

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

KRAZATI 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg adagrazibot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér-törtfehér, ovális alakú, körülbelül 8 × 16 mm-es filmtabletta, az egyik oldalon stilizált „M”, a másik oldalon „200” megjelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A KRAZATI monoterápiaként olyan, nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC, non-small cell lung cancer) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél legalább egy korábbi szisztémás terápia után a betegség progrediált, és megtalálható a *KRAS* G12C mutáció.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A KRAZATI készítménnyel végzett kezelést olyan kezelőorvosnak kell megkezdenie, aki tapasztalt a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában.

A KRAZATI készítménnyel végzendő terápia megkezdése előtt validált teszttel kell igazolni a *KRAS* G12C mutáció jelenlétét.

Adagolás

A KRAZATI ajánlott dózisa 600 mg (három darab 200 mg-os tablettát) naponta kétszer.

A kezelés időtartama

A KRAZATI készítménnyel végzett kezelés betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan toxicitás bekövetkezéséig ajánlott.

Késve bevett, illetve kihagyott adagok

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ha még nem telt el 4 óra az adag bevitelének tervezett ideje óta, azt az adagot a betegnek a szokásos módon be kell vennie. Ha az adag bevitelének a tervezett időpontja óta 4 óránál több idő telt el, akkor az adott adagot ki kell hagyni, és az adagolást a következő tervezett adaggal kell majd folytatni. Ha egy adag bevétele után hányás lép fel, azt kell tanácsolni a betegnek, hogy ne vegyen be a kihányt mennyiség pótlására újabb adagot. A következő adagot az előírásnak megfelelően kell bevenni.

A dózis módosítása a kezelés ideje alatt

A mellékhatások kezeléséhez ajánlott dóziscsökkentési szinteket az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat: Ajánlott dóziscsökkentési szintek mellékhatások jelentkezése esetén

Dóziscsökkentési szint	Csökkentett dózisú adagolás
Első dóziscsökkentés	Két darab 200 mg-os tabletta (400 mg) naponta kétszer
Második dóziscsökkentés	Három darab 200 mg-os tabletta (600 mg) naponta egyszer

Az ajánlott dózismódosítások mellékhatások jelentkezése esetén a 2. táblázatban vannak megadva. Súlyos (pl. 3. fokozatú) vagy tolerálhatatlan mellékhatásnál meg kell szakítani a KRAZATI adagolását, amíg kellő javulást nem figyelnek meg, mielőtt ismét folytatnák az adagolást.

2. táblázat: Az adagolás ajánlott módosításai mellékhatások esetére

Mellékhatás	Súlyosság ^a	A kezelés módosítása
Hányinger vagy hányás megfelelő szupportív ellátás (beleértve a hányás elleni terápiát) ellenére	3. vagy 4. fokozatú	Függeszték fel a KRAZATI adagolását $\leq$ 1. fokozat eléréséig vagy kiindulási súlyossági fokra történő javulásig A KRAZATI adagolását az egy fokozattal alacsonyabb dózisszinttel folytassák
Hasmenés megfelelő szupportív ellátás (beleértve a hasmenésgátló terápiát) ellenére	3. vagy 4. fokozatú	Függeszték fel a KRAZATI adagolását $\leq$ 1. fokozat eléréséig vagy kiindulási súlyossági fokra történő javulásig A KRAZATI adagolását az egy fokozattal alacsonyabb dózisszinttel folytassák
Hepatotoxicitás	2. fokozatú GOT vagy GPT ($3-5 \times \text{ULN}$)	Csökkentsék a KRAZATI dózist egy fokozattal kisebbre
	3. vagy 4. fokozatú GOT vagy GPT ($> 5 \times \text{ULN}$)	Függeszték fel a KRAZATI adagolását $\leq$ 1. fokozat eléréséig vagy kiindulási súlyossági fokra történő javulásig A KRAZATI adagolását az egy fokozattal alacsonyabb dózisszinttel folytassák
	GOT vagy GPT $> 3 \times \text{ULN}$ úgy, hogy az összbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, más okok hiányában	Hagyják abba végleg a KRAZATI adagolását
QTc-megnyúlás	3. fokozatú (QTc ≥ 501 ezredmásodperc vagy > 60 ezredmásodperc eltérés a kiindulási értéktől)	Függeszték fel a KRAZATI adagolását $\leq$ 1. fokozat eléréséig vagy kiindulási súlyossági fokra történő javulásig A KRAZATI adagolását az egy fokozattal alacsonyabb dózisszinttel folytassák
	4. fokozatú (kamrai arhythmia)	Hagyják abba végleg a KRAZATI adagolását

Mellékhatás	Súlyosság ^a	A kezelés módosítása
Egyéb mellékhatások	3. vagy 4. fokozatú	Függeszték fel a KRAZATI adagolását ≤ 1. fokozat eléréséig vagy kiindulási súlyossági fokra történő javulásig A KRAZATI adagolását az egy fokozattal alacsonyabb dózisszinttel folytassák

GPT = glutamát-piruvát-transzamináz, GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz, ULN = a normális tartomány felső határa

^a Az NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 5.0 verziójában definiált fokozatok

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 évesnél idősebb vagy fiatalabb betegek körében klinikailag releváns eltérést nem figyeltek meg. A 75 éven felüli betegek vonatkozásában kevés biztonságossági és hatásossági adat van. A dózis módosítása nem javasolt (lásd Különleges betegcsoportok a 4.8 pontban).

Májkárosodás

Az enyhétől a súlyos fokúig terjedő (A–C Child–Pugh-besorolású) májkárosodásban szenvedő betegeknél az adagrazib farmakokinetikájában klinikailag jelentős eltérésekre nem számítanak. Az enyhe, közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az adagrazib biztonságosságát és hatásosságát a 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A KRAZATI szájon át alkalmazandó. A tablettákat bevehetik étkezés közben vagy attól függetlenül is, és azokat vízzel, egészben kell lenyelni. A tabletták étkezés közben történő bevétele javíthatja a tolerálhatóságot.

Szilárd táplálékot nehezen nyelő betegeknek való beadás

A betegek a tablettákat szétoszlathatják 120 ml szénsavmentes, szobahőmérsékletű vízben, azok összezúzása nélkül. Más folyadékot nem szabad alkalmazni. A betegeknél addig kell végezniük a kevergetést, amíg a tabletták szét nem oszlanak, és az így keletkezett folyadékot rögtön meg kell inniük. Az elegy a küllemét tekintve fehér lehet, és az esetleg benne lévő apró tablettadarabokat nem szabad elrágni. Az edényt/poharat további 120 ml vízzel ki kell öblíteni, és azt rögtön meg kell inni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szűk terápiás indexű CYP3A szubsztrátok egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Emésztőrendszeri mellékhatások

Az adagrazib alkalmazása esetén előfordulhatnak emésztőrendszeri mellékhatások, köztük hasmenés, hányinger és hányás (lásd 4.8 pont).

