

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KRAZATI 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg adagrasibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Balta arba balkšva, ovalo formos plėvele dengta tabletė, maždaug 8 x 16 mm, kuri vienoje pusėje pažymėta stilizuota „M“, kitoje pusėje – „200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

KRAZATI kaip monoterapija skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems pažengusiu nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV) su KRAS G12C mutacija ir ligos progresavimu po bent vieno ankstesnio sisteminio gydymo, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą KRAZATI turi pradėti gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Prieš pradedant gydymą KRAZATI, reikia patvirtinti KRAS G12C mutacijos buvimą, naudojant patvirtintą tyrimą.

Dozavimas

Rekomenduojama KRAZATI dozė yra 600 mg (trys 200 mg tabletės) du kartus per parą.

Gydymo trukmė

Gydymas KRAZATI rekomenduojamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Pavėluotos arba praleistos dozės

Pacientus reikia informuoti, kad jeigu praėjo mažiau nei 4 valandos nuo numatyto vartojimo laiko, pacientas turi vartoti dozę kaip įprastai. Jeigu praėjo daugiau nei 4 valandos nuo numatyto vartojimo laiko, reikia praleisti tą dozę ir vartoti kitą numatytą dozę. Jeigu pavartojęs dozę pacientas vemia, pacientui reikia nurodyti nevartoti papildomos dozės. Kitą dozę reikia vartoti kaip įprastai.

Dozės koregavimas gydymo metu

Rekomenduojamas dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozės mažinimo lygis	Sumažinta dozė
Pirmasis dozės mažinimas	Dvi 200 mg tabletės (400 mg) du kartus per parą
Antrasis dozės mažinimas	Dvi 200 mg tabletės (600 mg) du kartus per parą

Rekomenduojamas dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikiamas 2 lentelėje. Pasireiškus sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms (pvz., 3 laipsnio) arba netoleruojamoms nepageidaujamoms reakcijoms, reikia laikinai nutraukti KRAZATI vartojimą ir tęsti gydymą, kai būklė pakankamai pagerės.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Gydymo koregavimas
Pykinimas arba vėmimas, nepaisant tinkamo palaikomojo gydymo (įskaitant gydymą antiemetikais)	3 arba 4 laipsnis	Laikinais nutraukite KRAZATI vartojimą, kol reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio įvertinimo lygio Toliau skirkite vienu lygiu mažesnę KRAZATI dozę
Viduriavimas, nepaisant tinkamo palaikomojo gydymo (įskaitant gydymą vaistiniais preparatais nuo viduriavimo)	3 arba 4 laipsnis	Laikinais nutraukite KRAZATI vartojimą, kol reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio įvertinimo lygio Toliau skirkite vienu lygiu mažesnę KRAZATI dozę
Toksiniis poveikis kepenims	2 laipsnio AST arba ALT (3-5 kartus viršija VNR)	Sumažinkite KRAZATI dozę iki kito mažesnio lygio
	3 arba 4 laipsnio AST arba ALT (> 5 kartus viršija VNR)	Laikinais nutraukite KRAZATI vartojimą, kol reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio įvertinimo lygio Toliau skirkite vienu lygiu mažesnę KRAZATI dozę
	AST arba ALT $> 3 \times$ VNR, bendras bilirubino kiekis $> 2 \times$ VNR, nesant kitų priežasčių	Visiškai nutraukite KRAZATI vartojimą
Pailgėjęs QTc	3 laipsnis (QTc ≥ 501 ms arba > 60 ms pokytis nuo pradinio įvertinimo)	Laikinais nutraukite KRAZATI vartojimą, kol reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio įvertinimo lygio Toliau skirkite vienu lygiu mažesnę KRAZATI dozę
	4 laipsnis (skilvelių aritmija)	Visiškai nutraukite KRAZATI vartojimą
Kitos nepageidaujamos reakcijos	3 arba 4 laipsnis	Laikinais nutraukite KRAZATI vartojimą, kol reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio įvertinimo lygio Toliau skirkite vienu lygiu mažesnę KRAZATI dozę

ALT = alaninaminotransferazė; AST = aspartataminotransferazė; VNR = viršutinė normos riba

* Laipsniai apibrėžti pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrosios nepageidaujamų reiškinių kriterijų terminologijos (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCICTCAE), 5.0 variantą

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp vyresnių ir jaunesnių nei 65 metų pacientų nenustatyta. Saugumo ir veiksmingumo duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams nepakanka. Dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. „Ypatingos populiacijos“ 4.8 skyriuje).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingi adagrasibo farmakokinetikos skirtumai pacientams, kuriems yra lengvas arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A-C klasių pagal *Child-Pugh*), nėra tikėtini. Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Adagrasibo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

KRAZATI skirtas vartoti per burną. Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius, tabletę reikia praryti visą užgeriant vandeniu. Vartojant valgio metu, vaistinis preparatas gali būti geriau toleruojamas.

Vartojimas pacientams, kuriems sunku praryti kietas medžiagas

Pacientai gali ištirpinti tabletes 120 ml negazuoto, kambario temperatūros vandens, jų netraiškydami. Kitų skysčių vartoti negalima. Pacientai turi maišyti mišinį, kol tabletės ištirps ir iš karto išgerti. Mišinys gali būti baltas su mažomis tablečių dalelėmis, kurių negalima kramtyti. Talpyklę reikia praskalauti dar su 120 ml vandens, kurį reikia iš karto vartoti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su siauro terapinio indekso CYP3A substratais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Vartojant adagrasibą gali pasireikšti virškinimo trakto (VT) nepageidaujamos reakcijos, įskaitant viduriavimą, pykinimą ir vėmimą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti ir gydyti, taikant palaikomąjį gydymą, įskaitant vaistinius preparatus nuo viduriavimo, antiemetikus arba skysčių papildymą (pagal indikacijas). Remiantis nepageidaujamos reakcijos sunkumu, reikia sumažinti KRAZATI dozę, laikinai nutraukti gydymą, kol reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba iki pradinio įvertinimo lygio, tada toliau skirti sumažintą dozę (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Adagrasibu gydytiems pacientams nustatytas padidėjęs transaminazių aktyvumas (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradedant gydymą ir kas mėnesį 3 mėnesius po gydymo KRAZATI pradžios bei pagal indikacijas reikia atlikti kepenų funkcijos laboratorinius tyrimus, įskaitant AST, ALT, šarminės fosfatazės ir bilirubino kiekio kraujyje, dažniau tiriant pacientus, kuriems padidėja transaminazių ir (arba) šarminės fosfatazės aktyvumas. Remiantis nepageidaujamos reakcijos sunkumu, reikia sumažinti adagrasibo dozę, laikinai nutraukti gydymą, kol reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba iki pradinio įvertinimo lygio, tada toliau skirti sumažintą dozę arba visiškai nutraukti gydymą. Konkrečios KRAZATI dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems padidėjo transaminazių aktyvumas, pateikiamos 4.2 skyriuje.

