijskom folijom. Jedna HDPE boca sadrži dva spremnika s 1 g silika gela kao sredstva za sušenje.

Veličine pakiranja: bočice sa 120 i 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. siječnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Radi dodatne potvrde djelotvornosti i sigurnosti adagrasiba u liječenju bolesnika s NSCLC-om s mutacijom *KRAS* G12C, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora podnijeti izvješće o kliničkom ispitivanju za kliničko ispitivanje faze 3 pod nazivom KRYSTAL-12, u kojem se uspoređuje liječenje adagrasibom naspram docetakselom u već liječenih bolesnika s NSCLC-om s mutacijom *KRAS* G12C. Izvješće o kliničkom ispitivanju bit će podneseno do:	Treći kvartal 2024.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

KRAZATI 200 mg filmom obložene tablete
adagrasib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg adagrasiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1744/001 120 filmom obloženih tableta
EU/1/23/1744/002 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

KRAZATI 200 mg [Samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN [Samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

KRAZATI 200 mg filmom obložene tablete
adagrasib

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek KRAZATI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek KRAZATI
3. Kako uzimati lijek KRAZATI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek KRAZATI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek KRAZATI i za što se koristi

Lijek KRAZATI sadrži djelatnu tvar adagrasib i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antineoplastici, tj. lijekovi za rak.

Lijek KRAZATI se primjenjuje za liječenje odraslih s jednom vrstom raka pluća koja se naziva rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), kada je uznapredovao ili se proširio na druge dijelove tijela.

Lijek KRAZATI se primjenjuje kad prethodno liječenje nije bilo učinkovito u zaustavljanju rasta raka i kad stanice raka imaju mutacije (promjene) koje im omogućuju da proizvode abnormalni oblik proteina koji se naziva KRAS G12C. Liječnik će Vam prvo provesti test kojim će utvrditi imaju li stanice raka tu promjenu kako bi bio siguran da je lijek KRAZATI pravi lijek za Vas.

Kako lijek KRAZATI djeluje?

Abnormalni protein KRAS G12C dovodi do nekontroliranog rasta stanica raka. Djelatna tvar u lijeku KRAZATI, adagrasib, veže se na taj abnormalni protein i zaustavlja njegovo djelovanje, što može usporiti ili zaustaviti rast raka.

U slučaju bilo kakvih pitanja o tome kako djeluje ovaj lijek ili zašto Vam je propisan, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek KRAZATI

Nemojte uzimati lijek KRAZATI
- ako ste alergični na adagrasib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

- ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer oni mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave i/ili nuspojave opasne po život:
  - alfuzosin (primjenjuje se za liječenje benigne hiperplazije prostate)
  - amiodaron (primjenjuje se za liječenje problema sa srcem)
  - cisaprid (primjenjuje se za liječenje simptoma noćne žgaravice i drugih probavnih poremećaja)
  - pimozid, kvetiapin (antipsihotici)
  - kinidin (primjenjuje se za liječenje malarije i problema sa srcem)
  - ergotamin, dihidroergotamin (primjenjuju se za liječenje migrena)
  - lovastatin, simvastatin (primjenjuju se za snižavanje razine kolesterola)
  - sildenafil (primjenjuje se za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
  - triazolam (primjenjuje se za liječenje nesanice)
  - sirolimus, takrolimus (primjenjuju se za sprječavanje odbacivanja presađenih organa)
  - tikagrelor (primjenjuje se za sprječavanje srčanog udara i moždanog udara).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek KRAZATI.

Lijek KRAZATI može utjecati na jetru. Prije nego što počnete uzimati lijek KRAZATI, liječnik će Vam možda napraviti neke pretrage, koje će zatim ponavljati jedanput mjesečno tijekom prva 3 mjeseca liječenja i onda kad će to smatrati potrebnim. Na temelju rezultata tih pretraga, može Vam smanjiti dozu koju uzimate, privremeno prekinuti primjenu ili trajno prekinuti liječenje lijekom KRAZATI.

Obratite se svom liječniku **prije** nego uzmete lijek KRAZATI:
- ako imate problema sa srcem ili cirkulacijom
- ako imate ili ste imali poremećaj električne aktivnosti srca koja je utjecala na srčani ritam ili
- ako uzimate lijekove za srce koji nose rizik od problema sa srčanim ritmom, pogledajte „**Drugi lijekovi i lijek KRAZATI**“.

Liječnik će odlučiti je li ovaj lijek pogodan za Vas i pratiti stanje Vašeg srca snimanjem elektrokardiograma (EKG; pretraga kojom se mjeri električna aktivnost srca) i prema tome prilagoditi dozu lijeka KRAZATI.

