

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KRAZATI 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg adagrasib.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, ta' lewn abjad għal abjad maħmuġ, f'forma ovali, b'daqs ta' bejn wieħed u ieħor 8 x 16 mm, b'"M" stilizzata fuq naħa waħda u "200" immarkata fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

KRAZATI bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli żgħar (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) avanzat b'mutazzjoni KRAS G12C u progressjoni tal-marda wara li jkun diġa ngħata mill-inqas terapija sistemika waħda.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament bi KRAZATI għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' -prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Il-preżenza ta' mutazzjoni KRAS G12C trid tiġi kkonfermata bl-użu ta' test validat qabel ma tinbeda t-terapija bi KRAZATI.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' KRAZATI hija 600 mg (tliet pilloli ta' 200 mg) darbtejn kuljum.

It-tul tat-trattament

It-trattament bi KRAZATI huwa rrakkomandat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Doži mdewma jew maqbuża

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li jekk ikunu għaddew inqas minn 4 sigħat mill-ħin skedat tad-dożaġġ, il-pazjent għandu jiehu d-doża bhas-soltu. Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 4 sigħat, id-doża m'għandhiex tittiehed, u d-dożaġġ għandu jerġa' jitkompla fil-ħin skedat tad-doża li jmiss. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li jekk jirremettu wara li jieħdu doża, huma m'għandhomx jieħdu doża addizzjonali. Id-doża li jmiss għandha tittiehed kif preskritt.

Agġustamenti tad-doża waqt it-trattament

Il-livelli ta' tnaqqis tad-doża rakkomandati għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi huma deskritti fit-Tabella 1.

Tabella 1: Livelli ta' tnaqqis tad-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

Livell ta' tnaqqis tad-doża	Dożaġġ imnaqqas
L-ewwel tnaqqis fid-doża	Żewġ pilloli ta' 200 mg (400 mg) darbtejn kuljum
It-tieni tnaqqis fid-doża	Tliet pilloli ta' 200 mg (600 mg) darba kuljum

Il-modifiki fid-doża rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi huma mogħtija fit-Tabella 2.

Reazzjonijiet avversi severi (eż. Grad 3) jew intollerabbli jeħtieġu l-interruzzjoni ta' KRAZATI sakemm jiġi osservat titjib suffiċjenti qabel ma jerga' jinbeda d-dożaġġ.

Tabella 2: Modifiki tad-dożaġġ rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità ^a	Modifika tat-trattament
Dardir jew rimettar minkejja kura xierqa ta' appoġġ (inkluża terapija anti-emetika)	Grad 3 jew 4	Waqqaf KRAZATI sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew ir-ritorn għal-linja bażi Erga' ibda KRAZATI fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss
Dijarea minkejja kura xierqa ta' appoġġ (inkluża terapija kontra d-dijarea)	Grad 3 jew 4	Waqqaf KRAZATI sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew ir-ritorn għal-linja bażi Erga' ibda KRAZATI fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss
Epatotossicità	AST jew ALT ta' Grad 2 (3 sa 5 darbiet tal-ULN)	Naqqas KRAZATI għal-livell aktar baxx li jmiss
	AST jew ALT ta' Grad 3 jew 4 (> 5 darbiet tal-ULN)	Waqqaf KRAZATI sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew ir-ritorn għal-linja bażi Erga' ibda KRAZATI fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss
	AST jew ALT > 3 × ULN b'bilirubin totali > 2 × ULN fin-nuqqas ta' kawżi alternattivi	Waqqaf KRAZATI b'mod permanenti
Titwil tal-QTc	Grad 3 (bidla fil-QTc ≥ 501 ms jew > 60 ms mil-linja bażi)	Waqqaf KRAZATI sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew erga' lura għal-linja bażi Erga' ibda KRAZATI fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss
	Grad 4 (arritmija ventrikulari)	Waqqaf KRAZATI b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi ohra	Grad 3 jew 4	Waqqaf KRAZATI sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew erga' lura għal-linja bażi Erga' ibda KRAZATI fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = limitu ta' fuq tan-normal

^a Il-klassifikazzjoni definita skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE) verżjoni 5.0

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fost pazjenti b'età akbar u iżgħar minn 65 sena. Id-data dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'età ta' 75 sena jew aktar hija limitata. Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża (ara Popolazzjonijiet speċjali f'sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Mhi mistennija l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' adagrasib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif sa sever (klassijiet Child-Pugh A sa C). Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adagrasib fit-tfal minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

KRAZATI huwa għal użu orali. Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta u għandhom jinbelgħu shaħ bl-ilma. L-għoti mal-ikel jista' jtejjeb it-tollerabbiltà.