Pailgėjęs QTc intervalas

Adagrasibu gydytiems pacientams gali pailgėti QTc intervalas (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams rekomenduojama atlikti pradinę elektrokardiogramą (EKG) prieš pradedant gydymą ir pakartotinai gydymo metu.

Kai įmanoma, reikia vengti KRAZATI vartojimo pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, pacientams, kuriems yra tuo pat metu pailgėjęs QTc intervalas, ir pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė dvikryptė verpstinė skilvelinė (*torsades de pointes*) aritmija. Reikia apsvarstyti, ar nereikia periodiškai atlikti elektrokardiogramas ir stebėti elektrolitų pusiausvyrą pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimai arba kurie vartoja vaistinius preparatus, kurie ilgina QTc intervalą. Remiantis nepageidaujamos reakcijos sunkumu ir pakoregavus galimus elektrolitų pusiausvyros sutrikimus, gydymą KRAZATI galima tęsti skiriant sumažintą dozę arba laikinai nutraukti gydymą, po to skiriant sumažintą dozę, kai reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba iki pradinio įvertinimo lygio. Pacientams, kuriems pailgėja QTc intervalas ir atsiranda gyvybei pavojingos aritmijos požymių arba simptomų, reikia visiškai nutraukti KRAZATI vartojimą (žr. 4.2, 4.5 ir 4.8 skyrius). Reikia vengti vartoti vaistinius preparatus, kurie ilgina QTc intervalą (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A substratai

Adagrasibas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius. Draudžiama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (pvz., alfuzosinu, amjodaronu, cisapridu, pimoziidu, chinidinu, ergotaminu, dihidroergotaminu, kvetiapiu, lovastatinu, simvastatinu, sildenafiliu, sirolimuzu, midazolamu, triazolamu, tikagreloru ir takrolimuzu).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gydant KRAZATI, gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso–Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas), kurie gali kelti pavojų gyvybei arba lemti mirtį.

Pacientus reikia informuoti apie odos reakcijų požymius ir simptomus ir atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia tokios reakcijos. Įtarus SNOR, KRAZATI vartojimą reikia laikinai sustabdyti, o pacientą nukreipti į specializuotą vertinimo ir gydymo padalinį. Jei patvirtinama, kad pacientui išsivystė adagrasibo vartojimo sukeltas SDS, TEN arba DRESS sindromas, gydymą KRAZATI reikia visiškai nutraukti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro tyrimai parodė, kad adagrasibą daugiausiai metabolizuoja CYP3A4 ir kad jis yra grįžtamas CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 ir CYP3A4 inhibitorius, taip pat nuo laiko priklausomas CYP3A4

inhibitorius. *In vitro* adagrasibas yra BCRP substratas ir slopina P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 ir OCT1.

Kitų vaistinių preparatų poveikis adagrasibui

Stiprūs CYP3A induktoriai

Sveikiems tiriamiesiems vartojant daugkartines 600 mg QD rifampicino (stipraus CYP3A4 induktoriaus) dozes kartu su viena 600 mg adagrasibo doze, adagrasibo C_{max} sumažėjo 88 %, AUC – 95 %. Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais.

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Pavartojus vieną 200 mg dozę (0,33 karto viršijančią patvirtintą rekomenduojamą dozę) kartu su itraconazolu (stipriu CYP3A inhibitoriumi), adagrasibo C_{max} padidėjo 2,4 karto, o AUC padidėjo 4 kartus. Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A inhibitorius.

Adagrasibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Citochromo P450 (CYP) fermentų substratai

CYP3A4 substratai: sveikiems tiriamiesiems vartojant geriamąjį midazolamą (jautrų CYP3A4 substratą) kartu su daugkartinėmis adagrasibo dozėmis (400 mg du kartus per parą), midazolamo AUC padidėjo maždaug 21 kartą. Numatoma, kad pacientams vartojant daugkartines 600 mg adagrasibo dozes du kartus per parą, geriamojo midazolamo AUC padidėjo 31 kartą. Venkite skirti adagrasibą kartu su jautriais CYP3A substratais, nebent šių substratų PCS rekomenduojama kitaip.

CYP2C9 substratai: *in vitro* adagrasibas slopina CYP2C9. Venkite skirti adagrasibą kartu su jautriais CYP2C9 substratais, kai minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, nebent šių substratų PCS rekomenduojama kitaip.

CYP2D6 substratai: sveikiems tiriamiesiems vartojant dekstrometorfaną (jautrų CYP2D6 substratą) kartu su daugkartinėmis adagrasibo dozėmis (400 mg du kartus per parą), dekstrometorfano AUC padidėjo 1,8 karto. Numatoma, kad pacientams vartojant 600 mg adagrasibo du kartus per parą, dekstrometorfano AUC padidėjo 2,4 karto. Venkite skirti adagrasibą kartu su jautriais CYP2D6 substratais, kai minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, nebent šių substratų PCS rekomenduojama kitaip.

Nešiklių sistemos

P-glikoproteino (P-gp) substratai

Sveikiems tiriamiesiems vartojant vienkartinę 600 mg adagrasibo dozę, digoksino (P-gp substrato) C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,1 karto ir 1,4 karto. Venkite skirti adagrasibą kartu su P-gp substratais, kai minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, nebent šių substratų PCS rekomenduojama kitaip.

Atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. breast cancer resistance protein, BCRP) arba organinių anijonų pernašos polipeptidų 1B1 (angl. organic anion-transporting polypeptides 1B1, OATP1B1) substratai

Vartojant kartu su adagrasibu, kliniškai reikšmingų rozuvastatino (BCRP/OATP1B1 substrato) farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Vaistiniai preparatai, kurie ilgina QTc intervalą

Vaistinių preparatų, kurie ilgina QTc intervalą, poveikis adagrasibui nežinomas. Reikia vengti vartoti vaistinius preparatus, kurie ilgina QTc intervalą. Jei negalima išvengti tokių vaistinių preparatų vartojimo, reikia periodiškai atlikti EKG (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Adagrasibo nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Adagrasibu gydomos vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 5 dienas po paskutinės adagrasibo dozės.

Nėštumas

Duomenų apie adagrasibo vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Adagrasibo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Duomenų apie adagrasibo arba jo metabolitų buvimą žmogaus piene, adagrasibo poveikį žindomam vaikui arba pieno susidarymui nėra. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Adagrasibas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą adagrasibo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Adagrasibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po adagrasibo vartojimo gali pasireikšti svaigulys (įskaitant galvos svaigimą ir nuovargį) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia informuoti, kad gali pasireikšti svaigulys ir kad jei junta poveikį, jiems negalima vairuoti, valdyti mechanizmus arba užsiimti kita veikla, kuri keltų riziką jiems arba kitiems žmonėms.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra viduriavimas (71,5 %), pykinimas (68,1 %), vėmimas (57,7 %), nuovargis (57,3 %), anemija (33,5 %), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (31,5 %), sumažėjęs apetitas (30,0 %), periferinė edema (30,0 %), padidėjęs AST aktyvumas (28,5 %), padidėjęs ALT aktyvumas (27,7 %), svaigulys (21,5 %), hiponatremija (21,2 %) ir padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje (20,0 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 laipsnio pagal NCI CTCAE) yra anemija (11,2 %), nuovargis (8,8 %), hiponatremija (6,2 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (5,8 %), sumažėjęs leukocitų skaičius (5,0 %), pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje (5,0 %), padidėjęs ALT aktyvumas (5,0 %) ir padidėjęs AST aktyvumas (5,0 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos yra padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (2,7 %), hiponatremija (2,7 %) ir pykinimas (2,3 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą, yra pneumonitas (< 1 %), pykinimas (< 1 %), nuovargis (< 1 %), padidėjęs ALT aktyvumas (< 1 %) ir padidėjęs AST aktyvumas (< 1 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę arba laikinai sustabdyti vartojimą, yra pykinimas (20,4 %), nuovargis (14,6 %), viduriavimas (14,2 %), vėmimas (13,5 %), padidėjęs ALT aktyvumas (11,2 %), padidėjęs AST aktyvumas (9,2 %), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (6,2 %), pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje (5,8 %) ir anemija (5,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases, tinkamiausius terminus ir dažnį.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas tiriant 260 pacientų, vartojusių 600 mg adagrasibo du kartus per parą, trukmės mediana buvo 7,3 mėnesio, atliekant jungtinius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta *KRAS* G12C mutacija, vietiškai išplitęs, metastazavęs NSCLC (n = 188), kolorektalinis vėžys (n = 46) ir kiti solidiniai navikai (n = 26). Informacija apie pagrindinio klinikinio tyrimo dalyvių charakteristikas pateikiama 5.1 skyriuje.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas nepageidaujamų reakcijų dažnis rodomas kaip dėl visų priežasčių atsiradusių nepageidaujamų reakcijų dažnis; dalis į šį nepageidaujamos reakcijos dažnio įvertį įtrauktų reiškinių gali atsirasti dėl kitų priežasčių, pvz., gydoma liga, kartu vartojami vaistiniai preparatai arba kitos nesusijusios priežastys.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos adagrasibu gydomiems pacientams

	Visi tiriamieji, gydomi 600 mg adagrasibo du kartus per parą klinikinių tyrimų metu N = 260		
Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Visi laipsniai %	≥ 3 laipsnio %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Labai dažnas	33,5	11,2
Sumažėjęs leukocitų skaičius ¹	Labai dažnas	10,8	5,0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Hiponatremija	Labai dažnas	21,2	6,2
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	30,0	2,3
Nervų sistemos sutrikimai			
Svaigulys ²	Labai dažnas	21,5	1,5
Širdies sutrikimai			
Pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas	Labai dažnas	17,3	5,0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Pneumonitas	Dažnas	5,4	1,9
Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas	Labai dažnas	71,5	4,6
Pykinimas	Labai dažnas	68,1	4,2
Vėmimas	Labai dažnas	57,7	1,9
Padidėjęs lipazės aktyvumas	Labai dažnas	13,1	5,8
Padidėjęs amilazės aktyvumas	Labai dažnas	11,9	< 1
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Toksinis poveikis kepenims ³	Labai dažnas	39,2	7,7
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Labai dažnas	31,5	< 1
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis ⁴	Labai dažnas	57,3	8,8
Periferinė edema	Labai dažnas	30,0	< 1

¹ Įeina sumažėjęs limfocitų kiekis ir limfocitopenija

² Įeina svaigulys ir galvos sukimas

³ Įeina padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs gama-glutamilttransferazės aktyvumas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai ir mišrus kepenų pažeidimas

⁴ Įeina nuovargis ir astenija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Virškinimo trakto (VT) nepageidaujamos reakcijos pasireiškia 90,0 % adagrasibu gydomų pacientų ir apima viduriavimą (71,5 %, ≥ G3 4,6 %), pykinimą (68,1 %, ≥ G3 4,2 %) ir vėmimą (57,7 %, ≥ G3 1,9 %). Šie reiškiniai gali sukelti galimas pasekmes, pvz., dehidrataciją, hiponatremiją, padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje ir ūminį inkstų pažeidimą.

Dėl viduriavimo, pykinimo ir vėmimo reikėjo laikinai nutraukti vartojimą arba sumažinti dozę atitinkamai 14,2 %, 20,4 % ir 13,5 % pacientų. Dėl pykinimo reikėjo visiškai nutraukti vartojimą 0,4 % pacientų. Visiško gydymo nutraukimo dėl viduriavimo arba vėmimo atvejų nenustatyta.