Obratite se liječniku **za vrijeme** liječenja:
- ako razvijete tegobe kao što su proljev, mučnina i povraćanje. Liječnik može odlučiti smanjiti Vam dozu, privremeno prekinuti primjenu ili trajno prekinuti liječenje lijekom KRAZATI.
- ako osjetite omaglicu ili razvijete ikakve probleme sa srcem kao što su ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Ozbiljne i potencijalno smrtonosne kožne reakcije (kao što su Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima) prijavljene su u vezi s liječenjem lijekom KRAZATI.

Prestanite uzimati lijek KRAZATI i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama (koji mogu uključivati crvenkaste mrlje u ravnini kože, u obliku mete ili kružnog oblika, koje izbijaju na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čireve u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima, široko rasprostranjen osip i povećane limfne čvorove). Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi.

Djeca i adolescenti

Lijek KRAZATI nije ispitivan u djece ili adolescenata. Liječenje lijekom KRAZATI ne preporučuje se u osoba mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i lijek KRAZATI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i biljne dodatke prehrani i lijekove koje ste nabavili bez recepta. To je zato što lijek KRAZATI može utjecati na djelovanje drugih lijekova, a neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka KRAZATI.

Pogledajte „**Nemojte uzimati lijek KRAZATI**“ ako uzimate neki lijek koji bi mogao ući u interakciju s lijekom KRAZATI.

Određeni lijekovi i biljni dodaci prehrani mogu oslabiti djelovanje lijeka KRAZATI smanjenjem njegove količine u krvi. Ti lijekovi uključuju:
- rifampicin (primjenjuje se za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (primjenjuju se za liječenje epilepsije)
- gospina trava (*Hypericum perforatum*; dostupna kao lijek ili kao biljni dodatak prehrani i primjenjuje se za liječenje depresije)

Određeni lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka KRAZATI povećanjem njegove razine u krvi. Ti lijekovi uključuju:
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol ili vorikonazol (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija)
- klaritromicin, telitromicin ili troleandomicin (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija)
- ritonavir (primjenjuje se s drugim lijekovima za liječenje infekcije HIV-om).

Lijek KRAZATI može pojačati nuspojave nekih lijekova povećanjem njihove količine u krvi. Primjeri tih lijekova uključuju:
- varfarin (primjenjuje se za liječenje krvnih ugrušaka). Liječnik će Vam možda trebati pratiti vrijeme potrebno da se krv zgruša (protrombinsko vrijeme ili INR test).

Neki lijekovi mogu uzrokovati promjene u električnoj provodljivosti srca, osobito kad se uzimaju s lijekom KRAZATI. Primjeri uključuju:
- neke lijekove za poremećaje srčanog ritma (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, hidrokinidin, ibutilid, nifekalant, prokainamid, kinidin, sotalol)
- neke lijekove za liječenje bakterijskih ili gljivičnih infekcija (npr. azitromicin, ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, roksitromicin, flukonazol) ili malarije (npr. klorokin, halofantrin, hidroksiklorokin)
- neke lijekove koji se primjenjuju za liječenje probavnih poremećaja (npr. klorpromazin, domperidon, droperidol i ondanzetron za mučninu; loperamid za proljev)
- neke lijekove koji se primjenjuju za liječenje shizofrenije i poremećaje raspoloženja (npr. klorprotiksen, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpirid)
- druge lijekove (npr. anagrelid i cilostazol za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka; bepridil za povišen krvni tlak; donepezil za Alzheimerovu bolest; metadon za bol i ovisnost o opioidima; pimozid za tikove povezane s Touretteovim poremećajem; terfenadin za alergijski rinitis; terodilin za inkontinenciju mokraće)

Obratite se svom liječniku ako uzimate ove ili bilo koje druge lijekove.

Lijek KRAZATI s hranom i pićem

Pijenje određenih vrsta kupovnih sokova od grejpa u velikim količinama na početku uzimanja lijeka KRAZATI može povećati vjerojatnost nastanka nuspojava jer povisuju razinu lijeka KRAZATI u krvi.

Trudnoća

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati lijek KRAZATI ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, osim ako Vam tako ne savjetuje liječnik. Učinci lijeka KRAZATI u trudnica nisu poznati.

Kontracepcija

Žene koje mogu začeti moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom KRAZATI i još najmanje 5 dana nakon zadnje doze kako bi izbjegle trudnoću. Razgovarajte s liječnikom o tome koja je kontracepcija za Vas najprikladnija.

Dojenje

Nemojte dojiti svoje dijete dok se liječite lijekom KRAZATI. Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko i može li se tako prenijeti djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek KRAZATI malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako osjećate omaglicu, vrtoglavicu ili umor, nemojte upravljati vozilima, raditi sa strojevima ili sudjelovati u aktivnostima u kojima sebe ili druge izlažete opasnosti.