L-għoti lil pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilgħu s-solidi

Il-pazjenti jistgħu jagħmlu dispersjoni tal-pilloli f'120 mL ta' ilma mingħajr gass, f'temperatura tal-kamra, mingħajr ma jgħaffguhom. M'għandhomx jintużaw likwidi oħra. Il-pazjenti għandhom iħawdu sakemm il-pilloli jkunu dispersi u jixorbuhom immedjatement. Id-dehra tat-taħlita tista' tkun bajda b'biċċiet żgħar tal-pilloli li m'għandhomx jintmagħdu. Il-kontenitur għandu jitlaħlaħ b'120 mL oħra ta' ilma, li għandu jittiehed immedjatement.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Użu konkomitanti ta' substrati ta' CYP3A b'indici terapewtiku dejjaq (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali (GI) li jinkludu dijarea, dardir, u rimettar jistgħu jseħħu b'adagrasib (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati bl-użu ta' kura ta' appogg, inkluż medċini kontra d-dijarea, antiemetiċi, jew sostituzzjoni tal-fluwidi, kif indikat. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, id-doża ta' KRAZATI għandha jew titnaqqas, titwaqqaf b'mod temporanju sar-ritorn għal $\leq$ Grad 1 jew ir-ritorn għal-linja bażi mbagħad terġa' tinbeda b'doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Epatotossicità

Seħħet zieda fit-transaminases f'pazjenti ttrattati b'adagrasib (ara sezzjoni 4.8).

It-testijiet tal-laboratorju tal-fwied, inklużi l-AST, l-ALT, l-alkaline phosphatase, u l-bilirubin fid-demgħ għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda t-trattament u kull xahar għal 3 xhur wara li

jinbeda t-trattament bi KRAZATI u kif indikat klinikament, b'testijiet aktar frekwenti f'pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminases u/jew fl-alkaline phosphatase. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, id-doża ta' adagrasib għandha jew titnaqqas, titwaqqaf b'mod temporanju sa ritorn għal $\leq$ Grad 1 jew ir-ritorn għal-linja bażi mbagħad terġa' tinbeda b'doża mnaqqsa jew titwaqqaf b'mod permanenti. Gwida speċifika dwar l-immaniġġjar tad-doża ta' KRAZATI f'pazjenti b'żidiet fit-transaminases hija pprovduta f'sezzjoni 4.2.

Titwil tal-QT

Titwil tal-intervall QTc jista' jsehh f'pazjenti ttrattati b'adagrasib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li qabel jinbeda t-trattament issir elettrokardjogramma (ECG) tal-linja bażi fil-pazjenti kollha u din tiġi rripetuta waqt it-trattament.

Meta jkun possibbli, l-użu ta' KRAZATI għandu jiġi evitat f'pazjenti b'sindrome kongenitali ta' QT twil, f'pazjenti b'titwil fl-istess hin tal-QTc u f'pazjenti li esperjenzaw aritmija *torsades de pointes* fil-passat. Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ perijodiku bl-elettrokardjogrammi u monitoraġġ tal-elettroliti f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, b'anormalitajiet fl-elettroliti, jew f'dawk li qed jieħdu prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtaflu l-intervall QTc. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, u wara l-korrezzjoni ta' kwalunkwe disturb fl-elettroliti li jista' jkun hemm, it-trattament bi KRAZATI jista' jitkompla b'doża mnaqqsa jew jitwaqqaf b'mod temporanju segwit mill-bidu mill-ġdid b'doża mnaqqsa wara ritorn għal $\leq$ Grad 1 jew ritorn għal-linja bażi. F'pazjenti li jiżviluppaw titwil tal-intervall QTc b'sinjali jew sintomi ta' aritmija ta' theddida għall-ħajja, KRAZATI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 4.8). L-użu ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtaflu l-intervall QTc għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Substrati ta' CYP3A

Adagrasib huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4. L-ġoti flimkien ta' prodotti mediċinali li huma dipendenti ħafna fuq CYP3A għat-tnehhija u li fir-rigward tagħhom konċentrazzjonijiet għoljin fil-plażma huma assoċjati ma' avvenimenti serji u/jew ta' theddida għall-ħajja huwa kontraindikati (eż. alfuzosin, amiodarone, cisapride, pimozone, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quetiapine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, ticagrelor u tacrolimus).