Toksinis poveikis kepenims

Su toksiniu poveikiu kepenims susijusios nepageidaujamos reakcijos nustatytos 39,2 % (visų laipsnių) ir 7,7 % (≥ 3 laipsnio) adagrasibu gydomų pacientų. Padidėjęs ALT aktyvumas pasireiškė 27,7 % pacientų, padidėjęs AST aktyvumas pasireiškė 28,5 % pacientų. Padidėjęs ≥ 3 laipsnio ALT ir AST aktyvumas pasireiškė po 5,0 % pacientų. Kepenų pažeidimas nustatytas $< 1\%$ pacientų. Laiko iki pirmojo nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo mediana buvo 22 dienos padidėjusio ALT ir AST aktyvumo atveju, 39,5 dienos padidėjusio bilirubino kiekio kraujyje ir 25,5 dienos padidėjusio šarminės fosfatazės aktyvumo atveju, trukmės mediana buvo atitinkamai 17, 15, 7,5 ir 22 dienos.

Dėl padidėjusio ALT aktyvumo reikėjo laikinai nutraukti vartojimą ir (arba) sumažinti dozę 11,2 % pacientų, dėl padidėjusio AST aktyvumo reikėjo laikinai nutraukti vartojimą ir (arba) sumažinti dozę 9,2 % pacientų. Dėl padidėjusio AST arba ALT aktyvumo reikėjo visiškai nutraukti vartojimą 0,4 % pacientų.

Pailgėjęs QT intervalas

Didesnis nei 500 ms koreguotas pailgėjęs QT intervalas (QTcF) nustatytas 6,6 % 257 pacientų, kuriems buvo vertinama EKG pradinio įvertinimo metu ir tyrimo metu. QTcF intervalo padidėjimas > 60 ms nuo pradinio įvertinimo nustatytas 13,2 % pacientų. Laiko iki pirmojo QT intervalo pailgėjimo, nustatyto kaip sunkus nepageidaujamas reiškinys (3 ir didesnio laipsnio pagal CTCAE) mediana buvo 8 dienos, trukmės mediana buvo 6 dienos.

Dėl pailgėjusio QT intervalo reikėjo laikinai nutraukti vartojimą ir (arba) sumažinti dozę 5,8 % pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pailgėjusio QT intervalo, dėl kurio reikėjo visiškai nutraukti gydymą, atvejų nenustatyta.

Anemija

Bet kurio laipsnio anemija nustatyta 33,5 % pacientų, 11,2 % pacientų nustatyti ≥ 3 laipsnio reiškiniai. Laiko iki pirmojo pasireiškimo po pirmosios dozės mediana buvo 22 dienos, trukmės mediana buvo 31 diena. Dėl anemijos reikėjo sumažinti dozę arba laikinai nutraukti vartojimą 5,0 % pacientų. Gydymo nutraukimo dėl anemijos atvejų nenustatyta.

Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

Bet kurio laipsnio kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas nustatytas 31,5 % pacientų, $< 1\%$ pacientų nustatyti ≥ 3 laipsnio reiškiniai. Laiko iki pirmojo pasireiškimo po pirmosios dozės mediana buvo 10,5 dienos, trukmės mediana buvo 23,0 dienos. Dauguma atvejų buvo laboratoriniai duomenys, dėl kurių reikėjo įsikišimo, ir lieka nežinoma, ar šis padidėjimas rodo sumažėjusį glomerulų filtracijos greitį. Kreatinino kiekį kraujyje taip pat galėjo sąlygoti virškinimo trakto skysčio netekimas, kuris taip pat gali būti susijęs su dehidracija ir (arba) hiponatremija.

Dėl padidėjusio kreatinino kiekio kraujyje reikėjo sumažinti dozę arba laikinai nutraukti vartojimą 6,2 % pacientų. Kreatinino kiekio padidėjimo kraujyje, dėl kurio reikėjo visiškai nutraukti gydymą, atvejų nenustatyta.

Hiponatremija

Hiponatremija nustatyta 21,2 % (visų laipsnių) ir 6,2 % (≥ 3 laipsnio) adagrasibu gydomų pacientų. Dėl hiponatremijos reikėjo sumažinti dozę arba laikinai nutraukti vartojimą 3,1 % pacientų. Laiko iki pirmojo pasireiškimo po pirmosios dozės mediana buvo 24 dienos, trukmės mediana buvo 15 dienų. Hiponatremijos, dėl kurios reikėjo visiškai nutraukti gydymą, atvejų nenustatyta.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Adagrasibas buvo tiriamas 117 pacientų, kurių amžius buvo ≥ 65 metai. Palyginti su < 65 metų pacientais, kliniškai reikšmingų saugumo duomenų skirtumų nenustatyta, išskyrus nuovargį (plg. 62,4 % ir 51,7 %); sumažėjusį apetitą (plg. 37,6 % ir 23,8 %) ir svaigulį (plg. 27,4 % ir 15,4 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia laikinai nutraukti gydymą ir, jei reikia, taikyti bendras palaikomąsias priemones. Specifinio priešnuodžio arba gydymo perdozavus adagrasibo nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti priešnavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XX77

Veikimo mechanizmas

Adagrasibas yra selektyvus, negrįžtamas Kirsteno žiurkių sarkomos viruso onkogeno homologo (angl. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*, KRAS) G12C inhibitorius, kuris KRAS G12C kovalentiškai jungiasi su mutantu cisteinu ir blokuoja mutanto KRAS baltymą jo neaktyvioje, su GDP susijungusioje konformacijoje, tai slopina nuo KRAS priklausomus signalus. Adagrasibas slopina naviko ląstelių augimą ir gyvybingumą ląstelėse, kuriose yra šių KRAS G12C mutacijų, ir sukelia regresiją KRAS G12C teigiamuose ikiklinikiniuose navikų modeliuose, veikimas ne taikiniuose yra minimalus.

