

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KRAZATI 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg adagrasiba (*adagrasib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta vai gandrīz balta, ovālas formas apvalkota tablete, aptuveni 8 × 16 mm, ar stilizētu “M” vienā pusē un “200” marķējumu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

KRAZATI monoterapijas veidā ir paredzēts progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir *KRAS G12C* mutācija un kuriem slimība ir progresējusi pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskas terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar KRAZATI ir jāuzsāk ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms KRAZATI terapijas uzsākšanas ir jāapstiprina *KRAS G12C* mutācija, izmantojot validētu testu.

Devas

Ieteicamā KRAZATI deva ir 600 mg (trīs 200 mg tabletes) divas reizes dienā.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar KRAZATI ir ieteicama līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Nokavēta vai izlaista deva

Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja ir pagājušas mazāk nekā 4 stundas pēc ieplānotā devas lietošanas laika, deva ir jālieto kā parasti. Ja devu ir aizmirsts lietot ilgāk nekā 4 stundas, deva ir jāizlaiž un lietošana ir jāatsāk ar nākamo ieplānoto devu. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja pēc devas lietošanas ir vemšana, papildu deva nav jālieto. Nākamā deva ir jālieto, kā nozīmēts.

Devas pielāgošana ārstēšanas laikā

Ieteicamā devas samazināšana, lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības, ir aprakstīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā devas samazināšana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Devas samazināšanas līmenis	Samazinātā deva
Pirmā devas samazināšana	Divas 200 mg tabletes (400 mg) divas reizes dienā
Otrā devas samazināšana	Trīs 200 mg tabletes (600 mg) vienu reizi dienā

Ieteicamās devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādītas 2. tabulā. Smagu (piemēram, 3. pakāpes) vai nepanesamu nevēlamo blakusparādību gadījumā ir nepieciešama KRAZATI lietošanas pārtraukšana, un zāļu lietošanu var atsākt, kad ir novērota pietiekama uzlabošanās.

2. tabula. Ieteicamās devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Ārstēšanas izmaiņas
Slikta dūša vai vemšana, neskatoties uz atbilstošu atbalstošu terapiju (tai skaitā pretvemšanas līdzekļu lietošanu)	3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt KRAZATI lietošanu, līdz smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. Atsākt KRAZATI terapiju, lietojot nākamo samazinātās devas līmeni
Caureja, neskatoties uz atbilstošu atbalstošu terapiju (tai skaitā pretcaurejas līdzekļu lietošanu)	3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt KRAZATI lietošanu, līdz smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. Atsākt KRAZATI terapiju, lietojot nākamo samazinātās devas līmeni
Hepatotoksicitāte	2. pakāpes ASAT vai ALAT ($3-5 \times \text{NAR}$)	Samazināt KRAZATI devu līdz nākamajam samazinātās devas līmenim
	3. vai 4. pakāpes ASAT vai ALAT ($> 5 \times \text{NAR}$)	Pārtraukt KRAZATI lietošanu, līdz smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. Atsākt KRAZATI terapiju, lietojot nākamo samazinātās devas līmeni
	ASAT vai ALAT $> 3 \times \text{NAR}$ un kopējais bilirubīns $> 2 \times \text{NAR}$, ja nav citu cēloņu	Pilnīgi pārtraukt KRAZATI lietošanu
QTc intervāla pagarināšanās	3. pakāpe (QTc ≥ 501 ms vai > 60 ms izmaiņas no sākotnējā stāvokļa)	Pārtraukt KRAZATI lietošanu, līdz smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. Atsākt KRAZATI terapiju, lietojot nākamo samazinātās devas līmeni
	4. pakāpe (ventrikulāra aritmija)	Pilnīgi pārtraukt KRAZATI lietošanu
Citas nevēlamās blakusparādības	3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt KRAZATI lietošanu, līdz smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. Atsākt KRAZATI terapiju, lietojot nākamo samazinātās devas līmeni

ALAT = alanīnaminotransferāze; ASAT = aspartāminotransferāze; NAR = normas augšējā robeža

^a Pakāpes ir definētas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta nevēlamo blakusparādību vispārējo terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) versijai 5.0.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Klīniski nozīmīgas atšķirības gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem, nenovēroja. Drošuma un efektivitātes dati pacientiem no 75 gadu vecuma ir ierobežoti. Devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt sadaļu “Īpašas pacientu grupas” 4.8. apakšpunktā).

Aknu darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas adagrasība farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (A – C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav sagaidāmas. Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Adagrasība drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

KRAZATI ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, un tās ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Lietošana kopā ar ēdienu var uzlabot zāļu panesamību.

Lietošana pacientiem, kuriem ir grūtības norīt cietu barību

Pacienti var tabletes disperģēt 120 ml negāzēta ūdens istabas temperatūrā, tās nesasmalcinot. Nedrīkst lietot citus šķidrumus. Ūdens ir jāmaisā, līdz tabletes ir izšķīdušas, un dispersija nekavējoties jāizdzer. Dispersija var būt baltā krāsā ar nelieliem tabletes gabaliņiem, kurus nedrīkst košļāt. Trauks ir jāizskalo vēl ar 120 ml ūdens, kas ir nekavējoties jāizdzer.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

CYP3A substrātu ar šauru terapeitisko indeksu vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar kuņģa un zarnu traktu saistītas nevēlamās blakusparādības

Lietojojot adagrasību, var rasties ar kuņģa un zarnu traktu saistītas nevēlamās blakusparādības, tai skaitā caureja, slikta dūša un vemšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāuzrauga un jāārstē ar atbalstošu terapiju, tai skaitā pretcaurejas līdzekļiem, pretvemšanas līdzekļiem vai šķidruma aizstāšanu atbilstoši indikācijām. Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smagumu, KRAZATI deva ir vai nu jāsamazina, vai lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz pacienta stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākotnējam stāvoklim, un pēc tam lietošana jāatsāk ar samazinātu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri lietoja adagrasību, paaugstinājās transamināžu līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms KRAZATI lietošanas uzsākšanas un vienu reizi mēnesī pirmos 3 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas un atbilstoši klīniskajām indikācijām ir jākontrolē aknu laboratoriskie rādītāji, tai skaitā ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze un bilirubīna līmenis asinīs, biežāk pārbaudot pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu un/vai sārmainās fosfatāzes līmenis. Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, adagrasība deva ir vai nu jāsamazina, vai lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz pacienta stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākotnējam stāvoklim, un pēc tam lietošana jāatsāk ar samazinātu devu vai pilnīgi jāpārtrauc. Īpaši norādījumi par KRAZATI devas izmaiņām pacientiem ar paaugstinātu transamināžu līmeni ir sniegti 4.2. apakšpunktā.

QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kuri lieto adagrasību, var pagarināties QTc intervāls (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams reģistrēt sākotnējā stāvokļa elektrokardiogrammu (EKG) un atkārtot to ārstēšanas laikā.

Kad vien iespējams, no KRAZATI lietošanas ir jāizvairās pacientiem ar iedzimtu garā QT sindromu, pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas pagarina QTc intervālu, un pacientiem, kuriem anamnēzē ir *torsades de pointes* aritmija. Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, elektrolītu novirzēm no normas vai kuri lieto zāles, kas pagarina QTc intervālu, ir jāapsver regulāra elektrokardiogrammas un elektrolītu kontrole. Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi un pēc jebkuru iespējamo elektrolītu noviržu koriģēšanas ārstēšanu ar KRAZATI var turpināt ar samazinātu devu vai uz laiku pārtraukt un atsākt lietošanu ar samazinātu devu pēc tam, kad stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. Pacientiem, kuriem rodas QTc intervāla pagarināšanās ar dzīvībai bīstamas aritmijas pazīmēm vai simptomiem, KRAZATI lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2., 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Ir jāizvairās lietot zāles, kas pagarina QTc intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A substrāti

Adagrasibs ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Zāļu, kuru klīrenss ir ļoti atkarīgs no CYP3A un kuru paaugstināta koncentrācija plazmā ir saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem notikumiem, vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (piemēram, alfuzosīns, amiodarons, cisaprīds, pimožīds, hinidīns, ergotamīns, dihidroergotamīns, kvetiapīns, lovastatīns, simvastatīns, sildenafilis, sirolīms, midazolāms, triazolāms, tikagrelols un takrolīms).

Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (*severe cutaneous adverse reactions. SCAR*)

Saistībā ar KRAZATI ir ziņots par smagām nevēlamām ādas blakusparādībām (*SCAR*), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens–Johnson syndrome, SJS*), toksisku epidermas nekrolīzi (*TEN*) un zāļu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), kas var apdraudēt dzīvību vai izraisīt nāvi.

Pacienti jābrīdina par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro, vai nerodas ādas reakcijas. Ja ir aizdomas par *SCAR*, KRAZATI lietošana ir jāpārtrauc un pacients jānosūta uz specializētu nodaļu novērtēšanai un ārstēšanai. Ja tiek apstiprināts *SJS*, *TEN* vai *DRESS*, kas saistīti ar adagrasību, KRAZATI lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro pētījumi liecina, ka adagrasibs primāri metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību un ir atgriezenisks CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4 inhibitors, kā arī no laika atkarīgs CYP3A4 inhibitors. *In vitro* adagrasibs ir BCRP substrāts un inhibē P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 un OCT1.

Citu zāļu ietekme uz adagrasību

Spēcīgi CYP3A induktori

Vairāku 600 mg rifampicīna (spēcīgs CYP3A4 induktors) devu lietošana vienu reizi dienā ar vienreizēju 600 mg adagrasība devu veselām personām samazināja adagrasība $C_{\max}$ par 88% un AUC par 95%. Ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A induktoriem.

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Pēc vienreizējas 200 mg devas ($0,33 \times$ apstiprinātā ieteiktā deva) vienlaicīgas lietošanas ar itraconazolu (spēcīga CYP3A inhibitora) adagrasība $C_{\max}$ paaugstinājās 2,4 reizes un AUC palielinājās 4 reizes. Ir jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas.

Adagrasība ietekme uz citām zālēm

Citohroma P450 (CYP) enzīmu substrāti

CYP3A4 substrāti: midazolāma (jutīgs CYP3A4 substrāts) vienlaicīga iekšķīga lietošana ar vairākām adagrasība devām (400 mg divas reizes dienā) veselām personām palielināja midazolāma AUC aptuveni 21 reizi. Sagaidāms, ka, vairāku 600 mg adagrasība devu lietošana divas reizes dienā pacientiem palielinās iekšķīgi lietojamā midazolāma AUC 31 reizi. Jāizvairās no vienlaicīgas adagrasība lietošanas ar jutīgiem CYP3A substrātiem, ja vien šo substrātu zāļu aprakstā nav norādīts citādi.

CYP2C9 substrāti: *in vitro* adagrasība inhibē CYP2C9. Jāizvairās no vienlaicīgas adagrasība lietošanas ar jutīgiem CYP2C9 substrātiem, ja minimālas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, ja vien šo substrātu zāļu aprakstā nav norādīts citādi.

CYP2D6 substrāti: dekstrometorfāna (jutīgs CYP2D6 substrāts) vienlaicīga lietošana ar vairākām adagrasība devām (400 mg divas reizes dienā) veselām personām palielināja dekstrometorfāna AUC 1,8 reizes. Sagaidāms, ka 600 mg adagrasība lietošana divas reizes dienā pacientiem palielinās dekstrometorfāna AUC 2,4 reizes. Jāizvairās no vienlaicīgas adagrasība lietošanas ar jutīgiem CYP2D6 substrātiem, ja minimālas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, ja vien šo substrātu zāļu aprakstā nav norādīts citādi.

Transportvielu sistēmas

P-glikoproteīna (P-gp) substrāti

Vienreizējas 600 mg adagrasība devas lietošana veselām pētāmajām personām palielināja digoksīna (P-gp substrāta) $C_{\max}$ un AUC attiecīgi 1,1 reizi un 1,4 reizes. Jāizvairās no vienlaicīgas adagrasība lietošanas ar P-gp substrātiem, ja minimālas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, ja vien šo substrātu zāļu aprakstā nav norādīts citādi.