A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni, és szupportív kezelést kell alkalmazni – beleértve a hasmenésgátló, hányás elleni vagy folyadékpótló kezelést, indikáció szerint. A mellékhatás súlyossága alapján a KRAZATI dózisát vagy csökkenteni kell, vagy ideiglenesen fel kell függeszteni a kezelést, amíg vissza nem áll ≤ 1 . fokozatra vagy a kiindulási súlyossági fokra, és azután ismét folytatni kell az alkalmazást egy kisebb dózissal (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás

Adagrazibbal kezelt betegeknél előfordultak megnövekedett transzaminázszintek (lásd 4.8 pont).

Májfunkciós laboratóriumi vizsgálati értékek, köztük a GOT-, a GPT-, az alkalikusfoszfatáz- és a vérbilirubinszint rendszeresen ellenőrizendő a KRAZATI készítménnyel végzett kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés megkezdése után 3 hónapig havonta, továbbá akkor, amikor klinikailag indokolt. Gyakoribb vérvizsgálat szükséges az olyan betegeknél, akiknél kialakul a transzamináz és/vagy az alkalikus foszfatáz emelkedett szintje. A mellékhatás súlyossága alapján az adagrazib dózisát vagy csökkenteni kell, vagy az alkalmazást ideiglenesen fel kell függeszteni, amíg vissza nem áll ≤ 1 . fokozatra vagy a kiindulási súlyossági fokra, és azután ismét folytatni kell az alkalmazását egy kisebb dózissal, vagy a kezelést végleg abba kell hagyni. A megnövekedett transzaminázszinttel rendelkező betegek KRAZATI-dózisainak módosításával kapcsolatban konkrét útmutatás található a 4.2 pontban.

A QT-szakasz megnyúlása

Adagrazibbal kezelt betegeknél előfordulhat a QTc-szakasz megnyúlása (lásd 4.8 pont). Javasolt, hogy a kezelés megkezdése előtt mindegyik betegnél végezzenek kiindulási elektrokardiográfiát (EKG), és a kezelés folyamán ismételjék meg.

Lehetőség szerint mellőzendő a KRAZATI alkalmazása az olyan betegeknél, akiknél veleszületett „hosszú QT” szindróma vagy egyidejű QTc-megnyúlás áll fenn, illetve akiknél előfordult már korábban *TdP* (*torsades de pointes*) típusú arrhythmia. A pangásos szívelégtelenségben szenvedő, a rendellenes elektrolit-háztartással rendelkező, illetve a QTc-szakaszt ismertén megnyújtó gyógyszereket szedő betegeknél fontolóra kell venni a rendszeres EKG-s és elektrolitos monitorozást. A mellékhatás súlyossága alapján és az esetlegesen előforduló elektrolitzavarok korrekciója után a KRAZATI készítménnyel végzett kezelés folytatható kisebb dózissal, illetve egy időre abbahagyható úgy, hogy azután kisebb dózissal folytatják ismét, miután a mellékhatás súlyossága visszaállt ≤ 1 . fokozatra vagy a kiindulási súlyossági fokra. Azon betegeknél, akiknél a QTc-szakasz megnyúlása mellett életveszélyes arrhythmia jelei vagy tünetei alakulnak ki, a KRAZATI alkalmazását végleg abba kell hagyni (lásd 4.2, 4.5 és 4.8 pont). A QTc-szakaszt ismertén megnyújtó gyógyszerek alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

CYP3A-szubsztrátok

Az adagrazib erős CYP3A4-gátló. Ellenjavallt együtt adni azokkal a gyógyszerekkel, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel társul (pl. alfuzozsin, amiodaron, ciszaprid, pimozyd, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovasztatin, szimvasztatin, szildenafil, sziirolimus, midazolám, triazolám, tikagrelor és takrolimus).

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat (SCAR), köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek a KRAZATI alkalmazásával összefüggésben, amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek is lehetnek.

A betegeket tájékoztatni kell a bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és szoros monitorozásuk szükséges a bőrreakciók kialakulása tekintetében. Ha SCAR gyanúja merül fel, a KRAZATI alkalmazását le kell állítani, és a beteget kivizsgálás és kezelés céljából szakrendelésre kell utalni. Ha megerősítést nyer, hogy az adagrazib alkalmazásával összefüggésben SJS, TEN vagy DRESS alakult ki, a KRAZATI alkalmazását véglegesen le kell állítani.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok szerint az adagrazibot leginkább a CYP3A4 metabolizálja, és reverzibilis inhibitora a CYP2B6, a CYP2C9, a CYP2D6 és a CYP3A4 enzimnek, valamint időfüggő inhibitora a CYP3A4-nek. *In vitro* az adagrazib a BCRP-nek szubsztrátja, és gátolja a következőket: P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 és OCT1.

Más gyógyszerek adagrazibra kifejtett hatása

Erős CYP3A-induktorok

Amikor egészséges vizsgálati alanyoknál az adagrazib egyetlen 600 mg-os adagja mellett több adag 600 mg-os rifampicin-készítményt adtak naponta egyszer (erős CYP3A4-induktor), az 88%-kal csökkentette az adagrazibra vonatkozó C_{max} -értéket, 95%-kal pedig az AUC-értéket. Az erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása kerülendő.

Erős CYP3A-inhibitorok

Egyetlen 200 mg-os adagnak (a jóváhagyott ajánlott dózis 0,33-szorosa) itrakonazzal (erős CYP3A-inhibitor) történő egyidejű alkalmazását követően az adagrazibra vonatkozó C_{max} értékében 2,4-szeres, az AUC-értékben pedig 4-szeres növekedést tapasztaltak. Az erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása kerülendő.

Az adagrazib más gyógyszerekre kifejtett hatása

A citokróm P450 (CYP) enzimek szubsztrátjai

CYP3A4-szubsztrátok: Amikor egészséges vizsgálati alanyoknál szájon át szedhető midazolám (szenzitív CYP3A4 szubsztrát) mellett több adag adagrazibot (400 mg naponta kétszer) adtak, attól a midazolámra vonatkozó AUC körülbelül 21-szeres növekedését tapasztalták. Napi kétszeri több adag 600 mg-os adagrazib adása a betegeknél a szájon át szedhető midazolámra vonatkozó AUC-értéket várhatóan 31-szeres mértékben növeli. Az adagrazib szenzitív CYP3A-szubsztrátokkal történő egyidejű alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az adott szubsztrátokra vonatkozó alkalmazási előírásban ettől eltérő eljárást javasolnak.

CYP2C9-szubsztrátok: *In vitro* az adagrazib gátolja a CYP2C9-et. Kerülendő az adagrazib olyan szenzitív CYP2C9-szubsztrátokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyekkel minimális koncentrációváltozások súlyos mellékhatásokhoz vezethetnek; kivéve, ha az adott szubsztrátokra vonatkozó alkalmazási előírásban ettől eltérő eljárást javasolnak.