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs)

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs) inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), nekroliżi epidermali tossika (TEN), u reazzjoni għall-mediċina b'eosinophilia u sintomi sistemiċi (DRESS), li jistgħu jkun ta' periklu għall-ħajja jew fatali, ġew irrapportati b'rabta ma' KRAZATI.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk ikun hemm suspett ta' SCAR, KRAZATI għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi riferut għand unità speċjalizzata għall-valutazzjoni u t-trattament. Jekk jiġu kkonfermati SJS, TEN jew DRESS relatati ma' adagrasib, KRAZATI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* wrew li adagrasib huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4 u huwa inibitur riversibbli ta' CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 u CYP3A4, kif ukoll inibitur ta' CYP3A4 li jiddependi mill-hin. *In vitro*, adagrasib huwa substrat ta' BCRP u jinibixxi lil P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1, u OCT1.

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq adagrasib

Indutturi qawwijin ta' CYP3A

L-ġoti flimkien ta' doži multipli ta' rifampicin 600 mg QD (induttur qawwi ta' CYP3A4) ma' doża waħda ta' 600 mg adagrasib naqqas is- C_{max} ta' adagrasib bi 88% u l-AUC b'95% f'individwi f'saħħithom. L-użu konkomitanti ta' indutturi qawwijin ta' CYP3A għandu jiġi evitat.

Inibituri qawwijn ta' CYP3A

Is- $C_{\max}$ ta' adagrasib żdied bi 2.4 darbiet u l-AUC żdiedet b'4 darbiet wara l-użu konkomitanti ta' doża waħda ta' 200 mg (0.33 darbiet id-doża rakkomandata approvata) ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A). L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwijn ta' CYP3A għandu jiġi evitat.

Effetti ta' adagrasib fuq prodotti mediċinali oħra

Substrati tal-enzimi ta' ċitokrome P450 (CYP)

Substrati ta' CYP3A4: L-ġhoti flimkien ta' midazolam orali (substrat sensitiv ta' CYP3A4) ma' doži multipli ta' adagrasib (400 mg BID) żied l-AUC ta' midazolam b'madwar 21 darba f'individwi f'saħħithom. L-ġhoti ta' doži multipli ta' adagrasib f'doża ta' 600 mg BID f'pazjenti huwa mbassar li jżid l-AUC ta' midazolam orali b'31 darba. Evita l-użu konkomitanti ta' adagrasib ma' substrati sensitivi ta' CYP3A sakemm ma jkunx rakkomandat mod ieħor fl-SmPC għal dawn is-substrati.

Substrati ta' CYP2C9: *In vitro* adagrasib jinibixxi CYP2C9. Evita l-użu konkomitanti ta' adagrasib ma' substrati sensitivi għal CYP2C9 fejn bidliet minimi fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji sakemm ma jkunx rakkomandat mod ieħor fl-SmPC ta' dawn is-substrati.

Substrati ta' CYP2D6: L-ġhoti flimkien ta' dextromethorphan (substrat sensitiv għal CYP2D6) ma' doži multipli ta' adagrasib (400 mg BID) żied l-AUC ta' dextromethorphan b'1.8 darbiet f'individwi f'saħħithom. L-ġhoti ta' adagrasib f'doża ta' 600 mg BID lil pazjenti huwa mbassar li jżid l-AUC ta' dextromethorphan bi 2.4 darbiet. Evita l-użu konkomitanti ta' adagrasib ma' substrati sensitivi għal CYP2D6 fejn bidliet minimi fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji sakemm ma jkunx rakkomandat mod ieħor fl-SmPC ta' dawn is-substrati.

Sistemi ta' trasportaturi

Substrati ta' P-glycoprotein (P-gp)

L-ġhoti ta' doża waħda ta' adagrasib 600 mg żied is- $C_{\max}$ u l-AUC ta' digoxin (substrat ta' P-gp) b'1.1 darbiet u 1.4 darbiet, rispettivament, f'individwi f'saħħithom. Evita l-użu konkomitanti ta' adagrasib ma' substrati ta' P-gp fejn bidliet minimi fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji sakemm ma jkunx rakkomandat mod ieħor fl-SmPC ta' dawn is-substrati.

Substrati tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) jew polipeptidi organiċi li jittrasportaw l-anjoni IB1 (OATP1B1)

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' rosuvastatin (substrat ta' BCRP/OATP1B1) meta ingħata flimkien ma' adagrasib.

Prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall QTc

L-effett tal-ġhoti flimkien ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QTc ma' adagrasib mhuwiex magħruf. L-użu ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QTc għandu jiġi evitat. Jekk l-ġhoti konkomitanti ta' prodotti mediċinali bħal dawn ma jistax jiġi evitat, għandu jsir monitoraġġ perijodiku permezz tal-ECG (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/mezzi kontraċettivi

L-użu ta' adagrasib mhux irrakkomandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhuwiex jużaw kontraċettivi. Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal li qed jirċievu adagrasib għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar doża ta' adagrasib.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' adagrasib f'nisa tqal. Studji f'animali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Adagrasib mhux irrakkomandat waqt it-tqala.