Širdies elektrofiziologija

Remiantis koncentracijos ir QTcF santykiu, vidutinis (90 % PI) QTcF pokytis nuo pradinio įvertinimo (Δ QTcF) buvo 17,93 ms (15,13-20,73 ms) esant populiacijos geometrinio vidurkio nuostoviai didžiausiai koncentracijai ($C_{max,ss}$), pacientams vartojus 600 mg adagrasibo du kartus per parą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Adagrasibo veiksmingumas buvo vertinamas atliekant KRYSTAL-1 (tyrimą 849-001) – daugiacentrį, vienos šakos, atvirąjį, daugkartinio išplėtimo kohortų tyrimą. Pacientai, kuriems nustatytas vietiskai išplitęs arba metastazavęs NSLPV su KRAS G12C mutacija, kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas platinos pagrindu ir imuninių kontrolinių taškų inhibitoriumi, buvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo kohortą – A kohortą. KRAS G12C mutacijos identifikavimas buvo prospektyviai nustatomas naviko audiniuose vietinių laboratorijų, naudojant naujos kartos sekoskaitą (NKS), polimerazės grandininę reakciją (PGR) arba Sangerio sekoskaitą. Į pagrindinę kohortą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatytos aktyvios smegenų metastazės, karcinomatozinis meningitas, neseniai buvo reikšminga hemoptizė arba hemoragija arba anksčiau buvo taikomas gydymas KRAS G12C inhibitoriumi. Pacientams buvo skiriama per burną vartoti 600 mg adagrasibo du kartus per parą kaip monoterapiją iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba ligos progresavimo.

A kohortos pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal RECIST v1.1, antrinė vertinamoji baigtis buvo atsako trukmė (AT). Abi vertinamosios baigtys buvo vertinamos atliekant centralizuotą nepriklausomo eksperto įvertinimą.

Buvo įtraukta ir gydoma adagrasibu iš viso 116 pacientų, trukmės mediana buvo 5,7 mėnesio, vidurkis – 7,0 mėnesio.

Amžiaus mediana buvo 64,0 mėnesio (intervalas: 25-89 metai); 56,0 % buvo moterys; 83,6 % buvo baltaodžiai; 7,8 % buvo juodaodžiai; 4,3 % buvo azijiečiai ir 4,3 % buvo kiti. Funkcinė būklė pagal

Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo 0 (15,5 %) arba 1 (83,6 %). Navikų histologija buvo adenokarcinoma 97,4 % pacientų, 88,8 % pacientų sirgo metastazavusia liga. Pacientams anksčiau skirto sisteminio gydymo mediana buvo 2 (intervalas: 1-7); 43,1 % buvo skiriamas 1 eilės gydymas, 34,5 % – 2 eilių, 10,3 % – 3 eilių ir 12,1 % – 4 arba daugiau eilių; 98,3 % anksčiau buvo skiriamas gydymas platina ir anti-PD-1/PD-L1. Tarp ligos apimtų vietų plaučiai sudarė 86,2 %, limfmazgiai 58,6 %, kaulai 43,1 %, smegenys 29,3 %, kepenys 20,7 %, antinksčiai 19,8 % ir kitos 30,2 %.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrime KRYSTAL-1 dalyvavusių pacientų, sergančių pažengusiu NSLPV su KRAS G12C mutacija, kurie anksčiau buvo gydomi chemoterapija platinos pagrindu ir imuninių kontrolinių taškų inhibitoriumi, veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Adagrasibas (n = 116)
Objektyvaus atsako dažnis (95 % PI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Visiško atsako dažnis, %	0,9
Dalinio atsako dažnis, %	40,5
Atsako trukmė^{a,b}	
Objektyvų atsaką patyrusių pacientų skaičius	48
Mediana mėnesiais (95 % PI)	8,5 (6,2; 13,8)
≥ 6 mėn. trukusio atsako dalis, % ^c	58,3

PI = pasikliautinas intervalas

^a Remiantis centralizuotu nepriklausomo eksperto įvertinimu (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR)

^b Remiantis iki 2021 m. spalio 15 d. gautais duomenimis

^c Nustatyta pacientų, kurių atsako trukmė viršijo sutartinę ribą, dalis

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti adagrasibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis visų solidinių ir hematologinių piktybinių darinių gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Adagrasibo farmakokinetika nustatyta sveikiems tiriamiesiems ir pacientams su *KRAS* G12C mutacija. Adagrasibo AUC ir C_{max} didėja proporcingai dozei vartojant nuo 400 mg iki 600 mg dozes. Pacientams laikantis 600 mg du kartus per parą kasdienio dozavimo režimo, adagrasibo nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija pasiekta per 8 dienas nuo vartojimo, adagrasibo susikaupė maždaug 6 kartus daugiau, palyginti su vienkartinė doze.

Absorbcija

Absoliutus išgerto adagrasibo biologinis prieinamumas nežinomas. Adagrasibo T_{max} mediana yra maždaug 6 valandos.

Maisto poveikis

Kliniškai reikšmingų adagrasibo farmakokinetikos skirtumų pavalgius labai riebaus ir labai kaloringo maisto nenustatyta.

Pasiskirstymas

Adagrasibo (Vz/F) tariamojo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (VK %) sveikiems tiriamiesiems yra 942 l (57 %). Adagrasibo junginiais su žmogaus plazmos baltymais sudaro maždaug 99 %.

Eliminacija

Remiantis populiacijos FK analize, apskaičiuotasis galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) ir tariamasis išgerto vaistinio preparato klirensas (CL/F) esant nuostoviai koncentracijai pacientams yra atitinkamai maždaug 29 val. ir 25,8 l/h.

Metabolizmas

Adagrasibą daugiausiai metabolizuoja CYP3A4, slopina jo paties CYP3A4 metabolizmas.

