

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

KRAZATI 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg adagrasib.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít til beinhvít, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 8 x 16 mm, með stílfærðu „M“ á annarri hliðinni og merkt „200“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

KRAZATI sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) með *KRAS G12C*-stökkbreytingu og versnun sjúkdóms eftir a.m.k. eina fyrri altæka meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja meðferð með KRAZATI.

Staðfesta verður að *KRAS G12C*-stökkbreyting sé fyrir hendi með gildu prófi áður en meðferð með KRAZATI er hafin.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af KRAZATI er 600 mg (þrjár 200 mg töflur) tvisvar á dag.

Meðferðarlengd

Meðferð með KRAZATI er ráðlögð þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturhrif verða óviðunandi.

Skammtar sem seinkar eða gleymast

Sjúklingum skal bent á að ef minna en 4 klst. eru liðnar frá þeim tíma sem taka átti skammtinn samkvæmt áætlun skuli sjúklingurinn taka hann eins og venjulega. Ef skammtur gleymist í meira en 4 klst. skal sleppa honum og taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Sjúklingnum skal ráðlagt að taka ekki viðbótarskammt þótt hann kasti upp eftir að hafa tekið skammt. Næsta skammt skal taka eins og mælt hefur verið fyrir um.

Skammtaaðlaganir meðan á meðferð stendur

Ráðlögð stig skammtaminnkunar til að meðhöndla aukaverkanir er að finna í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlögð stig skammtaminnkunar vegna aukaverkana

Stig skammtaminnkunar	Minnkaður skammtur
Fyrsta skammtaminnkun	Tvær 200 mg töflur (400 mg) tvisvar á dag
Önnur skammtaminnkun	Þrjár 200 mg töflur (600 mg) einu sinni á dag

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana koma fram í töflu 2. Komi fram verulegar (t.d. 3. stigs) eða óbærilegar aukaverkanir þarf að gera hlé á meðferð með KRAZATI þar til þær batna nægilega vel áður en meðferðin hefst að nýju.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Breyting á meðferð
Ógleði eða uppköst þrátt fyrir viðeigandi stuðningsmeðferð (þ.m.t. ógleðistillandi meðferð)	3. eða 4. stig	Stöðvið gjöf KRAZATI tímabundið þar til ≤1. stigi eða upphafsgildum er náð Haldið áfram meðferð með KRAZATI á næsta skammtastigi fyrir neðan
Niðurgangur þrátt fyrir viðeigandi stuðningsmeðferð (þ.m.t. meðferð við niðurgangi)	3. eða 4. stig	Stöðvið gjöf KRAZATI tímabundið þar til ≤1. stigi eða upphafsgildum er náð Haldið áfram meðferð með KRAZATI á næsta skammtastigi fyrir neðan
Eiturverkanir á lifur	2. stigs ASAT eða ALAT (3-til 5-falt ULN)	Minnkið skammtinn af KRAZATI á næsta stig fyrir neðan
	3. eða 4. stigs ASAT eða ALAT (>5 sinnum ULN)	Stöðvið gjöf KRAZATI tímabundið þar til ≤1. stigi eða upphafsgildum er náð Haldið áfram meðferð með KRAZATI á næsta skammtastigi fyrir neðan
	AST eða ALT >3 × ULN með heildarbilirúbín >2 × ULN ef ekki eru aðrar orsakir	Hættið meðferð með KRAZATI varanlega
QTc-lenging	3. stig (QTc ≥501 ms eða >60 ms breyting frá upphafsgildi)	Stöðvið gjöf KRAZATI tímabundið þar til ≤1. stigi eða upphafsgildum er náð Haldið áfram meðferð með KRAZATI á næsta skammtastigi fyrir neðan
	4. stig (sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia))	Hættið meðferð með KRAZATI varanlega
Aðrar aukaverkanir	3. eða 4. stig	Stöðvið gjöf KRAZATI tímabundið þar til ≤1. stigi eða upphafsgildum er náð Haldið áfram meðferð með KRAZATI á næsta skammtastigi fyrir neðan

ALAT = alanín-aminótransferasi; ASAT = aspartat-aminótransferasi; ULN = efri mörk eðlilegra gilda

^a Stigaflokkun er samkvæmt NCI CTCAE, útg. 5 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram milli sjúklinga eldri og yngri en 65 ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum sem eru 75 ára eða eldri. Ekki er mælt með skammtaaðlögun (sjá „Sérstakir sjúklingahópar“ í kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er gert ráð fyrir klínískt marktækum mun á lyfjahvörfum adagrasibs hjá sjúklingum með væga til verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A til C). Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun adagrasibs hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

KRAZATI er til inntöku. Töflurnar má taka með eða án matar og þær skal gleypa í heilu lagi með vatni. Gjöf með mat getur aukið þol.

Lyfjagjöf hjá sjúklingum sem eiga erfitt með að kyngja föstu fæði

Sjúklingar mega leysa töflurnar upp í 120 ml af ókolsýrðu vatni sem er við stofuhita, án þess að mylja þær. Ekki má nota annan vökva. Sjúklingarnir skulu hræra í þar til töflurnar eru uppleystar og drekka strax. Blandan getur verið hvít með litlum stykkjum af töflunum, sem ekki má tyggja. Ílátið skal skola með 120 ml af vatni til viðbótar, sem skal taka inn strax.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun CYP3A hvarfefna með þröngt lækningabil (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukaverkanir í meltingarvegi

Aukaverkanir í meltingarvegi, þ.m.t. niðurgangur, ógleði og uppköst, geta komið fram við notkun adagrasibs (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum og veita þeim stuðningsmeðferð, þ.m.t. lyf við niðurgangi, ógleði/uppköstum eða vökvagjöf, eins og ástand gefur tilefni til. Á grundvelli alvarleika aukaverkunarinnar skal annaðhvort minnka skammtinn af KRAZATI eða stöðva lyfjagjöfina tímabundið þar til ≤ 1 . stigi eða upphafsgildum er náð aftur og síðan halda áfram meðferð á minnkuðum skammti (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á lifur

Auknir transamínasar komu fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með adagrasib (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með lifrarrannsóknnum, þ.m.t. ASAT, ALAT, alkalískum fosfatasa og bilirúbíni í blóði, fyrir upphaf meðferðar og mánaðarlega í 3 mánuði eftir að meðferð með KRAZATI hefst og eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til, með tíðari prófum hjá sjúklingum sem fá hækkan á transamínasa og/eða alkalískum fosfatasa. Á grundvelli alvarleika aukaverkunarinnar skal annaðhvort minnka skammtinn af adagrasib eða stöðva lyfjagjöfina tímabundið þar til ≤ 1 . stigi eða upphafsgildum er náð aftur og síðan halda áfram meðferð á minnkuðum skammti. Sérstakar leiðbeiningar um skömmtun á KRAZATI hjá sjúklingum með hækkaða transamínasa er að finna í kafla 4.2.