Krūts vēža rezistences proteīna (breast cancer resistance protein, BCRP) vai organisko anjonu transportpolipeptīdu 1B1 (organic anion-transporting polypeptides 1B1, OATP1B1) substrāti
Lietojot vienlaicīgi ar adagrasību, nenovēroja klīniski nozīmīgas rosuvastatīna (BCRP/OATP1B1 substrāts) farmakokinētikas atšķirības.

Zāles, kas pagarina QTc intervālu

Adagrasība un zāļu, kas pagarina QTc intervālu, vienlaicīgas lietošanas ietekme nav zināma. Ir jāizvairās lietot zāles, kuras pagarina QTc intervālu. Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas šādu zāļu lietošanas, ir regulāri jākontrolē EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā adagrasība lietošana, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, nav ieteicama. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto adagrasību, ārstēšanas laikā un vismaz 5 dienas pēc adagrasība pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par adagrasība lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Adagrasību grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Dati par adagrasība vai tā metabolītu izdalīšanos cilvēku pienā, adagrasība ietekmi uz bērnu, kas tiek barots ar krūti, vai piena veidošanos nav pieejami. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Adagrasību nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Klīniskie dati par adagrasība iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Adagrasibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc adagrasība lietošanas var rasties reibonis (tai skaitā vertigo un nogurums) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka var rasties reibonis un tā gadījumā viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus un piedalīties citās aktivitātēs, kas var apdraudēt viņus vai citas personas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir caureja (71,5%), slikta dūša (68,1%), vemšana (57,7%), nogurums (57,3%), anēmija (33,5%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (31,5%), samazināta ēstgriba (30,0%), perifēriska tūska (30,0%), paaugstināts ASAT līmenis (28,5%), paaugstināts ALAT līmenis (27,7%), reibonis (21,5%), hiponatrēmija (21,2%) un paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (20,0%).

Visbiežākās smagas nevēlamās blakusparādības (≥ 3 . pakāpe pēc NCI CTCAE klasifikācijas) ir anēmija (11,2%), nogurums (8,8%), hiponatrēmija (6,2%), paaugstināts lipāzes līmenis (5,8%), samazināts limfocītu skaits (5,0%), QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā (5,0%), paaugstināts ALAT līmenis (5,0%) un paaugstināts ASAT līmenis (5,0%).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (2,7%), hiponatrēmija (2,7%) un slikta dūša (2,3%).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, ir pneimonīts ($< 1\%$), slikta dūša ($< 1\%$), nogurums ($< 1\%$), paaugstināts ALAT līmenis ($< 1\%$) un paaugstināts ASAT līmenis ($< 1\%$).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta deva vai uz laiku pārtraukta ārstēšana, ir slikta dūša (20,4%), nogurums (14,6%), caureja (14,2%), vemšana (13,5%), paaugstināts ALAT līmenis (11,2%), paaugstināts ASAT līmenis (9,2%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (6,2%), QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā (5,8%) un anēmija (5,0%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas, ieteiktajiem terminiem un biežuma.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts 260 pacientiem, kuri lietoja adagrasibu 600 mg divas reizes dienā, un lietošanas ilguma mediāna bija 7,3 mēneši apvienotajos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar *KRAS* G12C mutācijas pozitīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV ($n = 188$), kolorektālu vēzi ($n = 46$) un citiem norobežotiem audzējiem ($n = 26$). Informāciju par galvenā klīniskā pētījuma dalībnieku raksturojošiem rādītājiem skatīt 5.1. apakšpunktā.

Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas kā visu cēloņu nevēlamo blakusparādību biežums; daļai biežuma aprēķinā iekļauto notikumu var būt citi cēloņi, piemēram, ārstētā slimība, vienlaicīgi lietotās zāles un citi nesaistīti cēloņi.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas nopietnības samazināšanās secībā.

3. tabula. Ar adagrasību ārstētiem pacientiem ziņotās nevēlamās blakusparādības

	Visas pētāmās personas, kas klīniskajos pētījumos ārstētas ar 600 mg adagrasība divas reizes dienā N = 260		
Orgānu sistēmu klasifikācija Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija	Visas pakāpes, %	≥ 3. pakāpe, %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	Ļoti bieži	33,5	11,2
Samazināts limfocītu skaits ¹	Ļoti bieži	10,8	5,0
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Hiponatrēmija	Ļoti bieži	21,2	6,2
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	30,0	2,3
Nervu sistēmas traucējumi			
Reibonis ²	Ļoti bieži	21,5	1,5
Sirds funkcijas traucējumi			
QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā	Ļoti bieži	17,3	5,0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Pneimonīts	Bieži	5,4	1,9
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Caureja	Ļoti bieži	71,5	4,6
Slikta dūša	Ļoti bieži	68,1	4,2
Vemšana	Ļoti bieži	57,7	1,9
Paaugstināts lipāzes līmenis	Ļoti bieži	13,1	5,8
Paaugstināts amilāzes līmenis	Ļoti bieži	11,9	< 1
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Hepatotoksicitāte ³	Ļoti bieži	39,2	7,7
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Ļoti bieži	31,5	< 1
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Nogurums ⁴	Ļoti bieži	57,3	8,8
Perifēriska tūska	Ļoti bieži	30,0	< 1

¹ Ietver samazinātu limfocītu skaitu un limfocitopēniju.

² Ietver reiboni un vertigo.

³ Ietver paaugstinātu ASAT līmeni, paaugstinātu ALAT līmeni, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni asinīs, paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, paaugstinātu gamma glutamiltransfērazes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, paaugstinātus aknu funkcionālo testu rādītājus un jaukta tipa aknu bojājumu.

⁴ Ietver nogurumu un astēniju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar kuņģa un zarnu traktu saistītās nevēlamās blakusparādības

Ar kuņģa un zarnu traktu saistītās nevēlamās blakusparādības rodas 90,0% pacientu, kuri lieto adagrasību, un tās ir caureja (71,5%, ≥ 3. pakāpes – 4,6%), slikta dūša (68,1%, ≥ 3. pakāpes – 4,2%) un vemšana (57,7%, ≥ 3. pakāpes – 1,9%). Šie notikumi var izraisīt iespējamās sekas, piemēram, dehidratāciju, hiponatrēmiju, paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs un akūtu nieru bojājumu. Caurejas, slikta dūša un vemšanas dēļ devas lietošana bija jāpārtrauc vai deva jāsamazina attiecīgi 14,2%, 20,4% un 13,5% pacientu. Slikta dūša dēļ zāļu lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,4% pacientu. Par zāļu lietošanas pilnīgu pārtraukšanu caurejas vai vemšanas dēļ netika ziņots.