CYP2D6-szubsztrátok: Amikor egészséges vizsgálati alanyoknál dextrometorfán (szenzitív CYP2D6-szubsztrát) mellett több adag adagrazibot (400 mg naponta kétszer) alkalmaztak, attól a dextrometorfánra vonatkozó AUC 1,8-szeres növekedését tapasztalták. A napi kétszeri 600 mg adagrazib adása a betegeknél a dextrometorfánra vonatkozó AUC-értéket várhatóan 2,4-szeres mértékben növeli. Kerülendő az adagrazib olyan szenzitív CYP2D6-szubsztrátokkal történő egyidejű

alkalmazása, amelyekkel minimális koncentrációváltozások súlyos mellékhatásokhoz vezethetnek; kivéve, ha az adott szubsztrátokra vonatkozó alkalmazási előírásban ettől eltérő eljárást javasolnak.

Transzporterrendszerek

A P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátjai

Egészséges vizsgálati alanyoknál az adagrazib egyetlen 600 mg-os adagjának az adásától a digoxinra (P-gp-szubsztrát) vonatkozó C_{max} -érték 1,1-szeres, illetve az AUC-érték 1,4-szeres növekedését tapasztalták. Kerülendő az adagrazib olyan P-gp-szubsztrátokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyekkel minimális koncentrációváltozások súlyos mellékhatásokhoz vezethetnek; kivéve, ha az adott szubsztrátokra vonatkozó alkalmazási előírásban ettől eltérő eljárást javasolnak.

Az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP), illetve a szervesanion-transzporter polipeptid 1B1 (OATP1B1) molekulák szubsztrátjai

Az adagrazibbal történő együtt adásnál a rozuvasztatin (BCRP/OATP1B1-szubsztrát) farmakokinetikájában klinikai szempontból jelentős eltéréseket nem figyeltek meg.

A QTc-szakaszt ismertén megnyújtó gyógyszerek

A QTc-szakaszt ismertén megnyújtó gyógyszerek adagrazibbal történő együttes adásának a hatása nem ismert. A QTc-szakaszt ismertén megnyújtó gyógyszerek alkalmazása kerülendő. Ha nem kerülhető el ilyen gyógyszerek egyidejű adása, rendszeres EKG monitorozást kell végezni (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők, fogamzásgátlás

Az adagrazib alkalmazása nem ajánlott olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Az adagrazibot kapó fogamzóképes nőbetegeknek megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint az adagrazib utolsó adagját követően még legalább 5 napig.

Terhesség

Nincsenek az adagrazib terhes nőknél történő alkalmazásából származó adatok. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). Az adagrazib alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nincsenek adatok az adagrazibnak, illetve metabolitjainak az anyatejben való jelenlétéről, valamint az adagrazib anyatejjel táplált gyermekekre, illetve a tejelválasztásra kifejtett hatásairól. Az anyatejjel táplált újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Az adagrazib nem alkalmazható a szoptatás időszakában.

Termékenység

Az adagrazib termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az adagrazib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az adagrazib alkalmazását követően előfordulhat szédülés (beleértve a vertigót és a fáradtságot) (lásd 4.8 pont).

Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy szédülés fordulhat elő, és hogy ilyen esetben ne vezessenek gépjárművet, ne kezeljenek gépeket, és ne vegyenek részt más olyan tevékenységben, amelynél ez számukra vagy mások számára kockázattal járna.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások: hasmenés (71,5%), hányinger (68,1%), hányás (57,7%), fáradtság (57,3%), anaemia (33,5%), megnövekedett vérkreatininszint (31,5%), étvágycsökkenés (30,0%), perifériás oedema (30,0%), megnövekedett GOT-szint (28,5%), megnövekedett GPT-szint (27,7%), szédülés (21,5%), hyponatraemia (21,2%) és a vérben lévő alkalikus foszfatáz emelkedett szintje (20,0%).

A leggyakoribb súlyos intenzitású mellékhatások (NCI CTCAE szerinti ≥ 3 . fokozat): anaemia (11,2%), fáradtság (8,8%), hyponatraemia (6,2%), megnövekedett lipázszint (5,8%), kisebb limfocitaszám (5,0%), QT-megnyúlás az EKG-n (5,0%), megnövekedett GPT-szint (5,0%) és megnövekedett GOT-szint (5,0%).

A leggyakoribb klinikailag súlyos mellékhatások: megnövekedett vérkreatininszint (2,7%), hyponatraemia (2,7%) és hányinger (2,3%).

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások: pneumonitis ($< 1\%$), hányinger ($< 1\%$), fáradtság ($< 1\%$), megnövekedett GPT-szint ($< 1\%$) és megnövekedett GOT-szint ($< 1\%$).

A dóziscsökkentéshez vagy az adagolás megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatások: hányinger (20,4%), fáradtság (14,6%), hasmenés (14,2%), hányás (13,5%), megnövekedett GPT-szint (11,2%), megnövekedett GOT-szint (9,2%), megnövekedett vérkreatininszint (6,2%), QT-megnyúlás az EKG-n (5,8%) és anaemia (5,0%).

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások szervrendszeri kategóriánként, preferált kifejezések és gyakoriság szerint vannak felsorolva.

A mellékhatások gyakoriságára vonatkozó becslések 260 olyan betegről származnak, akik napi kétszeri 600 mg dózisú adagrazibnak voltak kitéve 7,3 hónap medián időtartamon át, összevont klinikai vizsgálatokat tekintve, amelyekben részt vettek KRAS G12C mutációra-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben ($n = 188$), vastag- vagy végbélrákban ($n = 46$), illetve egyéb szolid daganatokban ($n = 26$) szenvedő betegek. Az elsődleges klinikai vizsgálatban részt vevő résztvevők jellemzőit illetően az 5.1 részből tájékozódhat.

A klinikai vizsgálatokból származó mellékhatás-gyakoriságok a nemkívánatos események kiváltó okától független gyakoriságokként vannak megadva; a gyakoriságbecslésnél számításba vett nemkívánatos események egy részének lehet, hogy más kiváltó okai voltak, mint például a kezelés alatt álló betegség, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek, illetve egyéb független tényezők.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben szerepelnek.

3. táblázat: Adagrazibbal kezelt betegeknél jelzett mellékhatások

	Klinikai vizsgálatokban adagrazibbal (600 mg, naponta kétszer) kezelt összes vizsgálati alany N = 260		
Szervrendszer mellékhatás	Gyakorisági kategória	Összes fokozat %	≥ 3. fokozat %
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
anaemia	Nagyon gyakori	33,5	11,2
kisebb limfocitaszám ¹	Nagyon gyakori	10,8	5,0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
hyponatraemia	Nagyon gyakori	21,2	6,2
étvágycsökkenés	Nagyon gyakori	30,0	2,3
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
szédülékenység ²	Nagyon gyakori	21,5	1,5
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
QT-megnyúlás az EKG-n	Nagyon gyakori	17,3	5,0
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
pneumonitis	Gyakori	5,4	1,9
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
hasmenés	Nagyon gyakori	71,5	4,6
hányinger	Nagyon gyakori	68,1	4,2
hányás	Nagyon gyakori	57,7	1,9
megnövekedett lipázszint	Nagyon gyakori	13,1	5,8
megnövekedett amilázszint	Nagyon gyakori	11,9	< 1
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
hepatotoxicitás ³	Nagyon gyakori	39,2	7,7
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
megnövekedett vér kreatininszint	Nagyon gyakori	31,5	< 1
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
fáradtság ⁴	Nagyon gyakori	57,3	8,8
perifériás oedema	Nagyon gyakori	30,0	< 1