QT-lenging

Lenging á QTc-bili kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adagrasibi (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að taka hjartalínurit (EKG) við upphafsgildi hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst og aftur meðan á henni stendur.

Þegar mögulegt er skal forðast notkun KRAZATI hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT-bils, hjá sjúklingum með samhliða QTc-lengingu og hjá sjúklingum sem hafa fengið *torsades de pointes* hjartsláttartruflanir. Íhuga skal reglubundið eftirlit með hjartalínuriti og á blóðsöltum hjá sjúklingum með hjartabilun, óeðlileg gildi blóðsalta eða sem taka lyf sem vitað er að lengja QTc-bilið. Á grundvelli alvarleika aukaverkunarinnar og að lokinni leiðréttingu á hugsanlegum truflunum á blóðsaltajafnvægi má halda áfram meðferð með KRAZATI á minnkuðum skammti eða stöðva tímabundið meðferð og hefja hana síðan aftur á minnkuðum skammti eftir að ≤ 1 . stig eða upphafsgildi hafa náðst aftur. Hjá sjúklingum sem fá lengingu QTc-bils með einkennum lífshættulegra hjartsláttartruflana skal hætta meðferð með KRAZATI varanlega (sjá kafla 4.2, 4.5 og 4.8). Forðast skal notkun lyfja sem vitað er að lengja QTc-bilið (sjá kafla 4.5).

CYP3A-hvarfefni

Adagrasib er öflugur CYP3A4-hemill. Samhliða gjöf lyfja sem eru mjög háð CYP3A um úthreinsun og þar sem hækkuð plasmabéttni er tengd alvarlegum og/eða lífshættulegum tilvikum er frábending (t.d. alfúzósín, amíódarón, cisapríð, pímozíð, kínidín, ergotamín, díhýdróergotamín, quetiápín, lovastatín, simvastatín, síldenafil, sírólímus, mídazólám, tríazólám, ticagrelor og takrólímus).

Alvarleg húðviðbrögð (SCARs)

Í tengslum við notkun KRAZATI hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, þ.m.t. Stevens–Johnson heilkenni, eitrundrepslos húðþekju og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum.

Sjúklingar skulu vera upplýstir um merki og einkenni og fylgjast skal náið með þeim m.t.t. húðviðbragða. Ef grunur er um alvarleg húðviðbrögð, skal hætta notkun KRAZATI og vísa sjúklingnum til sérfræðings til að meta ástandið og ákveða meðferð. Ef Stevens-Johnson heilkenni, eitrundrepslos húðþekju eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum er staðfest í tengslum við notkun adagrasibs skal hætta notkun KRAZATI fyrir fullt og allt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir sýndu að umbrot adagrasibs verða fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 og að adagrasib er afturkræfur hemill á CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4, auk þess að vera tímaháður hemill á CYP3A4. *In vitro* er adagrasib hvarfefni BCRP og hamlar P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 og OCT1.

Áhrif annarra lyfja á adagrasib

Öflugir CYP3A-virkjar

Samhliðagjöf endurtekinna skammta af rifampicíni 600 mg einu sinni á dag (sterkur CYP3A4-virkir) og staks 600 mg skammts af adagrasib lækkaði hámarksþéttni (C_{max}) adagrasibs um 88% og flatarmál undir ferli (AUC) um 95% hjá heilbrigðum einstaklingum. Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A-virkja.

Öflugir CYP3A-hemlar

Hámarksþéttni (C_{max}) fyrir adagrasib jókst 2,4-falt og AUC jókst 4-falt eftir samhliða notkun staks 200 mg skammts (0,33 falds samþykktis ráðlagðs skammts) af ítrakónazóli (öflugs CYP3A-hemils). Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla.

Áhrif adagrasibs á önnur lyf

Hvarfefni cýtókróm P450 (CYP) ensíma

CYP3A4-hvarfefni: Samhliða gjöf mídazólams til inntöku (næms CYP3A4-hvarfefnis) og endurtekinna skammta af adagrasibi (400 mg tvisvar á dag) jók AUC fyrir mídazólám u.þ.b. 21-falt hjá heilbrigðum einstaklingum. Gert er ráð fyrir að gjöf endurtekinna skammta af adagrasibi, 600 mg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum auki AUC fyrir mídazólám til inntöku u.þ.b. 31-falt. Forðist

samhliða notkun adagrasibs og næmra CYP3A-hvarfefna nema annað sé ráðlagt í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi hvarfefni.

CYP2C9-hvarfefni: *In vitro* hamlar adagrasib CYP2C9. Forðist samhliða notkun adagrasibs og næmra CYP2C9-hvarfefna ef lágmarksbreytingar á styrkleika geta leitt til alvarlegra aukaverkana, nema annað sé ráðlagt í samantektinni á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi hvarfefni.

CYP2D6-hvarfefni: Samhliða gjöf dextrómetorfans (næms CYP2D6-hvarfefnis) og endurtekinna skammta af adagrasibi (400 mg tvisvar á dag) jók AUC fyrir dextrómetorfan 1,8-falt hjá heilbrigðum einstaklingum. Gert er ráð fyrir að gjöf adagrasibs í skammtinum 600 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum auki AUC fyrir dextrómetorfan 2,4-falt. Forðist samhliða notkun adagrasibs og næmra CYP2D6-hvarfefna ef lágmarksbreytingar á styrkleika geta leitt til alvarlegra aukaverkana, nema annað sé ráðlagt í samantektinni á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi hvarfefni.

Flutningspróteinakerfi

P-glykóprótein (P-gp) hvarfefni

Gjöf staks 600 mg skammts af adagrasibi jók C_{max} fyrir digoxín (P-gp hvarfefni) 1,1-falt og AUC þess 1,4-falt hjá heilbrigðum einstaklingum. Forðist samhliða notkun adagrasibs og P-gp-hvarfefna ef lágmarksbreytingar á styrkleika geta leitt til alvarlegra aukaverkana, nema annað sé ráðlagt í samantektinni á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi hvarfefni.