Šalinimas

Išgėrus vienkartinę radioizotopu žymėto adagrasibo dozę, maždaug 75 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir 4,5 % aptikta šlapime.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, kliniškai reikšmingų adagrasibo farmakokinetikos skirtumų pagal amžių (19-89 metai), lytį, rasę (baltaodžiai, juodaodžiai ir azijiečiai), kūno svorį (36-139 kg), funkcinę būklę pagal ECOG (0, 1) arba naviko išvešėjimą nenustatyta. Pacientams, sergantiems lengvu arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (KLkr nuo 15 iki < 90 ml/min., vertinant pagal *Cockcroft-Gault* lygtį), arba pacientams, sergantiems nuo lengvo iki sunkaus kepenų funkcijos sutrikimu (nuo A iki C klasės pagal *Child-Pugh*), kliniškai reikšmingų adagrasibo farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Atliekant kartotinių dozių ikiklinikinius adagrasibo saugumo tyrimus, nustatytos ankstyvos žiurkių mirtys duodant ≥ 300 mg/kg paros dozę (atitinka 2 900 mg paros dozę žmogui). Gyvūnams, kurie išgyveno, pirminiai duomenys apie žiurkes ir šunis buvo kelių organų grįžtamoji fosfolipidozė. Žiurkėms tarp audinių-taikinių buvo plaučiai, trachėja, širdis, skeleto raumenys, kaulų čiulpai, blužnis, kasa ir patelių lyties organai. Šunims tarp audinių-taikinių buvo kaulų čiulpai, plaučiai, širdis ir blužnis. Vakuolizacijos ir putotų makrofagų buvimas buvo labiau pastebimas žiurkėms nei šunims, šis poveikis abiem rūšims pasireiškė esant mažesnei sisteminei ekspozicijai (pagal AUC) nei žmonėms vartojant 600 mg adagrasibo du kartus per parą. Atliekant 13 savaičių tyrimą su žiurkėmis ir šunimis, nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) buvo atitinkamai 150 mg/kg per parą (atitinkanti 1 450 mg paros dozę žmogui) ir 15 mg/kg (atitinkanti 600 mg paros dozę žmogui).

Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Vertinant *in vitro* ir *in vivo* tyrimų rinkiniu, adagrasibas nebuvo mutageniškas arba genotoksiškas. Adagrasibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Specialių adagrasibo vaisingumo tyrimų su gyvūnais neatlikta. Bendri toksikologiniai tyrimai su žiurkėmis ir šunimis parodė patelių lyties organų vakuolizaciją, galinčią rodyti fosfolipidozę, kuri praėjo nebeduodant vaistinio preparato ir kuri nebuvo laikoma nepageidaujama.

Vaikingoms žiurkėms organogenezės laikotarpiu duodant iki 270 mg/kg paros dozes (atitinkančias 2 600 mg paros dozę žmogui), patelėms pasireiškė toksinis poveikis, tačiau duodant 90 mg/kg paros dozes (atitinkančias 870 mg paros dozę žmogui), nepageidaujamo poveikio vaikingoms patelėms arba vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Triušiams duodant 30 mg/kg paros dozes (atitinkančias 580 mg paros dozę žmogui), nepageidaujamo poveikio patelėms ir vaisiui nenustatyta. Triušiams duodant didesnes dozes, nustatytas toksinis poveikis vaikingoms patelėms ir embriono arba vaisiaus mirtys. Atliekant tyrimus su žiurkėmis ir triušiais, su nepageidaujamo poveikio nesukeliančia doze susijusi ekspozicija buvo mažesnė (mažiau nei 1 kartą), palyginti su ekspozicija žmonėms vartojant klinikinę 600 mg dozę du kartus per parą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)

Manitolis (E 421)

Krospovidonas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E 551)

Magnio stearatas (augalinės kilmės)

Tabletę dengianti plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Polidekstrozė (E 1200)

Talkas (E 553b)

Maltodekstrinas

Vidutinės grandinės trigliceridai (augalinės kilmės)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas baltas, neskaidrus DTPE buteliukas su baltu, vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir aliumininės folijos termoizoliaciniu sandarikliu. Kiekviename DTPE buteliuke yra dvi 1 g silikagelio desikantų talpyklės.

Pakuočių dydis: buteliukai, kuriuose yra po 120 ir 180 plėvelę dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m.sausio 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant papildomai patvirtinti adagrasibo veiksmingumą ir saugumą gydant pacientus, sergančius NSLPV su <i>KRAS G12C</i> mutacija, registruotojas turi pateikti 3 fazės klinikinio tyrimo KRYSTAL-12 ataskaitą, palyginant adagrasibą ir docetakselį gydant anksčiau gydytus pacientus, kurie serga NSLPV su <i>KRAS G12C</i> mutacija. Klinikinio tyrimo ataskaita bus pateikta iki:	2024 m. 3 ketv.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖS IR BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KRAZATI 200 mg plėvele dengtos tabletės
adagrasibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg adagrasibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

120 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1744/001 120 plėvele dengtų tablečių
EU/1/23/1744/002 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

KRAZATI 200 mg [tik išorinė pakuotė]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik išorinė pakuotė]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN [Tik išorinė pakuotė]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

KRAZATI 200 mg plėvele dengtos tabletės adagrasibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KRAZATI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KRAZATI
3. Kaip vartoti KRAZATI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KRAZATI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KRAZATI ir kam jis vartojamas

KRAZATI sudėtyje yra veikliosios medžiagos adagrasibo, kuris priklauso vaistų, vadinamų priešvėžiniais vaistais, grupei.

KRAZATI skirtas suaugusiems, sergantiems tam tikro tipo plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV), kai jis yra pažengęs arba išplitęs į kitas kūno dalis, gydyti.

KRAZATI skiriamas tuo atveju, jei ankstesnis gydymas nebuvo veiksmingas stabdant vėžio augimą, ir jei vėžio ląstelėse yra mutacijų (pakitimų), leidžiančių joms gaminti nenormalios formos baltymą, vadinamą KRAS G12C. Gydytojas iš anksto ištirs, ar Jūsų vėžio ląstelėse yra šis pakitimas, kad patikrintų, ar KRAZATI Jums tinka.

Kaip KRAZATI veikia?

Nenormalus KRAS G12C baltymas leidžia nevaldomai augti vėžio ląstelėms. Veiklioji KRAZATI medžiaga adagrasibas jungiasi prie šio nenormalaus baltymo ir stabdo jo veikimą, o tai gali sulėtinti arba sustabdyti vėžio augimą.