¹ Beleértendő az alacsony limfocitaszám és a lymphocytopenia

² Beleértendő a szédülés és a vertigo

³ Beleértendő: megnövekedett GOT-szint, megnövekedett GPT-szint, a vérben lévő alkalikus foszfatáz megemelkedett szintje, megemelkedett vérbilirubinszint, megnövekedett gamma-glutamil-transzferáz-szint (GGT), megnövekedett májenzim szint, májfunkciós vizsgálat megnövekedett értékei, valamint összetett [mixed] jellegű májkárosodás

⁴ Beleértendő a fáradtság és az asthenia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Emésztőrendszeri mellékhatások

Emésztőrendszeri mellékhatások az adagrazibot szedő betegek 90,0%-ánál fordulnak elő, és ezek közé tartozik a hasmenés (71,5%, ≥ G3 4,6%), a hányinger (68,1%, ≥ G3 4,2%) és a hányás (57,7%, ≥ G3 1,9%). Ezek az események olyan potenciális következményekhez vezethetnek, mint például a kiszáradás, a hyponatraemia, a megnövekedett vér kreatininszint és az akut vesekárosodás.

Hasmenés miatt a betegek 14,2%-ánál, hányinger miatt 20,4%-ánál, hányás miatt pedig 13,5%-ánál szakították meg az adagolást, vagy csökkentették a dózist. A kezelés hányinger miatt történő abbahagyása 0,4% volt. Nem jelentettek olyan hasmenést vagy hányást, amely a kezelés abbahagyásához vezetett.

Hepatotoxicitás

Hepatotoxicitással kapcsolatos reakciókat az adagrazibbal kezelt betegek 39,2%-ánál (fokozattól függetlenül), illetve 7,7%-ánál (≥ 3 . fokozat) jelentettek. A GPT-szint megemelkedése a betegek 27,7%-ánál fordult elő, a GOT-szint megemelkedése pedig a betegek 28,5%-ánál. A GPT- és a GOT-szint ≥ 3 . fokozatú megemelkedése a betegek 5,0%-ánál fordult elő. Májkárosodást a betegek $< 1\%$ -ánál jelentettek. A mellékhatások első megjelenéséig eltelt idők mediánjai: 22 nap a megnövekedett GPT- és GOT-szint, 39,5 nap a bilirubin vérben mért szintjének megemelkedése, illetve 25,5 nap a vérben lévő alkalikus foszfatáz megnövekedett szintje esetében, és ezek 17; 15; 7,5; illetve 22 napig (medián) tartottak.

A GPT-szint emelkedése miatt a betegek 11,2%-ánál szakították meg az adagolást, és/vagy csökkentették a dózist, a GOT-szint emelkedése miatt pedig 9,2%-uknál. A GOT- vagy a GPT-szint emelkedése miatt a kezelés abbahagyásának aránya mindkét esetben 0,4% volt.

QT-megnyúlás

Kiinduláskor és a vizsgálat folyamán később egyaránt elvégzett EKG-értékelésekkel a korrigált QT-szakasz (QTcF) 500 ezredmásodpercnél nagyobb mértékű megnyúlása a 257 beteg 6,6%-ánál jelentkezett. A QTcF-szakasz kiinduláshoz viszonyított > 60 ezredmásodperces növekedése a betegek 13,2%-ánál fordult elő. A súlyos intenzitású mellékhatásként (CTCAE szerinti 3. és nagyobb fokozatú) jelentett QT-szakasz-megnyúlás első bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 8 nap volt, 6 napos medián időtartammal.

A QT-szakasz megnyúlása miatt a betegek 5,8%-ánál szakították meg az adagolást, és/vagy csökkentették a dózist (lásd 4.2 és 4.4 pont). Nem figyeltek meg olyan QT-szakasz-megnyúlást, amely a kezelés abbahagyásához vezetett.

Anaemia

A betegek 33,5%-ánál jelentettek bármilyen fokú vérszegénységet, a betegek 11,2%-ánál pedig ≥ 3 fokozatú eseményekről számoltak be. Az első dózistól az anaemia első megjelenéséig eltelt medián idő 22 nap volt, a medián időtartam pedig 31 nap. A vérszegénység a betegek 5,0%-ánál vezetett az adag csökkentéséhez vagy az adagolás megszakításához. Nem jelentettek a kezelés vérszegénység miatti abbahagyásáról szóló esetet.

Megnövekedett vérkreatininszint

Megnövekedett vérkreatininszintről, súlyossági fokozattól függetlenül, a betegek 31,5%-ánál számoltak be, az ilyen események a betegek $< 1\%$ -ánál voltak ≥ 3 . fokozatúak. Az első adag bevitelétől a mellékhatás első megjelenéséig eltelt idő mediánja 10,5 nap volt, amely 23,0 napig (medián) tartott. A legtöbb eset olyan laboratóriumi lelet volt, amely beavatkozást igényelt, és továbbra sem ismert, hogy ezek az értékbeli növekedések a glomeruláris filtrációs ráta csökkenésnek velejárói-e. Továbbá a vérkreatininnel kapcsolatos esemény visszavezethető lehet olyan emésztőrendszeri folyadékvesztésekre, amelyek kiszáradással és/vagy hyponatraemiával is összefüggésben állhatnak.

A megnövekedett vérkreatininszint a betegek 6,2%-ánál vezetett a dózis csökkentéséhez vagy az adagolás megszakításához. Nem figyeltek meg olyan vérkreatininszint-növekedést, amely a kezelés abbahagyásához vezetett.

Hyponatraemia

Hyponatraemiáról az adagrazibbal kezelt betegek 21,2%-ánál (fokozattól függetlenül), illetve 6,2%-ánál (≥ 3 . fokozat) számoltak be. A hyponatraemia a betegek 3,1%-ánál vezetett a dózis csökkentéséhez vagy az adagolás megszakításához. Az első adag beadásától a mellékhatás első

megjelenéséig eltelt idő mediánja 24 nap volt, amely 15 napig (medián) tartott. Nem figyeltek meg olyan hyponatraemiát, amely a kezelés abbahagyásához vezetett.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagrazib készítményt 117, 65 éves vagy annál idősebb beteg esetében vizsgálták. A 65 évesnél fiatalabbakkal összehasonlítva a biztonságossági profilban klinikai szempontból releváns eltérést nem figyeltek meg, kivéve a fáradtság (62,4% vs. 51,7%), az étvágycsökkenés (37,6% vs. 23,8%) és a szédülés (27,4% vs. 15,4%) tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a kezelést meg kell szakítani, és el kell kezdeni az általános szupportív terápiát, a beteg állapotához viszonyítva. Az adagrazib túladagolására nincs konkrét antidotum vagy kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XX77

Hatásmechanizmus

Az adagrazib a KRAS (Kirsten-féle patkányszarkóma virális onkogénjének homológja) G12C-nek szelektív, irreverzibilis inhibitora, amely kovalensen kötődik a mutáns ciszteinhez a KRAS G12C-ben, és zárja a mutáns KRAS-fehérjét annak inaktív, GDP-kötött konformációjában, ami pedig meggátolja a KRAS-függő downstream jelátvitelt. Az adagrazib gátolja a daganatsejtek gyarapodását és életképességét a KRAS G12C mutációkat hordozó sejtek esetében, és KRAS G12C-pozitív nem klinikai daganatmodellekben az egyéb komponensekre alig hatva (vagyis minimális off-target aktivitás mellett) regressziót eredményez.