Hvarfefni fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP) eða flutningsfjölpeptíð lífrænna anjóna IB1 (OATP1B1)

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum rósúvastatíns (BCRP/OATP1B1-hvarfefnis) þegar það var gefið samhliða adagrasibi.

Lyf sem lengja QTc-bilið

Áhrif samhliða gjafar adagrasibs og lyfja sem vitað er að lengja QTc-bilið eru ekki þekkt. Forðast skal notkun lyfja sem vitað er að lengja QTc-bilið. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf slíkra lyfja skal hafa reglubundið eftirlit með hjartalínuriti (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Notkun adagrasibs er ekki ráðlögð handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri sem fá adagrasib verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 5 daga eftir síðasta skammt af adagrasib.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun adagrasibs á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er mælt með notkun adagrasibs á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um að adagrasib eða umbrotsefni þess berist í brjóstamjólk, né um áhrif adagrasibs á barn sem er á brjósti eða á mjólkurframleiðslu. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti ættu ekki nota adagrasib.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif adagrasibs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Adagrasib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl (þ.m.t. svimi og þreyta) getur komið fram eftir gjöf adagrasibs (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum skal bent á að sundl getur komið fram og að ef þeir verða fyrir slíkum áhrifum eigi þeir ekki að aka, nota vélar eða taka þátt í öðru athæfi þar sem þetta gæti stofnað þeim sjálfum eða öðrum í hættu.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru niðurgangur (65,2%), ógleði (59,9%), þreyta (54,3%), uppköst (50,3%), minnkuð matarlyst (32,9%), blóðleysi (32,4%), aukið kreatínín í blóði (31,7%), hækkað ASAT (29,0%), hækkað ALAT (28,3%), útlímabjúgur (23,0%), aukinn alkalískur fosfatasi í blóði (18,1%), sundl (17,1%) og blóðnatríumlækkun (17,1%).

Algengustu verulegar aukaverkanir (NCI CTCAE Grade ≥ 3) eru þreyta (9,0%), blóðleysi (7,2%), hækkað ALAT (6,6%), aukinn lípasi (4,8%), hækkað ASAT (4,6%), blóðnatríumlækkun (4,0%), fækkun eitilfrumna (3,7%) og lenging QT-bils á hjartalínuriti (3,4%).

Algengustu alvarlegar aukaverkanir eru uppköst (2,8%), ógleði (2,1%), bráður nýrnaskaði (2,2%), niðurgangur (1,3%) og hækkað ALAT (1,0%).

Aukaverkanir sem leiða til þess að meðferð er hætt eru millivefslungnabólga (pneumonitis) ($<1\%$), ógleði ($<1\%$), þreyta ($<1\%$), hækkað ALAT ($<1\%$) og hækkað ASAT ($<1\%$).

Algengustu aukaverkanir sem leiða til skammtaminnkunar eða meðferðarhlés eru ógleði (14,7%), niðurgangur (13,3%), uppköst (13,4%), þreyta (10,2%), hækkað ALAT (10,2%), hækkað ASAT (7,3%), aukið kreatínín í blóði (6,9%), blóðleysi (3,5%) og lenging QT-bils á hjartalínuriti (3,4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum eru skráðar samkvæmt flokkun eftir líffærum, viðurkenndum heitum og tíðni.

Áætlanir um tíðni aukaverkana í tengslum við öll föst æxli eru fengnar hjá 821 sjúklingi sem var útsettur fyrir adagrasib 600 mg tvisvar á dag á tímabili sem nam að miðgildi 5,2 mánuðum í samanteknum klínískum rannsóknum þar sem tóku þátt sjúklingar með *KRAS G12C*-stökkbreytingu. Sjá upplýsingar í kafla 5.1 um einkenni þátttakenda í klínísku lykilrannsókninni.

Tíðni aukaverkana í klínískum rannsóknum er sýnd sem tíðni aukaverkana af öllum orsökum; eitthvert hlutfall þeirra aukaverkana sem teknar eru inn í tíðnimat aukaverkana getur átt sér aðrar orsakir, svo sem sjúkdóminn sem verið er að meðhöndla, samhliða notkun lyfja eða aðrar óskyldar orsakir.

Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu adagrasib

	Allir þátttakendur sem meðhöndlaðir voru með adagrasib 600 mg tvisvar á dag í klínískum rannsóknum N = 821		
Flokkun eftir líffærum Aukaverkun	Tíðniflokkur	Öll stig %	Stig ≥3 %
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Mjög algengar	32,4	7,2
Fækkun eitilfrumna ¹	Algengar	9,9	3,7
Efnaskipti og næring			
Blóðnatríumlækkun	Mjög algengar	17,1	4,0
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	32,9	2,7
Taugakerfi			
Sundl ²	Mjög algengar	17,1	1,5
Hjarta			
Lenging QT-bils á hjartalínuriti	Mjög algengar	11,0	3,4
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Lungnabólga (pneumonitis)	Algengar	3,9	1,1
Meltingarfæri			
Niðurgangur	Mjög algengar	65,2	5,1
Ógleði	Mjög algengar	59,9	4,6
Uppköst	Mjög algengar	50,3	3,3
Aukinn lípasi	Mjög algengar	12,9	4,8
Aukinn amýlasi	Mjög algengar	10,7	1,7
Lifur og gall			
Eiturverkanir á lifur ³	Mjög algengar	41,1	11,3
Nýru og þvafæri			
Aukning kreatíníns í blóði	Mjög algengar	31,7	<1
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Þreyta ⁴	Mjög algengar	54,3	9,0
Útlimabjúgur	Mjög algengar	23,0	<1

¹ Þar á meðal fækkun eitilfrumna og eitilfrumnafæð

² Þar á meðal sundl og svimi

³ Þar á meðal hækkað ASAT, hækkað ALAT, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði, aukið bilirúbín í blóði, aukinn gamma-glútamýltransferasi, auknar óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, aukið tengt bilirúbín, lyfjatengdur lifrarskaði, frumueyðing í lifur, lifrabíln, lifrabólga, eiturverkun á lifur, gallrauðadreyri, hækkun transamínasa í blóði, lifrarskaði og hækkun transamínasa og blandaður lifrarskaði

⁴ Þar á meðal þreyta og þróttleysi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir í meltingarvegi

Aukaverkanir í meltingarvegi koma fram hjá 85,3% sjúklinga sem taka adagrasib og eru meðal annars niðurgangur (65,2%, ≥G3 5,1%), ógleði (59,9%, ≥G3 4,6%) og uppköst (50,3%, ≥G3 3,3%). Þessar aukaverkanir geta hugsanlega haft í för með sér afleiðingar eins og ofþornun, blóðnatríumlækkun, aukið kreatínín í blóði og bráðan nýrnaskaða.