Hepatotoksicitāte

Ar hepatotoksicitāti saistītās nevēlamās blakusparādības ziņoja 39,2% (visas pakāpes) un 7,7% (≥ 3 . pakāpe) pacientu, kuri lietoja adagrasibu. ALAT līmeņa paaugstināšanās radās 27,7% pacientu un ASAT līmeņa paaugstināšanās – 28,5% pacientu. Gan ALAT, gan ASAT ≥ 3 . pakāpes līmeņa paaugstināšanās radās 5,0% pacientu. Par aknu bojājumiem ziņoja < 1% pacientu. Laika mediāna līdz nevēlamās blakusparādības sākumam paaugstinātam ALAT un ASAT līmenim bija 22 dienas, paaugstinātam bilirubīna līmenim asinīs bija 39,5 dienas un paaugstinātam sārmainās fosfatāzes līmenim, 25,5 dienas, un ilguma mediāna bija attiecīgi 17; 15; 7,5 un 22 dienas.

ALAT līmeņa paaugstināšanās rezultātā zāļu lietošanu uz laiku pārtrauca un/vai devu samazināja 11,2% pacientu un ASAT līmeņa paaugstināšanās rezultātā zāļu lietošanu uz laiku pārtrauca un/vai devu samazināja 9,2% pacientu. ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās dēļ zāļu lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,4% pacientu abos gadījumos.

QT intervāla pagarināšanās

Koriģētā QT intervāla pagarināšanās (QTcF) vairāk par 500 ms radās 6,6% no 257 pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī un pētījuma laikā novērtēja EKG. QTcF intervāla pagarināšanās par > 60 ms no sākotnējā stāvokļa bija 13,2% pacientu. Laika mediāna līdz pirmajam QT intervāla pagarināšanās sākumam, par kuru ziņoja kā par smagu nevēlamu blakusparādību (CTCAE 3. un augstākas pakāpes), bija 8 dienas, un ilguma mediāna bija 6 dienas.

QT intervāla pagarināšanās dēļ zāļu lietošanu uz laiku pārtrauca un/vai devu samazināja 5,8% pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). QT intervāla pagarināšanos, kuras dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc zāļu lietošana, nenovēroja.

Anēmija

Par jebkuras pakāpes anēmiju ziņoja 33,5% pacientu, un 11,2% pacientu bija ≥ 3 . pakāpes notikumi. Laika mediāna no pirmās devas līdz pirmās blakusparādības sākumam bija 22 dienas, un ilguma mediāna bija 31 diena. Anēmijas dēļ zāļu lietošanu uz laiku pārtrauca vai devu samazināja 5,0% pacientu. Par ārstēšanas pārtraukšanu anēmijas dēļ nav ziņots.

Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

Par jebkuras pakāpes kreatinīna līmeņa asinīs paaugstināšanos ziņoja 31,5% pacientu, un < 1% pacientu bija ≥ 3 . pakāpes notikumi. Laika mediāna no pirmās devas līdz pirmās blakusparādības sākumam bija 10,5 dienas, un ilguma mediāna bija 23,0 dienas. Lielākā daļa gadījumu bija laboratoriskas atrades, kuru dēļ nebija nepieciešama iejaukšanās, un joprojām nav zināms, vai šī paaugstināšanās ir saistīta ar glomerulu filtrācijas ātruma samazināšanos. Kreatinīna līmenis asinīs var paaugstināties arī no šķidrumsa zudumiem kuņģa un zarnu traktā, kas var būt saistīti ar dehidratāciju un/vai hiponatrēmiju.

Paaugstināta kreatinīna līmeņa asinīs dēļ devu samazināja vai īslaicīgi pārtrauca zāļu lietošanu 6,2% pacientu. Paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs, kura dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana, nenovēroja.

Hiponatrēmija

Par hiponatrēmiju ziņoja 21,2% (visas pakāpes) un 6,2% (≥ 3 . pakāpe) pacientu, kuri lietoja adagrasibu. Hiponatrēmijas dēļ devu samazināja vai lietošanu uz laiku pārtrauca 3,1% pacientu. Laika mediāna no pirmās devas līdz pirmās hiponatrēmijas sākumam bija 24 dienas, un ilguma mediāna bija 15 dienas. Hiponatrēmiju, kuras dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana, nenovēroja.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Adagrasibs ir pētīts ar 117 pacientiem vecumā ≥ 65 gadi. Salīdzinot ar < 65 gadus veciem pacientiem, netika novērotas klīniski nozīmīgas drošuma profila atšķirības, izņemot nogurumu (62,4% un 51,7%), samazinātu ēstgribu (37,6% un 23,8%) un reiboni (27,4% un 15,4%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā zāļu lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk piemērota vispārīga atbalstoša terapija. Adagrasiba pārdozēšanas gadījumā nav pieejams specifisks antidots vai ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX77

Darbības mehānisms

Adagrasibs ir selektīvs KRAS (Kirstena žurku sarkomas onkogēna homologa) G12C inhibitors, kas neatgriezeniski kovalenti saistās ar KRAS G12C mutācijas cisteīnu un bloķē mutācijas KRAS proteīnu tā neaktīvajā, GDF saistītajā konformācijā, kas novērš KRAS atkarīgo lejupejošo signalizēšanu. Adagrasibs inhibē audzēja šūnu augšanu un dzīvotspēju šūnās ar KRAS G12C pozitīvām mutācijām un izraisa regresiju KRAS G12C pozitīvu neklīnisku audzēju modeļos ar minimālu ārpusmērķa aktivitāti.