A szív elektrofiziológiája

A napi kétszeri 600 mg adagrazib alkalmazása után a betegeknek a populációra vonatkozó mértani közép egyensúlyi állapotú maximális koncentrációnál ($C_{max,ss}$) a koncentráció-QTcF-viszony alapján a QTcF kiindulástól való eltéréseinek ($\Delta QTcF$) a középértéke 17,93 ezredmásodperc volt (a 90%-os CI: 15,13–20,73 ezredmásodperc).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az adagrazib hatásosságát a KRYSTAL-1 (Study 849-001) elnevezésű, multicentrikus, egykaros, nyílt elrendezésű, több bővítőkohorszot alkalmazó (multiple expansion cohort) vizsgálatban értékelték. A kulcsfontosságú (pivotális) hatásossági kohorszba, vagyis az „A” kohorszba olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeket vontak be, akiknél jelen volt a KRAS G12C mutáció, és részesültek már platinaalapú kezeléssorozattal és immunellenőrzőpontgátlóval végzett kezelésben. A KRAS G12C mutációt prospektíven, daganatszövetben helyi laboratóriumok állapították meg újgenerációs szekvenálás (NGS), polimeráz láncreakció (PCR) vagy Sanger-szekvenálás segítségével. A pivotális kohorszból kizárták az olyan betegeket, akiknél aktív agyi áttét vagy rákos meningitis állt fenn, vagy előfordult a közelmúltban jelentős haemoptysis vagy

vérzés, illetve akiket már kezeltek *KRAS* G12C-inhibitorral. A betegek az adagrazib 600 mg-os adagját kapták, szájon át, naponta kétszer, monoterápiaként, elfogadhatatlan toxicitás vagy betegségprogresszió megjelenéséig.

Az „A” kohorsz esetében az elsődleges hatásossági végpont a RECIST v1.1 szerinti objektív terápiás válaszarány (ORR, objective response rate), és második végpont a terápiás válasz időtartama (DOR, duration of response) volt. Mind a két végpontot az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi áttekintés útján értékelték ki.

Összesen 116 beteget vontak be, illetve kezeltek adagrazibbal mediánértékben 5,7 hónapig, átlagban pedig 7,0 hónapig.

A medián életkor 64,0 év volt (tartomány: 25–89 év); 56,0% volt nő; 83,6% volt fehér bőrű; 7,8% volt fekete bőrű; 4,3% volt ázsiai, 4,3% pedig egyéb besorolású. Az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) szerinti teljesítőképességi státusz 0 (15,5%) vagy 1 (83,6%) volt. A daganat szövettani jellege a betegek 97,4%-ánál volt adenocarcinoma, és a betegek 88,8%-ánál állt fenn metasztatikus betegség. A betegek mediánértékben 2-féle (tartomány: 1–7) szisztémás terápiában részesültek előzőleg; 43,1% részesült 1 kezelési próbálkozásban, 34,5% 2 kezelési próbálkozásban, 10,3% 3 kezelési próbálkozásban, és 12,1% 4 vagy több kezelési próbálkozásban; 98,3% esetében már végeztek előzőleg mind platinaalapú, mind anti-PD-1/PD-L1-terápiát. A betegség a következő szöveteket érintette: 86,2%-nál a tüdő, 58,6%-nál nyirokcsomó, 43,1%-nál csont, 29,3%-nál az agy, 20,7%-nál a máj, 19,8%-nál mellékvese, illetve 30,2%-nál egyéb.

A hatásossági eredmények a 4. táblázatban vannak összefoglalva.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a KRYSTAL-1 vizsgálatban olyan, előrehaladott *KRAS* G12C-mutáns NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akiket előzőleg már kezeltek platina-kemoterápiával és immunellenőrzőpont-gátlóval

Végpont	Adagrazib (n = 116)
Objektív terápiás válaszarány (95%-os CI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Teljes terápiás válasz aránya, %	0,9
Részleges terápiás válasz aránya, %	40,5
A terápiás válasz időtartama^{a,b}	
Objektív terápiás választ mutató betegek száma	48
Medián, hónapban (95%-os CI)	8,5 (6,2; 13,8)
A terápiás válaszok részaránya ≥ 6 hónap, % ^c	58,3

CI = konfidenciaintervallum

^a Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi áttekintés (BICR, Blinded Independent Central Review) szerint értékelve

^b 2021. október 15-i adatállapotok (adatvágás, data cut) alapján

^c A mérőföldkönek tekintett időt meghaladó terápiás válasz időtartamát mutató betegek megfigyelt részaránya

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az adagrazib vizsgálati eredményeinek a benyújtási kötelezettségétől minden szolid és hematológiai rosszindulatú elváltozás kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes forgalomba hozatali engedély

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az adagrazib farmakokinetikájának a jellegét egészséges vizsgálati alanyoknál és KRAS G12C-mutációt hordozó betegeknél határozták meg. Az adagrazibra vonatkozó AUC- és C_{max} -érték a 400 mg – 600 mg dózistartományban a dózissal arányosan növekszik. Amikor a betegeknél napi kétszer 600 mg dózist alkalmaztak, az adagrazib egyensúlyi állapotát az alkalmazástól számítva 8 napon belül érték el, és az adagrazib akkumulációja egyetlen adaghoz viszonyítva körülbelül 6-szoros volt.

Felszívódás

Az adagrazib abszolút orális biohasznosulása nem ismert. Az adagrazib medián t_{max} -értéke körülbelül 6 óra.

Táplálékok hatása

Magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étel adását követően az adagrazib farmakokinetikájában klinikai szempontból jelentős eltéréseket nem figyeltek meg.

Eloszlás

Az adagrazib látszólagos megoszlási térfogata (V_z/F) mértani középértékben (és a relatív szórás százalékban) egészséges vizsgálati alanyoknál 942 l (57%). Az adagrazib emberi plazmára vonatkozó kötési hajlama körülbelül 99%.

Elimináció

Populációs PK elemzés alapján egyensúlyi állapotban a becsült terminális felezési idő ($t_{1/2}$) körülbelül 29 óra, és a látszólagos orális clearance (CL/F) körülbelül 25,8 l/óra.

Metabolizmus

Az adagrazib metabolizmusát elsősorban a CYP3A4 enzim végzi, és az adagrazib a saját CYP3A4-metabolizmusát gátolja.