Niðurgangur, ógleði og uppköst leiddu til meðferðarhlés eða skammtaminnkunar hjá 13,3%, 14,7% og 13,4% sjúklinga, talið í sömu röð. Tíðni þess að meðferð var hætt vegna ógleði var 0,4%, vegna niðurgangs 0,2% og vegna uppkasta 0,1%.

Eiturverkanir á lifur

Tilkynnt var um aukaverkanir sem tengdust eiturverkunum á lifur hjá 41,0% (öll stig) og 11,3% (stig ≥ 3) sjúklinga sem fengu adagrasib. Hækkun á ALAT kom fram hjá 28,3% sjúklinga og hækkun á ASAT hjá 29,0% sjúklinga. ≥ 3 . stigs hækkunir á ALAT og ASAT, hvoru um sig, komu fram hjá 6,6% og 4,6% sjúklinga, talið í sömu röð. Tilkynnt hefur verið um lifrarskaða hjá <1% sjúklinga. Miðgildi tímans þar til að aukaverkanir komu fyrst fram var 22 dagar fyrir hækkað ALAT og ASAT, 63 dagar fyrir aukið bilirúbín í blóði og 22 dagar fyrir aukinn alkalískan fosfatasa í blóði, og var miðgildi tímalengdar þessara aukaverkana 22, 13 og 35 dagar, talið í sömu röð.

Hækkunir á ALAT leiddu til meðferðarhlés og/eða skammtalækkunar hjá 10,2% sjúklinga og hækkunir á ASAT leiddu til meðferðarhlés og/eða skammtaminnkunar hjá 7,3% sjúklinga. Tíðni þess að meðferð var hætt vegna ASAT eða ALAT var 0,1% og 0,5%, talið í sömu röð.

QT-lenging

Aukning QTcF-bils af hvaða stigi sem er frá upphafsgildum kom fram hjá 43,9% sjúklinga. Aukning QTcF í stig 3 frá upphafsgildum kom fram hjá 5,2% sjúklinga. Miðgildi tímans þar til lenging QT-bils hófst fyrst í tilfellum sem greint var frá sem verulegri aukaverkun (CTCAE-stig 3 og hærra) var 13 dagar og miðgildi tíma lengingarinnar var 7 dagar.

Lenging QT-bils leiddi til meðferðarhlés og/eða skammtaminnkunar hjá 3,4% sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4). Engin lenging QT-bils sem leiddi til þess að meðferð var hætt kom fram.

Blóðleysi

Tilkynnt var um eitthvert stig blóðleysis hjá 32,4% sjúklinga og um tilvik á ≥ 3 . stigi hjá 7,2% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að því að lækkunin hófst frá fyrsta skammti var 27 dagar og miðgildi tímalengdar aukningarinnar var 28 dagar. Blóðleysi leiddi til skammtaminnkunar eða meðferðarhlés hjá 3,5% sjúklinga. Ekki var tilkynnt um neina stöðvun meðferðar vegna blóðleysis.

Aukið magn kreatíníns í blóði

Tilkynnt var um aukið magn kreatíníns í blóði, af hvaða stigi sem er, hjá 31,7% sjúklinga og um ≥ 3 . stigs aukningu hjá <1% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að upphafi (onset) aukningar frá fyrsta skammti var 22 dagar og miðgildi tímalengdar aukins kreatíníns í blóði var 19 dagar. Flest tilvik voru rannsóknarniðurstöður sem kröfðust inngrípa en ekki liggur fyrir hvort þessar aukningar endurspegli minnkaðan gaukslíunarhraða. Kreatínín í blóði gæti einnig hafa stafað af vökvatapi í meltingarvegi sem kann einnig að tengjast vökvapurð og/eða blóðnatríumlækkun.

Aukning kreatíníns í blóði leiddi til skammtaminnkunar eða meðferðarhlés hjá 6,9% sjúklinga. Aukning kreatíníns í blóði leiddi til þess að meðferð væri hætt hjá 0,1% sjúklinga.

Blóðnatríumlækkun

Tilkynnt var um blóðnatríumlækkun hjá 17,1% (öll stig) og 4,0% (stig ≥ 3) sjúklinga sem fengu meðferð með adagrasibi. Blóðnatríumlækkun leiddi til skammtaminnkunar eða meðferðarhlés hjá 1,9% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að upphafi lækkunar frá fyrsta skammti var 22 dagar og miðgildi tímalengdar lækkaðs natríums í blóði var 15 dagar. Engin blóðnatríumlækkun sem leiddi til þess að meðferð var hætt kom fram.

Fækkun eítílfrumna

Tilkynnt var um fækkun eítílfrumna (sem sýnir tíðni rannsóknarniðurstöðna, ekki tilkynnta aukaverkana) með versnun af hvaða stigi sem er frá upphafi hjá 62,4% sjúklinga, þar sem 21,1% sjúklinga voru með versnun tilvika af stigi ≥ 3 frá upphafi. Fækkun eítílfrumna leiddi til skammtaminnkunar eða meðferðarhlés hjá 0,4% sjúklinga. Ekki var tilkynnt um neina stöðvun meðferðar vegna fækkunar eítílfrumna.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Adagrasib hefur verið rannsakað hjá 396 sjúklingum á aldrinum ≥ 65 ára. Í samanburði við þá sem voru <65 ára kom enginn klínískt mikilvægur munur fram á aukaverkanamynstri, að undanskilinni þreytu (46,0% samanborið við 41,4%), minnkaðri matarlyst (37,4% samanborið við 28,7%), auknu kreatíníni í blóði (36,1% samanborið við 27,5%), útlímabjúg (27,8% samanborið við 18,6%) og sundli (18,2% samanborið við 13,2%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun skal gera hlé á meðferð og hefja almennar stuðningsaðgerðir eftir því sem við á. Ekki er um að ræða neitt sérstakt móteitur eða meðferð við ofskömmtnun adagrasibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX77

Verkunarháttur

Adagrasib er sértækur, óafturkræfur hemill á KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) G12C sem binst með samgildu tengi við stökkbreytt cystein í KRAS G12C og læsir stökkbreytta KRAS-próteinið í óvirkan, GDP-bundinn samruna (conformation) þess, sem kemur í veg fyrir KRAS-háða boðleið (signalling) neðanvert (downstream) við ferlið. Adagrasib hindrar vöxt og lífvænleika æxlisfrumna í frumum sem í eru KRAS G12C-stökkbreytingar og leiðir til afturbata í KRAS G12C-jákvæðum forklinískum æxlislíkönum með lágmarksvirkni utan markvefja.