Sirds elektrofizioloģija

Pamatojoties uz koncentrācijas un QTcF attiecību, QTcF vidējās (90% TI) izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (Δ QTcF) bija 17,93 ms (15,13 – 20,73 ms) populācijas ģeometriskā vidējā līdzsvara koncentrācijas maksimumā ($C_{max,ss}$) pacientiem pēc 600 mg adagrasiba lietošanas divas reizes dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Adagrasiba efektivitāti izvērtēja daudzcentru, vienas grupas, atklātā, vairāku paplašinātu kohortu pētījumā KRYSTAL-1 (pētījums 849-001). Pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV ar KRAS G12C mutāciju, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar platīnu saturošu shēmu un imūnās sistēmas kontrolpunktu inhibitoru, tika iekļauti pivotālajā efektivitātes kohortā – A kohortā. KRAS G12C mutāciju prospektīvi noteica audzēja audos vietējā laboratorijā, izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanu (NPS), polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) vai Sengera (*Sanger*) sekvencēšanu. No pivotālās kohortas tika izslēgti pacienti ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs, karcinomatozu meningītu, anamnēzē nesenu nozīmīgu hemoptīzi vai asiņošanu vai iepriekšēju ārstēšanu ar KRAS G12C inhibitoru. Pacienti lietoja 600 mg adagrasiba iekšķīgi divas reizes dienā monoterapijā līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai.

A kohortas primārās efektivitātes mērķa kritērijs bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR) atbilstoši RECIST v1.1, un sekundārais mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR). Abus mērķa kritērijus izvērtēja maskēts neatkarīgs centrālais izvērtētājs.

Kopumā pētījumā iekļāva un ar adagrasibu ārstēja 116 pacientus, ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,7 mēneši un vidējais ilgums – 7,0 mēneši.

Vecuma mediāna bija 64,0 gadi (diapazons: no 25 līdz 89 gadiem); 56,0% bija sievietes; 83,6% bija baltā rases pārstāvji; 7,8% bija melnās rases pārstāvji; 4,3% bija aziāti un 4,3% bija citas rases pārstāvji. Funkcionālais stāvoklis pēc Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) kritērijiem bija 0 (15,5%) vai 1 (83,6%). Audzēja histoloģijā

adenokarcinoma bija 97,4% pacientu, un 88,8% pacientu bija metastātiska slimība. Pacientu iepriekš saņemtās sistēmiskās terapijas skaita mediāna bija 2 (diapazons: no 1 līdz 7); 43,1% bija saņēmis 1 izvēles terapiju, 34,5% bija saņēmuši 2 izvēles terapijas, 10,3% bija saņēmuši 3 izvēles terapijas un 12,1% bija saņēmis 4 vai vairāk izvēles terapijas; 98,3% iepriekš bija saņēmuši gan platīnu saturošu, gan anti-PD-1/PD-L1 terapiju. Slimības lokalizācijas bija plaušas 86,2%, limfmezgli 58,6%, kauli 43,1%, galvas smadzenes 29,3%, aknas 20,7%, virsnieres 19,8% un citas 30,2%.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Pētījuma KRYSTAL-1 efektivitātes rezultāti pacientiem ar progresējošu KRAS G12C mutācijas NSŠPV, kuri iepriekš ārstēti ar platīna ķīmijterapiju un imūnās sistēmas kontrolpunktu inhibitoru

Mērķa kritērijs	Adagrasībs (n = 116)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs, %	0,9
Daļējas atbildes reakcijas rādītājs, %	40,5
Atbildes reakcijas ilgums^{a,b}	
Pacientu skaits ar objektīvu atbildes reakciju	48
Mediāna, mēneši (95% TI)	8,5 (6,2; 13,8)
Atbildes reakciju īpatsvars ≥ 6 mēnešos, % ^c	58,3

TI = ticamības intervāls.

^a Novērtēja maskēts, neatkarīgs, centrālais izvērtētājs (*Blinded Independent Central Review*, BICR).

^b Pamatojoties uz datu apkopošanu 2021. gada 15. oktobrī.

^c Novērotais pacientu īpatsvars ar atbildes reakcijas ilgumu, kas pārsniedz laika robežvērtību.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus adagrasībam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās visu norobežoto un hematoloģisko ļaundabīgo audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Zāļu reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Adagrasība farmakokinētika ir raksturota veselām pētāmajām personām un pacientiem ar KRAS G12C mutāciju. Adagrasība AUC un C_{max} palielinās proporcionāli devai diapazonā no 400 mg līdz 600 mg. Pacientiem, kuri lietoja 600 mg adagrasība devu divas reizes dienā, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 8 dienās, un adagrasībs uzkrājās aptuveni 6 reizes vairāk, salīdzinot ar vienreizēju devu.

Uzsūkšanās

Adagrasība absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas nav zināma. Adagrasība T_{max} mediāna ir aptuveni 6 stundas.

Uztura ietekme

Klīniski nozīmīgas adagrasība farmakokinētikas atšķirības pēc maltītes ar augstu tauku un augstu kaloriju saturu nenovēroja.

Izkliede

Adagrasiba ģeometriskais vidējais (CV%) šķietamās izklijes tilpums (V_z/F) veselām pētāmajām personām ir 942 litri (57%). Adagrasiba saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem ir aptuveni 99%.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, aprēķinātais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) un šķietamais klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas (CL/F) līdzsvara koncentrācijā pacientiem ir attiecīgi aptuveni 29 stundas un 25,8 l/h.

Metabolisms

Adagrasibu galvenokārt metabolizē CYP3A4, un tas inhibē pats savu CYP3A4 metabolismu.