Jeigu kiltų klausimų, kaip šis vaistas veikia arba kodėl šis vaistas Jums skirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant KRAZATI

KRAZATI vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija adagrasibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nes jie gali sukelti sunkų ir (arba) gyvybei pavojingą šalutinį poveikį:
 - alfuzoziną (vartojamą gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti);
 - amjodaroną (vartojamą širdies ligoms gydyti);
 - cisapridą (vartojamą naktinio rėmens ir kitų virškinimo trakto sutrikimų simptomams gydyti);
 - pimozidą, kvetiapiną (vaistus nuo psichozės);
 - chinidiną (vartojamą maliarijai ir širdies sutrikimams gydyti);
 - ergotaminą, dihidroergotaminą (vartojamus migrenai gydyti);
 - lovastatiną, simvastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui mažinti);
 - sildenafilį (arterinei plaučių hipertenzijai gydyti);
 - triazolamą (vartojamą nemigai gydyti);
 - sirolimužą, takrolimužą (vartojamus persodintų organų atmetimo profilaktikai);
 - tikagrelorą (vartojamą širdies smūgio ir insulto profilaktikai).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti KRAZATI.

KRAZATI gali veikti kepenis. Prieš pradėdami vartoti KRAZATI, gydytojas gali atlikti kai kuriuos kraujo tyrimus: kartą per mėnesį pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir pagal poreikį gydytojo nuožiūra. Remdamasis šių tyrimų rezultatais, gali būti sumažinta Jūsų KRAZATI dozė, laikinai arba visiškai nutrauktas vartojimas.

Pasitarkite su gydytoju, **prieš** pradėdami vartoti KRAZATI, jeigu:

- Jums yra širdies arba kraujotakos sutrikimų;
- Jums pasireiškia arba anksčiau pasireiškė nenormalus širdies elektrinis laidumas, veikiantis širdies ritmą arba
- vartojate širdžiai skirtus vaistus, kurie kelia širdies ritmo sutrikimų riziką (žr. „**Kiti vaistai ir KRAZATI**“).

Gydytojas nuspręs, ar šis vaistas Jums tinka ir gali stebėti Jūsų širdies veiklą atlikdamas elektrokardiogramą (EKG – tyrimą, matuojantį širdies elektrinį aktyvumą) ir atitinkamai koreguos Jūsų KRAZATI dozę.

Gydymo **metu** pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums:

- pasireiškė sutrikimai, pvz., viduriavimas, pykinimo pojūtis (pykinimas) ir vėmimas. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti KRAZATI dozę arba laikinai nutraukti vartojimą;
- svaigsta galva arba pasireiškė širdies sutrikimai, pvz., greitas arba nereguliarus širdies plakimas.

Vartojant KRAZATI, gauta pranešimų apie sunkias ir galimai mirtinas odos reakcijas (kaip antai Stivenso–Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais).

Nebevartokite KRAZATI ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote kokius nors šių sunkių odos reakcijų simptomus (tai gali būti rausvos neiškilios, į taikinius panašios arba apskritos dėmelės liemens srityje, kurių viduryje neretai susidaro pūslelės, taip pat odos lupimasis, opos burnos, gerklės, nosies, lyties organų ir akių gleivinėje, plačiai išplitęs bėrimas ir padidėję limfmazgiai. Prieš atsirandant tokiam sunkiam odos išbėrimui, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai).

Vaikams ir paaugliams

KRAZATI poveikis vaikams arba paaugliams neištirtas. Gydymas KRAZATI nerekomenduojamas jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

Kiti vaistai ir KRAZATI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taip pat taikoma žoliniams papildams ir nereceptiniams vaistams. Tai svarbu dėl to, kad KRAZATI gali veikti kai kurių kitų vaistų veikimą ir kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos KRAZATI veikimui.

Jeigu vartojate vaistų, kurie gali sąveikauti su KRAZATI, žr. „**KRAZATI vartoti draudžiama**“.

Tam tikri vaistai ir žoliniai papildai gali silpninti KRAZATI poveikį, mažindami KRAZATI kiekį kraujyje. Tarp šių vaistų yra:

- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei bei kitoms infekcijoms gydyti);
- karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas (vartojami epilepsijai gydyti);
- jonažolė (*Hypericum perforatum*; tiekiama kaip vaistas arba žolinis papildas, vartojamas depresijai gydyti).

Tam tikri vaistai gali didinti KRAZATI šalutinio poveikio riziką, didindami KRAZATI koncentraciją kraujyje. Tarp šių vaistų yra:

- itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas arba vorikonazolas (vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti);
- klaritromicinas, telitromicinas arba troleandomicinas (vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti);
- ritonaviras (vartojamas kartu su kitais vaistais ŽIV infekcijai gydyti).

KRAZATI gali didinti kai kurių vaistų šalutinį poveikį, didindamas šių vaistų koncentraciją kraujyje. Šių vaistų pavyzdžiai gali būti:

- varfarinas (vartojamas kraujo krešuliams gydyti). Gydytojui gali reikėti stebėti, per kiek laiko sukreša Jūsų kraujas (protrombino laiko arba tarptautinio normalizuoto santykio (angl. INR) tyrimas).

Kai kurie vaistai gali sukelti širdies elektrinio laidumo pokytį, ypač vartojant kartu su KRAZATI. Pavyzdžiai gali būti:

- kai kurie vaistai širdies ritmo sutrikimams gydyti (pvz., amjodaronas, disopiramidas, dofetilidas, dronedaronas, flekainidas, hidrochinidinas, ibutilidas, nifekalantas, prokainamidas, chinidinas, sotalolis);
- kai kurie vaistai bakterinėms arba grybelinėms infekcijoms gydyti (pvz., azitromicinas, ciprofloksacinas, klaritromicinas, eritromicinas, levofloksacinas, moksifloksacinas, roksitromicinas, flukonazolas) arba maliarijai (pvz., chlorokvinas, halofantrinas, hidroksichlorokvinas);
- kai kurie vaistai virškinimo trakto sutrikimams gydyti (pvz., chlorpromazinas, domperidonas, droperidolis ir ondansetronas nuo pykinimo; loperamidas nuo viduriavimo);
- kai kurie vaistai šizofrenijai ir nuotaikos sutrikimams gydyti (pvz., chlorprotiksenas, citalopramas, escitalopramas, haloperidolis, sulpiridas);
- kiti (pvz., anagrelidas ir cilostazolas kraujo krešuliams išvengti; bepridilis nuo aukšto kraujospūdžio; donepezilas nuo Alzheimerio ligos; metadonas nuo skausmo ir priklausomybės nuo opioidų; pimozidas nuo tikų, susijusių su Tureto sutrikimu; terfenadinas nuo alerginio rinito; terodilinas nuo šlapimo nelaikymo).