Raflifeðlisfræði hjartans

Á grundvelli sambandsins milli styrks og QTcF var meðaltal (90% CI) breytingar á QTcF frá upphafsgildum (Δ QTcF) 17,93 ms (15,13–20,73 ms) við margfeldismeðaltal hámarksþéttni við jafnvægi ($C_{max,ss}$) í þýðinu hjá sjúklingum eftir gjöf adagrasibs 600 mg tvisvar á dag.

Verkun og öryggi

Verkun adagrasibs var metin í KRYSTAL-1 (rannsókn 849-001), fjölsetra, einarma, opinni ferilrannsókn þar sem unnt var að bæta við þýði meðan á rannsókninni stóð (multiple expansion cohort study). Sjúklingar með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð og var vaxið út fyrir mörk líffæris (locally advanced) eða með meinvörpum og með KRAS G12C-stökkbreytingu, sem höfðu áður fengið meðferð sem byggði á platínu (platinum-based) og lyfjameðferð með einstofna mótiefnum af flokki ónæmisörvandi lyfja (immune checkpoint inhibitor), voru skráðir í lykilverkunarþýði, hóp A. Greining á KRAS G12C-stökkbreytingu var framvirkt ákvörðuð í æxlisvef á staðbundnum rannsóknarstofum með NGS-raðgreiningu (next-generation sequencing), PCR-prófi (polymerase chain reaction) eða Sanger-raðgreiningu. Sjúklingar með virk meinvörp í heila, heilahimnubólgu með meinvörpum í heilahimnu (carcinomatous meningitis), sögu um nýlegan, verulegan blóðhósta eða blæðingu eða fyrri meðferð með KRAS G12C-hemli voru útilokaðir frá lykilrannsóknarþýðinu. Sjúklingar fengu adagrasib 600 mg til inntöku tvisvar á dag sem einlyfjameðferð þar til óviðunandi eiturrhif eða versnun sjúkdóms kom fram.

Aðalendapunktur verkunar fyrir hóp A var hlutfall hlutlægrar svörunar (objective response rate (ORR)) í samræmi við RECIST v1.1, og var tímalengd svörunar (duration of response (DOR)) aukaendapunktur. Báðir endapunktur voru metnir í blindaðri, óháðri, miðlægri skoðun.

Alls voru 116 sjúklingar skráðir og meðhöndlaðir með adagrasib á tímabili sem var að miðgildi 5,7 mánuðir og að meðaltali 7,0 mánuðir.

Miðgildi aldurs þátttakenda var 64,0 ár (bil: 25 til 89 ár); 56,0% voru konur; 83,6% voru af hvíta kynþættinum; 7,8% voru af svarta kynþættinum; 4,3% voru asískir og 4,3% voru af öðrum kynþáttum. Færniastaða á ECOG-kvarðanum (Eastern Cooperative Oncology Group) var 0 (15,5%) eða 1 (83,6%). Vefjafræðilega var æxlið greint sem kirtilkrabbamein hjá 97,4% sjúklinga, og 88,8% sjúklinga voru með meinvarpasjúkdóm. Sjúklingar höfðu fengið að miðgildi 2 fyrri altækar meðferðir (bil: 1 til 7); 43,1% höfðu fengið 1 meðferð, 34,5% höfðu fengið 2 meðferðir, 10,3% höfðu fengið 3 meðferðir og 12,1% höfðu fengið 4 eða fleiri meðferðir; 98,3% höfðu fengið bæði fyrri platinumeðferð og fyrri meðferð gegn PD-1/PD-L1. Á meðal sjúkdómsstaða voru lungu 86,2%, eitlar 58,6%, bein 43,1%, heili 29,3%, lifur 20,7%, nýrnahettur 19,8% og aðrir staðir 30,2%.

Verkunarniðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 4.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með langt gengið, *KRAS G12C*-stökkbreytt lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð, sem höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platinu og lyfjameðferð með einstofna mótefnum af flokki ónæmisörvandi lyfja, í KRYSTAL-1

Endapunktur	Adagrasib (n = 116)
Hlutfall hlutlægrar svörunar (95% CI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Hlutfall fullnaðarsvörunar, %	0,9
Hlutfall hlutasvörunar, %	40,5
Tímalengd svörunar^{a,b}	
Fjöldi sjúklinga með hlutlæga svörun	48
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	8,5 (6,2; 13,8)
Hlutfall svörunar eftir ≥6 mánuði, % ^c	58,3

CI = Öryggisbil

^a Metið með blindaðri, óháðri, miðlægri skoðun (Blinded Independent Central Review (BICR))

^b Á grundvelli gagna fram til 15. október 2021

^c Hlutfall sjúklinga þar sem tímalengd svörunar reyndist vera umfram tímamörk athugunar

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á adagrasib hjá öllum undirhópum barna í meðferð við öllum föstum æxlum og illkynja blóðsjúkdómum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt markaðsleyfi

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörðum adagrasibs hefur verið lýst hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með *KRAS G12C*-stökkbreytingu. AUC og C_{max} fyrir adagrasib aukast hlutfallslega við skammtinn á

skammtabilinu 400 mg til 600 mg. Þegar skammturinn var 600 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum náðist jafnvægi adagrasibs innan 8 daga frá upphafi lyfjagjafar og adagrasib safnaðist upp u.þ.b. 6-falt miðað við stakan skammt.

Frásog

Nýting adagrasibs við inntöku er ekki þekkt. Miðgildi T_{max} fyrir adagrasib er u.þ.b. 6 klst.

Áhrif matar

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum adagrasibs kom fram eftir fituríka og hitaeiningaríka máltíð.

Dreifing

Margfeldismeðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls adagrasibs (V_z/F) hjá heilbrigðum einstaklingum er 942 l (57%). Próteinbinding adagrasibs í plasma hjá mönnum er u.þ.b. 99%.