Ekskrēcija

Pēc radioaktīvi iezīmētas adagrasiba vienreizējas devas iekšķīgas devas lietošanas aptuveni 75% no devas atklāja fēcēs un 4,5% atklāja urīnā.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, netika novērotas klīniski nozīmīgas adagrasiba farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (no 19 līdz 89 gadiem), dzimuma, rases (baltā, melnā un aziāti), ķermeņa masas (no 36 līdz 139 kg), ECOG funkcionālā stāvokļa (0, 1) vai audzēja sloga. Klīniski nozīmīgas adagrasiba farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{cr} no 15 līdz < 90 ml/min, aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* formulas) vai pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (A – C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu drošumu žurkām, lietojot devu ≥ 300 mg/kg dienā (cilvēkam līdzvērtīgā deva 2 900 mg/dienā), novēroja agrīnas nāves gadījumus. Izdzīvojušiem dzīvniekiem galvenā atrade žurkām un suņiem bija atgriezeniska fosfolipidoze vairākos orgānos. Žurkām mērķa audi bija plaušas, traheja, sirds, skeleta muskuļi, kaulu smadzenes, liesa, aizkuņģa dziedzeris un mātīšu dzimumorgāni. Suņiem mērķa audi bija kaulu smadzenes, plaušas, sirds un liesa. Vakuolizācijas apjoms un putveida makrofāgu klātbūtne bija izteiktāka žurkām nekā suņiem, un abām sugām šī ietekme izpaudās sistēmiskās iedarbības gadījumā (nosakot pēc AUC), kas bija zemāka nekā cilvēkiem, lietojot 600 mg adagrasiba divas reizes dienā. Līmenis, kura gadījumā nenovēroja nevēlamu iedarbību, 13 nedēļas ilgā pētījumā ar žurkām un suņiem bija attiecīgi 150 mg/kg dienā (cilvēkam līdzvērtīgā deva 1 450 mg/dienā) un 15 mg/kg (cilvēkam līdzvērtīgā deva 600 mg/dienā).

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Adagrasibs nebija mutagēns vai genotoksisks *in vitro* un *in vivo* testu sērijā. Kancerogenitātes pētījumi ar adagrasibu nav veikti.

Reproduktīvā toksicitāte

Īpaši pētījumi ar dzīvniekiem par adagrasiba ietekmi uz fertilitāti nav veikti. Vispārīgos toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un suņiem iegūti pierādījumi par vakuolizāciju mātīšu dzimumorgānos, kas liecināja par fosfolipidozi, kas bija atgriezeniska pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un netika uzskatīta par nevēlamu.

Adagrasiba ievadīšana grūsnām žurkām devās līdz 270 mg/kg dienā (cilvēkam līdzvērtīgā deva 2 600 mg/dienā) organoģenēzes periodā izraisīja mātīšu toksicitāti, tomēr, lietojot devā 90 mg/kg/dienā (cilvēkam līdzvērtīgā deva 870 mg/dienā), nevēlamas ietekmes uz mātīti vai augļa attīstību nebija. Lietojot trušiem devā 30 mg/kg/dienā (cilvēkam līdzvērtīgā deva 580 mg/dienā), nevēlamas ietekmes uz mātītēm un augļiem nebija. Lielākas devas trušiem izraisīja mātītes toksicitāti un embriofetālu letalitāti. Gan pētījumos ar žurkām, gan pētījumos ar trušiem iedarbības līmenis, kura gadījumā nenovēroja nevēlamu iedarbību, bija mazāks (mazāk nekā 1 reizi), salīdzinot ar to, kādu novēroja cilvēkiem, lietojot zāles klīniskajā devā 600 mg divas reizes dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E 460)

Mannīts (E 421)

Krospovidons

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens (E 551)

Magnija stearāts (augu)

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E 171)

Polidekstroze (E 1200)

Talks (E 553b)

Maltodekstrīns

Vidējas virknes triglicerīdi (augu)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katra kastīte satur vienu baltu, necaurspīdīgu ABPE pudeli ar baltu, bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un ar indukcijas metodi izveidotu alumīnija folijas blīvi. Katrā ABPE pudelē ir divas 1 g silīcija dioksīda gela desikanta paciņas.

Iepakojuma lielumi: pudeles ar 120 vai 180 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 5. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai turpmāk apstiprinātu adagrasiba efektivitāti un drošumu, ārstējot pacientus ar <i>KRAS G12C</i> mutācijas NSSPV, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz klīniskā pētījuma ziņojums par 3. fāzes klīnisko pētījumu KRYSTAL-12, kurā salīdzina adagrasibu un docetakselu, ārstējot iepriekš ārstētus NSSPV pacientus ar <i>KRAS G12C</i> mutāciju. Klīniskā pētījuma ziņojumu iesniegs līdz:	2024. gada 3. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTES UN PUDELES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KRAZATI 200 mg apvalkotās tabletes
adagrasib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg adagrasiba.

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1744/001 120 apvalkotās tabletes
EU/1/23/1744/002 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

KRAZATI 200 mg [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [Tikai ārējam iepakojumam]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN [Tikai ārējam iepakojumam]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

KRAZATI 200 mg apvalkotās tabletes adagrasib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir KRAZATI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms KRAZATI lietošanas
3. Kā lietot KRAZATI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt KRAZATI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir KRAZATI un kādam nolūkam to lieto

KRAZATI satur aktīvo vielu adagrasibu un pieder zāļu grupai, kas ir pazīstama kā pretaudzēju līdzekļi, zāles vēža ārstēšanai.

KRAZATI lieto, lai ārstētu pieaugušos ar plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), kad tas ir progresējis vai izplatījies citās organisma daļās.

KRAZATI lieto gadījumos, kad iepriekšējā ārstēšana nav bijusi efektīva vēža augšanas apturēšanā un kad vēža šūnās ir mutācijas (izmaiņas), kas ļauj tām izstrādāt patoloģisku olbaltumvielas veidu, ko sauc par KRAS G12C. Ārsts iepriekš pārbaudīs, vai Jūsu vēža šūnās ir šīs izmaiņas, lai pārliecinātos, ka KRAZATI Jums ir piemērotas.

Kā KRAZATI darbojas?