Kiválasztódás

Az izotóppal megjelölt adagrazib egyetlen orális adagját követően az adagnak körülbelül 75%-a jelent meg a székletben, és 4,5%-a jelent meg vizeletben.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az adagrazib farmakokinetikájában klinikai szempontból jelentős eltéréseket nem figyeltek meg életkor (19–89 év), nem, rassz (fehér bőrű, fekete bőrű és ázsiai), testtömeg (36–139 kg), ECOG szerinti teljesítőképességi pontszám (0, 1), illetve daganatterhelés szerint. Az enyhétől a súlyos fokig terjedő vesekárosodásban (CL_{cr} : 15 – < 90 ml/perc, Cockcroft–Gault-képlettel becsülve), illetve az enyhétől a súlyos fokig terjedő májkárosodásban (Child–Pugh-osztály: A–C) szenvedő betegeknél az adagrazib farmakokinetikájában klinikai szempontból jelentős eltérésekre nem kell számítani.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Adagrazibbal végzett, ismételt adagolású dóziszra vonatkozó nem klinikai biztonságossági vizsgálatok során patkányoknál ≥ 300 mg/ttkg/nap dózisonál (humán ekvivalens dózis: 2900 mg/nap) előfordultak idő előtti elhullások. A túlélő állatoknál az elsődleges lelet patkányok és kutyák esetében reverzibilis foszfolipidózis volt több szervben. Patkánynál célszövet volt: tüdő, trachea, szív, vázizom, csontvelő, lép, hasnyálmirigy, valamint nőtények nemi szervei. Kutyánál célszövet volt: csontvelő, tüdő, szív és lép. A vakuolizáció mértéke és a habos makrofágok jelenléte szembetűnőbb volt a patkányoknál, mint a kutyáknál, és ezek a hatások mindkét faj esetében olyan szisztémás expozíciók alatt fordultak elő (AUC alapján), amelyek a napi kétszer 600 mg adagrazibot kapó embereknél voltak tapasztalhatók. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint a 13 héten át tartó, patkányokkal és kutyákkal végzett vizsgálatban 150 mg/ttkg/nap (human ekvivalens dózis: 1450 mg/nap), illetve 15 mg/ttkg (human ekvivalens dózis: 600 mg/nap) volt.

Genotoxicitás, karcinogenitás

In vitro és *in vivo* vizsgálatok egy együttesében az adagrazib nem volt sem mutagén, sem genotoxikus. Az adagrazibbal karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Reproduktív toxicitás

Részletekbe menő termékenységi vizsgálatokat az adagrazibbal állatokon nem végeztek. A patkányokon és kutyákon végzett általános toxikológiai vizsgálatok során a nőtények nemi szerveiben fellépő vakuolizációnak foszfolipidózisra utaló nyilvánvaló jelét tapasztalták; ez az adagolás abbahagyása után visszafejlődött, és nem tekintették károsnak.

Amikor adagrazibot adtak vemhes patkányoknak legfeljebb 270 mg/ttkg/nap (humán ekvivalens dózis: 2600 mg/nap) dózisban organogenezis időszakai alatt, az anyai toxicitásokhoz vezetett; habár 90 mg/ttkg/nap (humán ekvivalens dózis: 870 mg/nap) esetében nem voltak anyai és a magzati fejlődésre irányuló mellékhatások. Nyulaknál, 30 mg/ttkg/nap (humán ekvivalens dózis: 580 mg/nap) dózisoknál nem voltak a nőtény állatokra és a magzatokra irányuló mellékhatások. Magasabb dózisok nyulak esetében anyai toxicitásokhoz és embriofötális elhulláshoz vezettek. A patkányokon és a nyulakon végzett vizsgálatok során a mellékhatást még nem okozó dózisszintekkel összefüggő expozíciók kisebbek voltak (kevesebb mint 1-szeresen), mint amiket a napi kétszer 600 mg-os klinikai dózist kapó embereknél tapasztaltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E 460)
mannit (E 421)
krospovidon
vízmentes koloid szilícium-dioxid (E 551)
magnézium-sztearát (növényi eredetű)

Filmbevonat

hipromellóz
titán-dioxid (E 171)
polidextróz (E 1200)
talkum (E 553b)
maltodextrin
közepes szénláncú trigliceridek (növényi eredetű)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, átlátszatlan HDPE tartály fehér, gyermekbiztos polipropilén záróelemmel és alumíniumfóliából készült hőindukciós lezárással, dobozban. Az egyes HDPE tartályok két 1 g-os szárító szilikagél-tartalmú tasakot tartalmaznak.

Kiszerelések: 120 db vagy 180 db filmtablettát tartalmazó tartály.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. január 5.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat dátuma
Az adagrazib <i>KRAS</i> G12C-mutáns NSCLC-ben szenvedő betegek kezelésében való hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja be kell, hogy nyújtsa a klinikai vizsgálati beszámolót a KRYSTAL-12 elnevezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatról, amely összehasonlítja az adagrazibot és a docetaxelt a <i>KRAS</i> G12C mutációt hordozó, NSCLC-ben szenvedő, előzőleg kezelt betegeknél. A klinikai vizsgálatról szóló beszámoló leendő benyújtója:	2024. III. negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

KRAZATI 200 mg filmtabletta
adagrazib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg adagrazibot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

120 db filmtabletta
180 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1744/001 120 db filmtabletta
EU/1/23/1744/002 180 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

KRAZATI 200 mg [Csak a külső csomagolás]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Csak a külső csomagolás]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN [Csak a külső csomagolás]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

KRAZATI 200 mg filmtabletta adagrazib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a KRAZATI, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KRAZATI szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a KRAZATI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KRAZATI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a KRAZATI, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KRAZATI az adagrazib nevű hatóanyagot tartalmazza, és a daganatellenes (antineoplasztikus) gyógyszerek csoportjába tartozik.

A KRAZATI úgynevezett nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő felnőttek kezelésére szolgál, olyan esetekben, amikor az előrehaladott állapotú, vagy áttért a szervezet más részeire.

A KRAZATI-t olyan esetekben alkalmazzák, amikor az előzőleg alkalmazott kezelések nem voltak képesek megállítani a rákos elváltozás növekedését vagy terjedését, és a rákos sejtek olyan módosulásokat (mutációkat) hordoznak, amelyekkel azok az úgynevezett KRAS G12C fehérjének egy rendellenes formáját állíthatják elő. A kezelőorvosa előzőleg még ellenőrizni fogja egy vizsgálattal, hogy az Ön rákos sejtjeiben jelen van-e ez a módosulás, hogy meggyőződjön arról, hogy a KRAZATI alkalmazható Önnél.

Milyen módon hat a KRAZATI?

A rendellenes KRAS G12C fehérje a rákos sejteket féktelen növekedésre készíti. A KRAZATI-ban lévő hatóanyag, az adagrazib, rákapcsolódik erre a rendellenes fehérjére, és leállítja annak működését, ez pedig lelassíthatja vagy leállíthatja a rákos elváltozás terjedését.