Brotthvarf

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum eru áætlaður lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) og sýnileg úthreinsun eftir inntöku (CL/F) við jafnvægi hjá sjúklingum u.þ.b. 29 klst. og 25,8 l/klst., talið í sömu röð.

Umbrot

Umbrot adagrasibs verða fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 og adagrasib hamlar eigin CYP3A4-umbrotum.

Útskilnaður

Eftir stakan skammt til inntöku af geislamerktu adagrasib endurheimtust u.þ.b. 75% skammtsins í hægðum og 4,5% í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum kom ekki fram klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum adagrasibs eftir aldri (19 til 89 ára), kyni, kynþætti (hvítir, svartir og asískir), líkamsþyngd (36 til 139 kg), ECOG-færnistöðu (0, 1) eða æxlisbyrði. Ekki er búist við neinum klínískt marktækum mun á lyfjahvörfum adagrasibs hjá sjúklingum með vægt til verulega skerta nýrnastarfsemi (CL_{cr} 15 til <90 ml/mín. samkvæmt mati með Cockcroft-Gault jöfnunni) né hjá sjúklingum með vægt til verulega skerta lifrarárstarfsemi (Child-Pugh flokkar A til C).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturhrif við endurtekna skammta

Í forklínískum rannsóknum á öryggi með endurteknum skömmtum af adagrasib áttu ótímabær dauðsföll sér stað hjá rottum á skömmtum sem voru ≥ 300 mg/kg/dag (sem jafngildir 2.900 mg/dag hjá mönnum). Hjá dýrum sem lifðu af var aðalniðurstaðan hjá rottum og hundum afturkræf uppsöfnun fosfólípíða (phospholipidosis) í ýmsum líffærum. Hjá rottum voru lungu, baki, hjarta, beinagrindarvöðvar, beinmergur, milta, bris og kynfæri kvendýra á meðal markvefjanna. Hjá hundum voru beinmergur, lunga, hjarta og milta á meðal markvefja. Umfang frymisbólumyndunar og uppsöfnun froðukenndra átfrumna var meira áberandi hjá rottum en hundum og þessi áhrif komu fram við altæka útsetningu (á grundvelli AUC) sem var hjá báðum tegundum lægri en hjá mönnum sem fengu adagrasib 600 mg tvisvar á dag. Mörkin þar sem engar aukaverkanir komu fram (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) í 13 vikna rannsókn á rottum og hundum voru 150 mg/kg/dag (sem

jafngildir 1.450 mg/dag hjá mönnum) og 15 mg/kg (sem jafngildir 600 mg/dag hjá mönnum), talið í sömu röð.

Eiturverkanir á erfðæfni/krabbameinsvaldandi áhrif

Í nokkrum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum hafði adagrasib hvorki stökkbreytandi áhrif né hafði í för með sér eiturverkanir á erfðæfni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum adagrasibs hafa ekki farið fram.

Eiturverkanir á æxlun

Sérstakar rannsóknir á frjósemi hjá dýrum hafa ekki verið gerðar með adagrasib. Í almennum rannsóknum á eiturverkunum sem gerðar voru á rottum og hundum komu fram vísbendingar um frymisbólumyndun í kynfærum kvendýra, sem benti til uppsöfnunar fosfólípíða en gekk til baka eftir að gjöf var hætt og var ekki talin skaðleg.

Gjöf adagrasibs hjá þunguðum rottum í skömmtum allt að 270 mg/kg/dag (sem jafngildir 2.600/dag hjá mönnum) á tímabilum líffæramyndunar leiddi til eiturverkana á móður, en við 90 mg/kg/dag (sem jafngildir 870 mg/dag hjá mönnum) voru engar aukaverkanir á þroska móður eða fósturs. Hjá kaninum sem fengu 30 mg/kg/dag (sem jafngildir 580 mg/dag hjá mönnum) voru engar aukaverkanir á mæður eða fóstur. Stærri skammtar hjá kaninum leiddu til eiturverkana á móður og dauða fósturvísa/fóstra. Bæði í rannsóknunum á rottum og kaninum var útsetningin sem tengdist engum aukaverkunum lægri (minna en 1-föld) en sem náðist hjá mönnum við klíniska skammtinn 600 mg tvisvar á dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E 460)

Mannítól (E 421)

Krospóvidon

Vatnsfrí kísilkvoða (E 551)

Magnesíumsterat (úr jurtum)

Filmuhúðun

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E 171)

Pólydextrósi (E 1200)

Talkúm (E 553b)

Maltódestrín

Meðallangar-þríglýseríðkeðjur (úr jurtum)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver askja inniheldur eitt hvítt, ógagnsætt HDPE-glas með hvítu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og álpynnu með hitainnsigli (heat induction seal). Hvert HDPE-glas inniheldur tvö ílát með 1 g af þurrkefni úr kísilhlaupi.

Pakkningastærðir: glös með 120 og 180 filmuhúðuðum töflum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. janúar 2024.
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. nóvember 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta enn frekar verkun og öryggi adagrasibs í meðferð sjúklinga með <i>KRAS G12C</i> -stökkbreytt lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) skal markaðsleyfishafinn leggja fram klínísku lokaskýrsluna ásamt lokagreiningu á heildarlífun fyrir 3. stigs klínísku rannsóknina KRYSTAL-12, með samanburði á adagrasib við docetaxel til meðferðar á sjúklingum með <i>KRAS G12C</i> -stökkbreytt NSCLC sem fengið hafa fyrri meðferð. Skýrslan um klínísku rannsóknina verður lögð fram í síðasta lagi:	2. ársfj./2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á ÖSKJU OG GLASI**

1. HEITI LYFS

KRAZATI 200 mg filmhúðaðar töflur
adagrasib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg adagrasib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 filmhúðaðar töflur
180 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1744/001 120 filmuhúðaðar töflur
EU/1/23/1744/002 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

KRAZATI 200 mg [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Aðeins ytri umbúðir]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN [Aðeins ytri umbúðir]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

KRAZATI 200 mg filmuhúðaðar töflur adagrasib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um KRAZATI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota KRAZATI
3. Hvernig nota á KRAZATI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á KRAZATI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um KRAZATI og við hverju það er notað

KRAZATI inniheldur virka efnið adagrasib og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast æxlishefjandi lyf, krabbameinslyf.