Patoloģiskā KRAS G12C olbaltumviela izraisa vēža šūnu nekontrolētu augšanu. KRAZATI aktīvā viela adagrasibs saistās ar šo patoloģisko olbaltumvielu un aptur tās darbību, kas var palēnināt vai apturēt vēža augšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā darbojas šīs zāles vai kāpēc Jums šīs zāles ir parakstītas, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

2. Kas Jums jāzina pirms KRAZATI lietošanas

Nelietojiet KRAZATI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adagrasibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūs lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm, jo tās var izraisīt nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas blakusparādības:
 - alfuzosīns (lieto labdabīgas prostatas hiperplāzijas ārstēšanai),

- amiodarons (lieto sirds traucējumu ārstēšanai),
- cisaprīds (lieto nakts grēmu un citu kuņģa un zarnu darbības traucējumu ārstēšanai),
- pimozīds, kvetiapīns (antipsihotiskie līdzekļi),
- hinidīns (lieto malārijas un sirds traucējumu ārstēšanai),
- ergotamīns, dihidroergotamīns (lieto migrēnas ārstēšanai),
- lovastatīns, simvastatīns (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni),
- sildenafilis (lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai),
- triazolāms (lieto bezmiega ārstēšanai),
- sirolīms, takrolīms (lieto, lai novērstu transplantēto orgānu atgrūšanu),
- tikagrelols (lieto, lai novērstu sirds infarktu un insultu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms KRAZATI lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

KRAZATI var ietekmēt Jūsu aknu darbību. Pirms KRAZATI lietošanas uzsākšanas, reizi mēnesī pirmo 3 ārstēšanas mēnešu laikā un, kad ārsts to uzskatīs par nepieciešamu, Jums var veikt dažas pārbaudes. Atkarībā no šo pārbažu rezultātiem Jūsu KRAZATI devu var samazināt, zāļu lietošanu pārtraukt uz laiku vai pilnīgi.

Konsultējieties ar ārstu **pirms** KRAZATI lietošanas šādos gadījumos:

- ja Jums ir sirds vai asinsrites traucējumi,
- ja Jums ir vai ir bijuši sirds elektriskās aktivitātes traucējumi, kas ietekmē sirds ritmu,
- Jūs lietojat jebkuras zāles sirdij, kas var izraisīt sirds ritma traucējumus, skatīt sadaļu “**Citas zāles un KRAZATI**”.

Ārsts izlems, vai šīs zāles Jums ir piemērotas, un var kontrolēt Jūsu sirds darbību ar elektrokardiogrammu (EKG; pārbaude, kurā nosaka sirds elektrisko aktivitāti) un attiecīgi pielāgot KRAZATI devu.

Konsultējieties ar ārstu ārstēšanas **laikā** šādos gadījumos:

- ja Jums rodas tādi traucējumi kā caureja, slikta dūša un vemšana. Ārsts var izlemt samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu ar KRAZATI uz laiku vai pilnīgi,
- ja Jums ir reibonis vai rodas jebkādi sirds darbības traucējumi, piemēram, ātra vai neregulāra sirds darbība.

Saistībā ar KRAZATI ir ziņots par nopietnām un potenciāli letālām ādas reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un zāļu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem).

Pārtrauciet KRAZATI lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt kādu no simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām (kas var ietvert sarkanīgus, nepaaugstinātus, mērķim līdzīgus vai apaļus plankumus uz rumpja, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanos, čūlas mutē, rīklē, uz deguna, dzimumorgāniem un acīs, plašus izsitumus un palielinātus limfmezglus). Pirms šiem nopietnajiem izsitumiem var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi.

Bērni un pusaudži

KRAZATI nav pētīts bērniem un pusaudžiem. Ārstēšana ar KRAZATI nav ieteicama personām, kas ir jaunākas par 18 gadiem.

Citas zāles un KRAZATI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu valsts preparātiem un zālēm, kuras var iegādāties bez receptes. Tas ir tāpēc, ka KRAZATI var ietekmēt dažu citu zāļu darbību, un dažas citas zāles var ietekmēt KRAZATI darbību.

Skatīt sadaļu “**Nelietojiet KRAZATI šādos gadījumos**”, ja lietojat jebkādas zāles, kas var mijiedarboties ar KRAZATI.

Noteiktas zāles un augu valsts preparāti var pavājināt KRAZATI darbību, samazinot KRAZATI daudzumu asinīs. Šādas zāles ir:

- rifampicīns (lieto tuberkulozes uz citu infekciju ārstēšanai),
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (lieto epilepsijas ārstēšanai),
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*; pieejama kā zāles vai augu valsts preparāts un to lieto depresijas ārstēšanai).

Noteiktas zāles var paaugstināt KRAZATI blakusparādību risku, paaugstinot KRAZATI līmeni asinīs. Šādas zāles ir:

- itraconazols, ketokonazols, posokonazols un vorikonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai),
- klaritromicīns, telitromicīns un troleandomicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai),
- ritonavīrs (lieto kopā ar citām zālēm HIV infekcijas ārstēšanai).

KRAZATI var pastiprināt dažu zāļu blakusparādības, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs. Daži šo zāļu piemēri:

- varfarīns (lieto asins recekļu ārstēšanai). Ārstam var būt nepieciešams uzraudzīt laiku, kādā sarec Jūsu asinis (protrombīna laika vai INR pārbaude).

Dažas zāles var izmainīt sirds elektrisko vadītspēju, it īpaši, lietojot tās kopā ar KRAZATI. Daži piemēri:

- dažas zāles sirds ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodarons, dizopiramīds, dofetilīds, dronedarons, flekainīds, hidrohinidīns, ibutilīds, nifekalants, prokaīnamīds, hinidīns, sotalols),
- dažas zāles bakteriālu vai sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, azitromicīns, ciprofloksacīns, klaritromicīns, eritromicīns, levofloksacīns, moksifloksacīns, roksitromicīns, flukonazols) vai malārijas ārstēšanai (piemēram, hlorohīns, halofantrīns, hidroksihlorohīns),
- dažas zāles kuņģa un zarnu trakta traucējumu ārstēšanai (piemēram, hlorpromazīns, domperidons, droperidols un ondansetrons slikta dūša novēršanai; loperamīds caurejas ārstēšanai),
- dažas zāles šizofrēnijas un garastāvokļa traucējumu ārstēšanai (piemēram, hlorprotiksēns, citaloprāms, escitaloprāms, haloperīds, sulpirīds),
- citas (piemēram, anagrelīds un cilostazols, lai novērstu asins recekļu veidošanos; bepridils augsta asinsspiediena ārstēšanai; donepezils Alcheimera slimības ārstēšanai; metadons sāpju un opioīdu atkarības ārstēšanai; pimožīds, lai kontrolētu ar Tureta slimību saistītu rausti; terfenadīns alerģiskā rinīta ārstēšanai; terodilīns urīnpūšļa nesaturēšanas ārstēšanai).

Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat šīs vai jebkuras citas zāles.

KRAZATI kopā ar uzturu un dzērienu

Dzerot noteikta zīmola greipfrūtu sulu lielos daudzumos pēc KRAZATI lietošanas uzsākšanas, var palielināties KRAZATI līmenis asinīs, tādējādi palielinot iespēju, ka Jums radīsies blakusparādības.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja vien ārsts nav ieteicis to darīt, **nelietojiet KRAZATI**, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. KRAZATI iedarbība grūtniecēm nav zināma.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar KRAZATI un vismaz 5 dienas pēc pēdējās devas lietošanas ir jālieto efektīva kontracepcija, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Konsultējieties ar ārstu par Jums vispiemērotāko kontracepciju.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā ar KRAZATI **nebarojiet** bērnu ar krūti. Nav zināms, vai šīs zāles tiek nodotas bērnam ar krūts pienu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

KRAZATI maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja izjūtat reiboni, griešanās sajūtu vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekļus, neapkalpojiet mehānismus un nepiedalieties aktivitātēs, kur tas var apdraudēt Jūs vai citas personas.

3. Kā lietot KRAZATI

Jums šīs zāles nozīmēs ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceīts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir **trīs 200 mg tabletes (kopā 600 mg), kuras ir jālieto divas reizes dienā.**

Nemainiet devu, ja vien to nav norādījis ārsts vai farmaceīts.

Ārsts var samazināt devu vai pārtraukt šo zāļu lietošanu atkarībā no tā, kā Jūs tās panesat.

Kā lietot zāles

Lietojiet zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Jūs varat lietot zāles kopā ar ēdienu vai bez tā.

Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.

Ja nevarat norīt tabletes veselas:

- ielieciet KRAZATI devu glāzē, kurā līdz pusei ir ieliets negāzēts, istabas temperatūras dzeramais ūdens (ne mazāk par 120 ml), nesasmalcinot tabletes. Nelietojiet nekādu citu šķidrumu, tai skaitā skābus dzērienus (piemēram, augļu sulas).
- Viegli virpiniet maisījumu, līdz tas izskatās balts ar maziem tabletes gabaliņiem. Nekošļājiēt šos gabaliņus.
- Nekavējoties izdzeriet maisījumu.
- Izskalojiēt glāzi vēl ar pusglāzi ūdens un nekavējoties to izdzeriet, lai saņemtu pilnu KRAZATI devu.

Ja esat lietojis KRAZATI vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties saziņieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pēc KRAZATI lietošanas Jums ir vemšana

Ja pēc devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu ieplānotajā laikā.

Ja esat aizmirsis lietot KRAZATI

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja esat aizmirsis lietot devu ilgāk nekā 4 stundas, izlaidiet devu un lietojiet savu parasto devu nākamajā iepļānotajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot KRAZATI

Nepārtrauciet lietot šīs zāles. Vispirms konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles ir svarīgi lietot katru dienu, kamēr vien ārsts Jums tās ir nozīmējis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) un nopietnas iespējamās KRAZATI blakusparādības ir šādas:

- QT intervāla pagarināšanās, kas ir sirds vadītspējas novirze no normas, kura var izraisīt dzīvībai bīstamu sirds ritmu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas:

- sāpes krūtīs,
- elpas trūkums,
- ātra sirdsdarbība vai sajūtama sirds dauzīšanās.

Ārsts var kontrolēt Jūsu sirdsdarbību ar EKG (elektrokardiogrammu), un var izlemt samazināt KRAZATI devu vai pārtraukt ārstēšanu (skatīt 2. punktu).

- Paaugstināts noteiktu aknu enzīmu (ALAT, ASAT) un bilirubīna (viela aknās, kas var izraisīt ādas un acu dzeltēšanu) līmenis ir aknu darbības traucējumu pazīme. Ārstam ir jānozīmē asins analīzes, lai noteiktu, cik labi darbojas Jūsu aknas, un ārsts var izlemt samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu ar KRAZATI uz laiku vai pilnīgi (skatīt 2. punktu).

Citas iespējamās KRAZATI blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ļoti mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), kas var radīt nogurumu un bālu ādu,
- ļoti mazs limfocītu (balto asins šūnu veids) skaits (limfocitopēnija),
- ļoti zems nātrijs līmenis asinīs, kas var izraisīt galvassāpes, nogurumu, krampjus un komu,
- ēstgribas zudums,
- reibonis, griešanās sajūta,
- pazīme par nieru darbības pasliktināšanos (paaugstināts kreatinīna līmenis),
- slikta dūša,
- caureja,
- vemšana,
- novirzes asins analīžu rezultātos, kas liecina par augstu lipāzes un/vai amilāzes līmeni asinīs,
- nogurums, vājums,
- pietūkums, it īpaši potītēs un pēdās, šķidruma aiztures dēļ.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums, kas izraisa elpas trūkumu un klepu (pneimonīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt KRAZATI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt zāles oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko KRAZATI satur

- Aktīvā viela ir adagrasibs. Katra apvalkotā tablete satur 200 mg adagrasiba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols
 - Mikrokristāliskā celuloze (E 460), mannīts (E 421), krospovidons, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E 551), magnija stearāts (augu).
 - Tabletes apvalks
 - Hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), polidekstroze (E 1200), talks (E 553b), maltodekstrīns, vidējas virknes triglicerīdi (augu).

KRAZATI ārējais izskats un iepakojums

KRAZATI apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas formas, ar stilizētu “M” vienā pusē un “200” marķējumu otrā pusē.

Zāles tiek piegādātas baltās, necaurspīdīgās plastmasas pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu un ar indukcijas metodi izveidotu blīvi. Katrā pudelē ir divas silīcija dioksīda gela desikanta paciņas, kurām ir jāpaliek pudelē, lai pasargātu tabletes no mitruma. Tās nedrīkst norīt.

Iepakojuma lielumi ir pudeles ar 120 vai 180 apvalkotajām tabletēm.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta GGGG. gada mēnesis

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.