Ha kérdései vannak ennek a gyógyszernek a hatásmechanizmusáról vagy arról, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

2. Tudnivalók a KRAZATI szedése előtt

Ne szedje a KRAZATI-t,

- ha allergiás az adagrazibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatásokat okozhatnak:
 - alfuzoszin (a prosztatata jóindulatú megnagyobbodásának kezelésére alkalmazzák),
 - amiodaron (szívproblémák kezelésére alkalmazzák),
 - ciszaprid (az éjszakai gyomorégés és más gyomor-bélrendszeri rendellenességek tüneteinek kezelésére alkalmazzák),
 - pimozyd, kvetiapin (úgynevezett antipszichotikus gyógyszerek),
 - kinidin (malária és szívproblémák kezelésére alkalmazzák),
 - ergotamin, dihidroergotamin (migrén kezelésére alkalmazzák),
 - lovasztatin, szimvasztatin (koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák),
 - szildenafil (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák),
 - triazolám (álmatlanság kezelésére alkalmazzák),
 - szilolimusz, takrolimus (az átültetett szervek kilökődésének megelőzésére alkalmazzák),
 - tikagrelor (a szívromham és az agyi érkatasztrófa [sztrók] megelőzésére alkalmazzák).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A KRAZATI szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A KRAZATI hatással lehet a májára. A kezelőorvosa elvégezhet néhány vizsgálatot, mielőtt Ön elkezdje a KRAZATI szedését, valamint a kezelésének az első 3 hónapjában havonta egyszer, illetve ahogy a kezelőorvosa szükségesnek tekinti. Ezen vizsgálatok eredményei alapján az Ön KRAZATI-adagját csökkenthetik, illetve az kezelést megszakíthatják, esetleg véglegesen leállíthatják.

A KRAZATI szedése **előtt** beszéljen a kezelőorvosával, ha:

- szív- vagy keringési problémája van,
- a szívének olyan rendellenes elektromos aktivitását tapasztalja vagy tapasztalta, ami hatással van annak ritmusára, vagy
- bármilyen olyan szívgyógyszert szed, ami szívritmuszavarok kockázatával jár, lásd az **Egyéb gyógyszerek és a KRAZATI** című részt.

A kezelőorvosa dönt majd arról, hogy ez a gyógyszer alkalmazható-e Önnél, és lehet, hogy rendszeresen ellenőrzi majd az Ön szívét úgynevezett elektrokardiográfiás vizsgálattal (EKG; a szív elektromos aktivitását mérő vizsgálati eljárás), és ennek megfelelően állítja be az Ön KRAZATI-adagját.

A kezelésének az ideje **alatt** beszéljen a kezelőorvosával, ha:

- olyan problémákat kezd tapasztalni, mint a hasmenés, a (hányinger, illetve a hányás. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy csökkenti az adagot, vagy megszakítja, esetleg véglegesen leállítja az Ön KRAZATI-val végzett kezelését.
- szédülést érez, vagy olyan szívproblémák alakulnak ki Önnél, mint például a gyors vagy a szokványostól eltérő szívverés.

A KRAZATI alkalmazásával összefüggésben súlyos, akár halálos kimenetelű bőrreakciókat (például Stevens–Johnson-szindrómát, toxikus epidermális nekrolízist, valamint eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót) jelentettek.

Hagyja abba a KRAZATI alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezen súlyos bőrreakciók bármely tünetét észleli (ide tartozhatnak a törzsön megjelenő vöröses, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kerek, középen gyakran hólyagos foltok, a bőrhámlás, a szájbán, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemben megjelenő fekélyek, a kiterjedt bőrkiütések és a nyirokcsomók

megnagyobbodása. Ezeknek a súlyos bőrkütiéseknek a megjelenését megelőzheti láz vagy influenzaszerű tünetek fellépése).

Gyermekek és serdülők

A KRAZATI-t gyermekek és serdülők körében nem vizsgálták. A KRAZATI-val végzett kezelés 18 éven aluliaknál nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a KRAZATI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Erre azért van szükség, mert a KRAZATI hatással lehet más gyógyszerek működésére, és más gyógyszerek is hatással lehetnek a KRAZATI működésére.

Lásd a **Ne szedje a KRAZATI-t** című részt abban az esetben, ha olyan gyógyszert szed, ami kölcsönhatásba léphet a KRAZATI-val.

Bizonyos gyógyszerek és gyógynövénykészítmények hatására előfordulhat, hogy a KRAZATI kevésbé jól hat, azáltal, hogy csökkentik a KRAZATI vérben lévő mennyiségét. Ilyen gyógyszerek a következők:

- rifampicin (tuberkulózis és más fertőzések kezelésére szolgál);
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin (epilepszia kezelésére szolgál);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*; gyógyszerként és gyógynövénykészítményként egyaránt kapható, és depresszió kezelésére szolgál).

Bizonyos gyógyszerek növelhetik a KRAZATI mellékhatásainak a kockázatát azáltal, hogy növelik a KRAZATI vérben lévő mennyiségét. Ezek közé tartoznak az alábbi gyógyszerek:

- itakonazol, ketokonazol, pozakonazol vagy vorikonazol (gombás fertőzések kezelésére szolgál),
- klaritromicin, telitromicin vagy troleandomicin (bakteriális fertőzések kezelésére szolgál),
- ritonavir (más gyógyszerekkel együtt a HIV kezelésére szolgál).

A KRAZATI fokozhatja egyes gyógyszerek mellékhatásait azáltal, hogy növeli ezen gyógyszerek vérben lévő mennyiségét. Ilyen gyógyszerek például a következők:

- warfarin (vérrögök kezelésére szolgál). Lehet, hogy a kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell, hogy mennyi idő alatt alvad meg az Ön vére (protrombinidő véralvadás-vizsgálat vagy INR-teszt).

Egyes gyógyszerek megváltoztathatják a szívében az elektromos vezetést, különösen a KRAZATI-val egyidejűleg alkalmazva. Ilyen gyógyszerek például a következők:

- egyes szívritmus-rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, hidrokinidin, ibutilid, nifekalant, prokainamid, kinidin, szotalol);
- bakteriális vagy gombás fertőzések kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (pl. azitromicin, ciprofloxacin, klaritromicin, eritromicin, levofloxacin, moxifloxacin, roxitromicin, flukonazol) vagy malária kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (pl. klorokin, halofantrin, hidroxiklorokin);
- emésztőrendszeri rendellenességek kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (pl. klórpromazin, domperidon, droperidol, valamint hányinger kezelésére szolgáló ondanszetron; hasmenés kezelésére szolgáló loperamid);
- szkizofrénia és hangulatproblémák kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (pl. klórprotixén, citaloprám, eszitaloprám, haloperidol, szulpirid);
- egyebek (pl. vérrögök megelőzésére szolgáló anagrelid és cilosztazol; magas vérnyomás kezelésére szolgáló bepridil; Alzheimer-kór kezelésére szolgáló donepezil; fájdalom és opioidfüggőség kezelésére szolgáló metadon; Tourette-szindrómás tikkelés csillapítására).

szolgáló pimozid; allergiás ornyálkahártya-gyulladás kezelésére szolgáló terfenadin; húgyhólyag-inkontinencia kezelésére szolgáló terodilin).