KRAZATI er notað til meðferðar hjá fullorðnum með tegund lungnakrabbameins sem nefnist lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC), þegar það er langt gengið eða hefur breiðst út til annarra hluta líkamans.

KRAZATI er notað þegar fyrri meðferðir hafa ekki dugað til að stöðva vöxt krabbameinsins og þegar stökkbreytingar eru í krabbameinsfrumunum sem gera þeim kleift að mynda afbrigðilegt prótein sem nefnist KRAS G12C. Læknirinn mun gera rannsókn á því hvort slíka stökkbreytingu sé að finna í krabbameinsfrumum þínum fyrirfram til að ganga úr skugga um að KRAZATI henti þér.

Hvernig verkar KRAZATI?

Óeðlilegt prótein sem nefnist KRAS G12C gerir það að verkum að krabbameinsfrumurnar vaxa stjórnlaust. Virka innihaldsefnið í KRAZATI, adagrasib, festist við þetta óeðlilega prótein og kemur í veg fyrir að það virki, sem getur hægt á eða stöðvað vöxt krabbameinsins.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig lyfið virkar eða hvers vegna þessu lyfi hefur verið ávísað skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

2. Áður en byrjað er að nota KRAZATI

Ekki má nota KRAZATI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir adagrasib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja, því þau geta valdið alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum:
 - alfúzósín (notað við góðkynja stækkun blöðruhálskirtils)
 - amíóðarón (notað við hjartavandamálum)
 - cisapríð (notað við einkennum brjóstsviða á nóttunni og öðrum meltingarfærakvillum)
 - pímozíð, quetiapín (geðrofslyf)
 - kínidín (notað við malaríu og hjartavandamálum)
 - ergotamín, díhýdróergotamín (notuð við mígreni)
 - lovastatín, simvastatín (notuð til að lækka kólesterólmagn)
 - síldenafil (notað við lungnaslagæðaháþrýstingi)
 - tríazólam (notað við svefnleysi)
 - sírólímus, takrólímus (notuð til koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra)
 - ticagrelor (notað til að koma í veg fyrir hjartaáfall og heilaslag)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en KRAZATI er notað.

KRAZATI gæti haft áhrif á lifrina. Læknirinn gæti framkvæmt próf áður en þú byrjar að taka KRAZATI, einu sinni í mánuði fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar og eftir því sem læknirinn telur nauðsynlegt. Á grundvelli niðurstaðna þessara prófa gæti skammturinn af KRAZATI verið minnkaður, hlé verið gert á meðferðinni eða hún stöðvuð.

Talaðu við lækinn **áður** en þú tekur KRAZATI ef þú:

- ert með hjarta- eða blóðrásarvandamál,
- finnur fyrir eða hefur fundið fyrir óeðlilegri rafleiðni hjartans sem hefur áhrif á takt þess eða
- tekur hjartalýf sem getur valdið hjartsláttartruflunum, sjá „**Notkun annarra lyfja samhliða KRAZATI**“.

Læknirinn mun ákveða hvort þetta lyf henti þér og gæti fylgst með hjarta þínu með því að taka hjartalínurit (EKG, próf til að mæla rafleiðni hjartans) og breyta skammtinum af KRAZATI í samræmi við niðurstöðurnar.

Talaðu við lækinn **meðan** á meðferð stendur ef þú:

- færð óþægindi svo sem niðurgang, ógleði eða uppköst. Læknirinn gæti ákveðið að minnka skammtinn af KRAZATI, gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana.
- finnur fyrir svima eða færð hjartakvilla, svo sem hraðan eða óreglulegan hjartslátt.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og hugsanlega banvæn húðviðbrögð (svo sem Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrepslos húðþekju og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum) í tengslum við notkun KRAZATI.

Hættu að nota KRAZATI og leitaðu strax lækni aðstoðar ef þú færð einhver einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum (sem geta m.a. verið rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga blettir, sem ekki eru upphleyptir, á bóknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, útbreidd útbrot eða stækkaðir eitlar. Hiti og flensulín einkenni geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot).

Börn og unglingar

KRAZATI hefur ekki verið rannsakað hjá börnum eða unglingum. Ekki er mælt með meðferð með KRAZATI hjá einstaklingum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða KRAZATI

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta gildir einnig um jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils. Ástæðan er sú að

KRAZATI getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka, og sum önnur lyf geta haft áhrif á hvernig KRAZATI virkar.

Sjá „**Ekki má nota KRAZATI**“ ef þú tekur lyf sem gætu milliverkað við KRAZATI.

Viss lyf og jurtalyf geta dregið úr verkun KRAZATI með því að minnka magnið af KRAZATI í blóðinu. Á meðal slíkra lyfja eru:

- Rífampicín (notað við berklum og öðrum sýkingum)
- Karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín (notuð við flogaveiki)
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, sem er fæanlegt sem annaðhvort lyf eða jurtalyf og er notað við þunglyndi)

Viss lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum af KRAZATI með því að auka magn KRAZATI í blóðinu. Á meðal þessara lyfja eru:

- Ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól eða vórikónazól (notuð við sveppasýkingum)
- Klaritrómýcín, telitrómýcín eða tróleandómýcín (notað við bakteríusýkingum)
- Rítónavír (notað ásamt öðrum lyfjum við HIV-sýkingu)

KRAZATI getur aukið aukaverkanir sumra lyfja með því að auka magn þeirra í blóði. Dæmi um slík lyf er:

- Warfarín (notað við blóðtöppum). Læknirinn gæti þurft að fylgjast með tímanum sem það tekur blóðið að storkna (prótrómbín- eða INR-próf).

Sum lyf geta valdið breytingu á rafleiðni í hjartanu, sérstaklega þegar þau eru tekin með KRAZATI. Dæmi um slík lyf:

- sum lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. amíódarón, dísópyramíð, dófetilíð, dronedarón, flekainíð, hýdrókínidín, íbutilíð, nifekalant, prókainamíð, kínidín, sótalól)
- sum lyf til að meðhöndla bakteríu- eða sveppasýkingar (t.d. azitrómýsín, cíprófloxasín, klaritrómýcín, erýtrómýcín, levofloxacín, moxifloxacín, roxitrómýcín, flúkónazól) eða malaríu (t.d. klórókín, halófantrín, hýdroxyklórókín)
- sum lyf sem notuð eru til að meðhöndla meltingarfærakvilla (t.d. klórprómazín, dómpéridón, dróperidól og ondansetron við ógleði; loperamíð við niðurgangi)
- sum lyf sem notuð eru til að meðhöndla geðklofa og lyndisraskanir (t.d. klórprótíxén, cítalóprám, escítalóprám, halóperidól, súlpíríð)
- önnur (t.d. anagrelíð og cilostazol til að koma í veg fyrir blóðtappa; bepridil við háþrýstingi; donepezil við Alzheimer-sjúkdómi; metadón við verkjum og ópíóíðafíkn; pímozíð við kippum/kækjum í tengslum við Tourette-heilkenni; terfenadín við ofnæmiskvefi; teródilín við þvagleka)

Talaðu við lækinn ef þú tekur þessi eða einhver önnur lyf.