3. Kako uzimati lijek KRAZATI

Lijek će Vam propisati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za rak. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti
Preporučena doza je **tri tablete od 200 mg (ukupno 600 mg) koje se uzimaju dvaput dnevno**.

Nemojte mijenjati dozu ako Vam to nije rekao liječnik ili ljekarnik.
Liječnik Vam može smanjiti dozu ili prekinuti primjenu lijeka ovisno o tome koliko ga dobro podnosite.

Kako uzimati
Lijek uzimajte svakog dana u isto vrijeme.
Lijek možete uzeti s hranom ili bez nje.
Tablete progutajte cijele, s vodom.

Ako ne možete progutati cijele tablete:
- stavite svoju dozu lijeka KRAZATI u pola čaše (ne manje od 120 ml) obične vode za piće sobne temperature, bez drobljenja tableta. Nemojte upotrijebiti nikakvu drugu vrstu tekućine, uključujući kisele napitke (npr. voćne sokove).
- lagano miješajte sve dok mješavina ne postane bijela s komadićima tableta. Nemojte žvakati te komadiće.
- mješavinu odmah popijte.
- isperite čašu s još pola čaše vode i odmah je popijte kako biste bili sigurni da ste uzeli punu dozu lijeka KRAZATI.

Ako uzmete više lijeka KRAZATI nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što je preporučeno, odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka KRAZATI

Ako povratite nakon uzimanja doze, nemojte uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu uzmite u predviđeno vrijeme prema uobičajenom rasporedu.

Ako ste zaboravili uzeti lijek KRAZATI

Ako propustite uzeti dozu, uzmite je što prije. Ako je od propuštene doze prošlo više od 4 sata, preskočite tu dozu i sljedeću uzmite u uobičajeno vrijeme prema rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek KRAZATI

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek. Prvo razgovarajte s liječnikom. Važno je da uzimate ovaj lijek svakog dana onoliko dugo koliko Vam to kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) i ozbiljne moguće nuspojave lijeka KRAZATI:

- produljenje QT intervala, što je poremećaj provođenja impulsa kroz srce koji može dovesti do poremećaja srčanog ritma opasnog po život.

  Odmah se obratite liječniku ako Vam se pojavi:
  - bol u prsnom košu
  - nedostatak zraka
  - ubrzani otkucaji srca ili lupanje srca.

  Liječnik Vam može provjeriti rad srca snimanjem EKG-a (elektrokardiogram) i odlučiti smanjiti dozu lijeka ili potpuno prekinuti liječenje lijekom KRAZATI (pogledajte dio 2).

- povišene razine određenih jetrenih enzima (ALT, AST) i bilirubina (tvar iz jetre koja može uzrokovati žutu boju kože i očiju) znakovi su problema s jetrom. Liječnik treba napraviti krvne pretrage kako bi provjerio koliko Vam dobro funkcionira jetra, a onda može odlučiti smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili potpuno prekinuti liječenje lijekom KRAZATI (pogledajte dio 2).

Druge moguće nuspojave lijeka KRAZATI mogu uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija), što može uzrokovati umor i blijedu kožu
- smanjeni broj limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica; limfocitopenija)
- snižene razine natrija u krvi, što može uzrokovati glavobolju, umor, napadaje i komu
- gubitak apetita
- osjećaj omaglice, dojam vrtnje (vrtoglavica)
- znak pogoršanja problema s bubrezima (povišen kreatinin)
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga koji pokazuju visoke razine lipaze i/ili amilaze u krvi
- umor, slabost

- oticanje, osobito gležnjeva i stopala zbog zadržavanja tekućine

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- upala u plućima koja uzrokuje nedostatak zraka i kašalj (pneumonitis)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek KRAZATI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek KRAZATI sadrži
- Djelatna tvar je adagrasib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg adagrasiba.
- Drugi sastojci su:
  Jezgra tablete
  mikrokristalična celuloza (E 460), manitol (E 421), krospovidon, silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551), magnezijev stearat (biljnog podrijetla).
  Film-ovojnica
  hipromeloza, titanijev dioksid (E 171), polidekstroza (E 1200), talk (E 553b), maltodekstrin, trigliceridi srednje duljine lanca (biljnog podrijetla).

Kako lijek KRAZATI izgleda i sadržaj pakiranja
KRAZATI filmom obložene tablete bijele su do gotovo bijele tablete ovalnog oblika sa stiliziranim slovom „M" s jedne i oznakom „200"' s druge strane.

Lijek se nalazi u bočicama od neprozirne bijele plastike s bijelim zatvaračem sigurnim za djecu i zaštitnom folijom. Jedna bočica sadrži dva paketića silika gela kao sredstva za sušenje; paketići se moraju držati u bočici radi zaštite tableta od vlage. Ne smije ih se progutati.

Veličine pakiranja bočice: 120 ili 180 filmom obloženih tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesecu GGGG.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje". To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.
Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.