Beszéljen kezelőorvosával, ha ezen gyógyszerek valamelyikét szedi, vagy bármilyen más gyógyszert szed.

Az étel és az ital hatása a KRAZATI-ra

Miközben elkezdni szedni a KRAZATI-t, bizonyos márkájú és nagy mennyiségben fogyasztott grépfrútlevél növelheti Önnél a mellékhatások kialakulásának kockázatát azáltal, hogy növelik a KRAZATI vérben lévő mennyiségét.

Terhesség

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Ne szedje a KRAZATI-t, ha Ön terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, hacsak a kezelőorvosa azt nem tanácsolja. A KRAZATI terhes nőknél kifejtett hatásai nem ismertek.

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek a terhesség elkerülésére megbízható fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a KRAZATI-val végzett kezelés ideje alatt és az utolsó adagot követően még legalább 5 napig. Az Önnek leginkább megfelelő fogamzásgátló módszerről beszéljen kezelőorvosával.

Szoptatás

Ne táplálja az anyatejével a gyermekét a KRAZATI-val való kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer az anyatej révén átjut-e a csecsemő szervezetébe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KRAZATI kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha szédül, vagy úgy érzi, mintha forogna Önnel a világ, esetleg fáradtságot érez, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és ne vegyen részt más olyan tevékenységben, amely az Ön vagy mások számára kockázattal járna.

3. Hogyan kell szedni a KRAZATI-t?

Ezt a gyógyszert a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos fogja Önnek felírni. Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogy hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni?

A készítmény ajánlott adagja **három darab 200 mg-os tabletta (összesen 600 mg), naponta kétszer bevéve.**

Ne változtasson az adagján; kivéve, ha a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze erre utasítást ad. A kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját, illetve leállíthatja az Ön kezelését, attól függően, hogy az Ön szervezete mennyire jól tolerálja a gyógyszert.

Hogyan kell szedni?

A gyógyszert mindennap azonos időpontban vegye be.

A gyógyszert étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

A tablettákat egészben, vízzel nyelje le.

Ha nem tudja a tablettákat egészben lenyelni:

- Helyezze a KRAZATI-adagját fél pohár (legalább 120 ml) szénsavmentes, szobahőmérsékletű ivóvízbe, a tabletták összezúzása nélkül. Más folyadékokat ne alkalmazzon, savas üdítőitalokat (pl. gyümölcsleveket) se.
- Kevergesse finoman, amíg az elegy a küllemét tekintve fehér nem lesz, kis tablettadarabokkal. Ne rágja szét a darabokat.
- Az elegyet rögtön igya is meg.
- Öblítse ki a poharat további fél pohár vízzel, és igya meg rögtön, ezáltal gondoskodva arról, hogy a KRAZATI teljes adagját bevette.

Ha az előírtnál több KRAZATI-t vett be

Ha az ajánlottnál több tablettát vett be, haladéktalanul forduljon a kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha hány a KRAZATI bevétele után

Ha egy adag bevétele után hányás lép fel, ne vegyen be a kihányt mennyiség pótlására újabb adagot. A következő adagját a következő tervezett időpontjában vegye be.

Ha elfelejtette bevenni a KRAZATI-t

Ha kihagy egy adagot, minél előbb vegye be. Ha egy adagját a tervezett időponttól számított 4 óránál hosszabb ideig nem veszi be, akkor azt az adagot már hagyja ki, és a következő adagját a következő tervezett időpontjában vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a KRAZATI szedését

Ne hagyja abba idő előtt a gyógyszer szedését. Beszéljen előbb a kezelőorvosával. Fontos, hogy ezt a gyógyszert naponta szedje annyi ideig, ameddig a kezelőorvosa előírja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A KRAZATI nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet) és súlyos lehetséges mellékhatásai:

- QT-megnyúlás – a szív olyan ingerületvezetési rendellenessége, amely életveszélyes szívritmushoz vezethet.

Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát, ha kialakul Önnél:

- mellkasi fájdalom,
- légszomj,
- gyors, nagyokat dobbanó szívverés.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi az Ön szív működését úgynevezett elektrokardiográfiás vizsgálattal (EKG), és dönthet úgy, hogy lecsökkenti a KRAZATI adagját, vagy leállítja az Ön kezelését (lásd 2. pont).

- Bizonyos májenzimek (GPT, GOT) és a bilirubin (a májban lévő anyag, amely a bőr és a szemfehérje besárgulását okozhatja) vérben lévő magasabb szintje májproblémára utaló jel. A kezelőorvosának célszerű vérvizsgálatokkal ellenőriznie a máj megfelelő működését, és dönthet úgy, hogy csökkenti az adagot, vagy megszakítja, illetve véglegesen leállítja a KRAZATI-val való kezelést (lásd 2. pont).

A KRAZATI egyéb lehetséges mellékhatásai közé a következők tartoznak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- fáradtságot és sápadtságot okozó alacsony vörösvérsejtszám (anémia, azaz vérszegénység)
- alacsony limfocitaszám (limfocitopénia; a limfocita a fehérvérsejtek egy típusa)
- fejfájásra, fáradtságra, görcsökre és kómára hajlamosító alacsony nátriumszint
- étvágytalanság
- szédülés érzése, mintha forogna Önnel a világ
- megnövekedett kreatininszint a vérben, amely a rosszabbodó veseproblémák jele
- hányinger
- hasmenés
- hányás
- rendellenes vérvizsgálati eredmények, melyek megnövekedett lipáz- és/vagy amilázszintet mutatnak a vérben
- fáradtság, gyengeség
- folyadékviusszatartás miatti duzzanat, különösen a bokában és a lábfejen

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- légszomjat és köhögést okozó gyulladás a tüdőben (pneumonitisz)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a KRAZATI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon az EXP után feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KRAZATI?

- A készítmény hatóanyaga az adagrazib. 200 mg adagrazibot tartalmaz filmtablettánként.
- Az egyéb összetevők:
Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E 460), mannit (E 421), kroszpovidon, vízmentes koloid szilícium-dioxid (E 551), magnézium-sztearát (növényi eredetű).

Filmbevonat

hipromellóz, titán-dioxid (E 171), polidextróz (E 1200), talkum (E 553b), maltodextrin, közepes szénláncú trigliceridek (növényi eredetű).

Milyen a KRAZATI külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A KRAZATI filmtabletták külleme: fehér-törtfehér, ovális alakú, az egyik oldalon stilizált „M”, a másik oldalon „200” megjelöléssel.

Fehér, átlátszatlan tartály fehér, gyermekbiztos záróelemmel és hőindukciós lezárással, dobozban. Az egyes tartályok két szárító szilikagél-tartalmú tasakot tartalmaznak, amelyeket a tartályban kell tartani, hogy segítsék a tabletták nedvességtől való megóvását. Ezeket nem szabad lenyelni.

Kiszerezések: 120 db vagy 180 db filmtablettát tartalmazó tartály.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.