Jeigu vartojate šių arba bet kurių kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui.

KRAZATI vartojimas su maistu ir gėrimais

Geriant tam tikrų rūšių greipfrutų sulčių ir dideliais kiekiais, kol pradėsite vartoti KRAZATI, gali padidėti tikimybė, kad Jums pasireikš šalutinis poveikis, didėjant KRAZATI koncentracijai kraujyje.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

KRAZATI vartoti **draudžiama**, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, nebent vartoti nurodė gydytojas. KRAZATI poveikis nėščioms moterims nežinomas.

Kontracepcija

Moterys, kurios gali pastoti, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad nepastotų, gydymo KRAZATI metu ir bent 5 dienas po paskutinės dozės vartojimo. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamiausio kontracepcijos metodo.

Žindymo laikotarpis

Gydymo KRAZATI metu kūdikį žindyti **draudžiama**. Nežinoma, ar šis vaistas patenka į kūdikio organizmą per motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

KRAZATI gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jeigu juntate svaigulį, sukimosi pojūtį arba nuovargį, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir neužsiimkite veikla, kuri Jums arba kitiems kelia riziką.

3. Kaip vartoti KRAZATI

Šį vaistą Jums skirs gydytojas, turintis vaistų nuo vėžio skyrimo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama dozė yra **trys 200 mg tabletės (iš viso 600 mg), vartojamos du kartus per parą**.

Nekeiskite dozės, nebent tai nurodė gydytojas arba vaistininkas.

Gydytojas gali sumažinti dozę arba sustabdyti vaisto vartojimą, priklausomai nuo to, kaip jį toleruojate.

Kaip vartoti

Vartokite vaistą kasdien tuo pat metu.

Vaistą galite vartoti valgio metu arba nevalgę.

Tabletę prarykite visą, užgerdami vandeniu.

Jeigu negalite praryti visos tabletės:

- įdėkite savo KRAZATI dozę pusėje stiklinės (ne mažiau kaip 120 ml) negazuoto, kambario temperatūros geriamojo vandens, netraiškydami tablečių. Nevartokite jokių kitų skysčių, įskaitant rūgščius gėrimus (pvz., vaisių sultis);
- lengvai pasukiokite, kol mišinys taps baltas su mažomis tabletės dalelėmis. Dalelių nekramtykite;
- iš karto išgerkite mišinį;
- praskalaukite stiklinę dar puse stikline vandens ir iš karto išgerkite, kad suvartotumėte visą KRAZATI dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę KRAZATI dozę?

Pavartoję daugiau tablečių nei rekomenduojama, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Jeigu pavartoję KRAZATI vemiame

Jeigu pavartoję dozę vemiame, papildomos dozės nevartokite. Vartokite kitą dozę numatytu laiku.

Pamiršus pavartoti KRAZATI

Pamiršę pavartoti dozę, vartokite ją iš karto, kai prisiminsite. Jeigu praėjo daugiau nei 4 valandos nuo numatyto vartojimo laiko, praleiskite tą dozę ir vartokite kitą įprastą dozę numatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KRAZATI

Nenustokite vartoti vaisto. Pirma pasitarkite su gydytoju. Svarbu vartoti šį vaistą kasdien tiek laiko, kiek gydytojas nurodė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) ir sunkus galimas KRAZATI šalutinis poveikis:

- Pailgėjęs QT intervalas, širdies laidumo sutrikimas, kuris gali sukelti gyvybei pavojingą širdies ritmą.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė:

- krūtinės skausmas;
- dusulys;
- greitas širdies plakimas.

Gydytojas gali stebėti širdies veiklą atlikdamas EKG (elektrokardiogramą) ir gali nuspręsti sumažinti KRAZATI dozę arba sustabdyti gydymą (žr. 2 skyrių).

- Padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų (ALT, AST) aktyvumas ir bilirubino (kepenyse esančios medžiagos, galinčios sukelti odos ir akių pageltimą) kiekis yra kepenų funkcijos sutrikimų požymiai. Gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kepenų veiklą ir gali nuspręsti sumažinti dozę arba sustabdyti KRAZATI vartojimą (žr. 2 skyrių).

Kitas galimas KRAZATI šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija), kuris gali sukelti nuovargį ir odos blyškumą;
- mažas limfocitų kiekis (tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių; limfocitopenija);
- mažas natrio kiekis, galintis sukelti galvos skausmą, nuovargį, priepuolius ir komą;
- apetito praradimas;
- svaigulys, sukimosi pojūtis;
- sustiprėjusių inkstų funkcijos sutrikimų požymis (padidėjęs kreatinino kiekis);
- pykinimo pojūtis (pykinimas);
- viduriavimas;
- vėmimas;

- nuo normos nukrypę kraujo tyrimų rezultatai rodo didelį lipazės ir (arba) amilazės aktyvumą kraujotakoje;
- nuovargis, silpnumas;
- patinimas, ypač kulkšnių ir pėdų, dėl skysčių susilaikymo.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- plaučių uždegimas, sukeliantis dusulį ir kosulį (pneumonitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KRAZATI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KRAZATI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adagrasibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg adagrasibo.
- Pagalbinės medžiagos yra
Tabletės šerdis
 Mikrokristalinė celiuliozė (E 460), manitolis (E 421), krospovidonas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E 551), magnio stearatas (augalinės kilmės).
Tabletę dengianti plėvelė
 Hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), polidekstrozė (E 1200), talkas (E 553b), maltodekstrinas, vidutinės grandinės trigliceridai (augalinės kilmės).

KRAZATI išvaizda ir kiekis pakuotėje

KRAZATI plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos ir ovalo formos, kuri vienoje pusėje pažymėta stilizuota „M“, kitoje pusėje – „200“.

Vaistas tiekiamas baltuose, neskaidraus plastiko buteliukuose su baltu, vaikų sunkiai atidaromu dangteliu ir termoizoliaciniu sandarikliu. Kiekviename buteliuke yra du silikagelio sausiklio paketėliai, kuriuos reikia laikyti buteliuke, kad tabletės būtų apsaugotos nuo drėgmės. Negalima jų praryti.

Pakuočių dydis: buteliukai, kuriuose yra po 120 arba 180 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
 Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.