Notkun KRAZATI með mat eða drykk

Ef þú drekkur vissar tegundir af greipaldinsafa og í miklu magni á meðan þú ert að byrja að taka KRAZATI getur það aukið líkurnar á aukaverkunum með því að auka magn KRAZATI í blóðinu.

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki nota KRAZATI ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú sért þunguð, nema læknirinn ráðleggi það. Áhrif KRAZATI á meðgöngu eru ekki þekkt.

Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með KRAZATI stendur og í minnst 5 daga eftir síðasta skammt. Talaðu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

Brjóstagjöf

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú færð meðferð með KRAZATI. Ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

KRAZATI hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir sundli, svima eða þreytu skaltu ekki aka, nota vélar eða taka þátt í athæfi þar sem það stofnar sjálfum þér eða öðrum í hættu.

3. Hvernig nota á KRAZATI

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja mun ávísar þér þessu lyfi. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er **þrjár 200 mg töflur (alls 600 mg) tvisvar á dag**.

Ekki breyta skammtinum nema samkvæmt fyrirmælum læknisins eða lyfjafræðings. Læknirinn gæti minnkað skammtinn eða stöðvað meðferðina eftir því hversu vel þú þolir lyfið.

Hvernig taka á lyfið

Taktu lyfið á sama tíma á hverjum degi.
Þú getur tekið lyfið með eða án matar.
Gleyptu töflurnar heilar með vatni.

Ef þú getur ekki gleypt töflurnar heilar:

- Settu skammtinn þinn af KRAZATI í hálfu glas (ekki minna en 120 ml) af ókolsýrðu (goslausu) drykkjarvatni sem er við stofuhita, án þess að mylja töflurnar. Ekki nota aðra vökva, þar með talið súra drykki (t.d. ávaxtasafa).
- Hringsnúðu glasinu varlega þar til blandan er orðin hvít með litlum töflubitum. Ekki tryggja bitana.
- Drekkstu blönduna strax.
- Skolaðu glasið með hálfu glasi af vatni til viðbótar og drekkstu það strax til að ganga úr skugga um að þú hafir tekið allan skammtinn af KRAZATI.

Ef tekinn er stærri skammtur af KRAZATI en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef þú tekur fleiri töflur en ráðlagt er.

Ef þú kastar upp eftir að taka KRAZATI

Ef þú kastar upp eftir að taka skammt skaltu ekki taka aukaskammt. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma samkvæmt áætlun.

Ef gleymist að taka KRAZATI

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og mögulegt er. Ef þú gleymir skammti í meira en 4 klukkustundir skaltu sleppa þeim skammti og taka næsta skammt á áætluðum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota KRAZATI

Ekki hætta að taka þetta lyf. Talaðu við lækinn fyrst. Mikilvægt er að taka lyfið á hverjum degi, eins lengi og lækinn segir þér að gera það.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) og alvarlegar hugsanlegar aukaverkanir af KRAZATI eru eftirfarandi:

- QT-lenging, óeðlileg hjartaleiðni sem getur leitt til lífshættulegra hjartsláttartruflana.

Láttu lækinn strax vita ef þú færð:

- brjóstverk
- mæði
- hraðan eða sterkan hjartslátt.

Læknirinn gæti fylgst með hjartanu með því að taka hjartalínurit (EKG) og ákveðið að minnka skammtinn af KRAZATI eða stöðva meðferðina (sjá kafla 2).

- Aukið magn ákveðinna lifrarensíma (ALT, AST) og gallrauða (efni í lifrinni sem getur valdið gulnun húðar og augna) eru merki um lifrarástandamál. Læknirinn á að taka blóðprufur til að athuga hve vel lifrin þín virkar og gæti ákveðið að minnka skammtinn af KRAZATI, gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana (sjá kafla 2).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af KRAZATI geta verið:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lítið magn rauðra blóðkorna (blóðleysi), sem getur valdið þreytu og fölni húð
- lág natriumgildi í blóði, sem getur valdið höfuðverk, þreytu, flogum og dái
- lystarleysi
- sundl, svimi
- merki um versnandi nýrnakvilla (hækkað kreatínín)
- ógleði
- niðurgangur
- uppköst
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum benda til mikils magns lípasa og/eða amýlása í blóðrásinni
- þreyta, máttleysi
- bólga, sérstaklega á ökkum og fótum vegna vökvasöfnunar

Algengar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bólga í lungum sem veldur mæði og hósta (lungnabólga)
- lítið magn eitilfrumna (tegund hvítra blóðkorna; eitilfrumnafæð)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á KRAZATI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

KRAZATI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er adagrasib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg adagrasib.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni
Örkristallaður sellulósi (E 460), mannítól (E 421), krospóvidon, vatnsfrí kísilkvoða (E 551), magnesíumsterat (úr jurtum).
Filmuhúð
Hýprómellósi, titantvíoxíð (E 171), pólýdextrósi (E 1200), talkúm (E 553b), maltódextrín, meðallangar-þríglýseríðkeðjur (úr jurtum).

Lýsing á útliti KRAZATI og pakkningastærðir

KRAZATI filmuhúðaðar töflur eru hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, með stílfærðu „M“ á annarri hliðinni og merkt „200“ á hinn hliðinni.

Lyfið er afhent í hvítum, ógegnsæjum plastglösum með hvítu, barnaöryggisloki og hitainnsigli. Í hverju glasi er tveir pakkar með þurrkefni úr kísilhlaupi sem verður að geyma í glasinu til að verja töflurnar fyrir raka. Ekki má gleypa þá.

Pakkningastærðirnar eru glös með annaðhvort 120 eða 180 filmuhúðuðum töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {mánuður ÁÁÁÁ}.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.