Treddigh

M'hemm l-ebda *data* dwar il-preżenza ta' adagrasib jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tal-bniedem, l-effetti ta' adagrasib fuq it-tfal li qegħdin jiġu mreddgħin, jew fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi li qegħdin jiġu mreddgħin ma jistax jiġi eskluż. Adagrasib m'għandux jintuza waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-effetti possibbli ta' adagrasib fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Adagrasib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament (inkluż vertigo u gheja) jista' jsehh wara l-ghoti ta' adagrasib (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jista' jsehh sturdament u li, jekk ikunu affettwati, huma m'għandhomx isuqu, jużaw magni, jew jieħdu sehem f'attivitajiet oħra fejn dan jista' jkun ta' riskju għalihom jew għal persuni oħra.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma dijarea (71.5%), dardir (68.1%), rimettar (57.7%), gheja (57.3%), anemija (33.5%), żieda fil-kreatinina fid-demm (31.5%), tnaqqis fl-aptit (30.0%), edema periferali (30.0%), żieda fl-AST (28.5%), żieda fl-ALT (27.7%), sturdament (21.5%), iponatremija (21.2%) u żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (20.0%).

L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni (Grad ≥ 3 skont l-NCI CTCAE) huma anemija (11.2%), gheja (8.8%), iponatremija (6.2%), żieda fil-lipase (5.8%), tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti (5.0%), titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma (5.0%), żieda fl-ALT (5.0%) u żieda fl-AST (5.0%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni huma żieda fil-kreatinina fid-demm (2.7%), iponatremija (2.7%), u dardir (2.3%).

Reazzjonijiet avversi li jwasslu għat-twaqqif tat-trattament huma pnemonite ($< 1\%$), dardir ($< 1\%$), gheja ($< 1\%$), żieda fl-ALT ($< 1\%$) u żieda fl-AST ($< 1\%$).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li jwasslu għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża huma dardir (20.4%), gheja (14.6%), dijarea (14.2%), rimettar (13.5%), żieda fl-ALT (11.2%), żieda fl-AST (9.2%), żieda fil-kreatinina fid-demm (6.2%), titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma (5.8%), u anemija (5.0%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati fi studji kliniċi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi, it-termini preferuti u l-frekwenza.

L-istimi tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi huma derivati minn 260 pazjent espost għal adagrasib 600 mg darbtejn kuljum għal tul ta' żmien medjan ta' 7.3 xhur fi studji kliniċi miġbura li jinvolvu pazjenti b'NSCLC pożittiv għal mutazzjoni KRAS G12C, avvanzat lokalment, jew metastatiku

(n = 188), kanċer koloretali (n = 46), u tumuri solidi oħra (n = 26). Ara sezzjoni 5.1 għal informazzjoni dwar il-karatteristiċi tal-partiċipanti fl-istudju kliniku ewlieni.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi jintwerew bħala l-frekwenzi ta' avvenimenti avversi minn kull kawża; proporzjon tal-avvenimenti inklużi fl-istima tal-frekwenza għal reazzjoni avversa jista' jkollhom kawżi oħra, bħall-marda li qed tiġi ttrattata, prodotti mediċinali konkomitanti, jew kawżi oħra li mhumiex relatati.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'adagrasib

	L-individwi kollha ttrattati b'adagrasib 600 mg darbtejn kuljum fi studji kliniċi N = 260		
Sistema tal-klassifika tal-organi Reazzjoni avversa	Kategorija tal-frekwenza	Il-Gradi kollha %	Grad ≥ 3 %
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Anemija	Komuni ħafna	33.5	11.2
Tnaqqis fl-ghadd tal-limfoċiti ¹	Komuni ħafna	10.8	5.0
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Iponatremija	Komuni ħafna	21.2	6.2
Tnaqqis fl-aptit	Komuni ħafna	30.0	2.3
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sturdament ²	Komuni ħafna	21.5	1.5
Disturbi fil-qalb			
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram	Komuni ħafna	17.3	5.0
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Pnewmonite	Komuni	5.4	1.9
Disturbi gastro-intestinali			
Dijarea	Komuni ħafna	71.5	4.6
Dardir	Komuni ħafna	68.1	4.2
Rimettar	Komuni ħafna	57.7	1.9
Żieda fil-lipase	Komuni ħafna	13.1	5.8
Żieda fl-amylase	Komuni ħafna	11.9	< 1
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Epatotossicità ³	Komuni ħafna	39.2	7.7
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			
Żieda fil-kreatinina fid-demem	Komuni ħafna	31.5	< 1
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Gheja ⁴	Komuni ħafna	57.3	8.8
Edema periferali	Komuni ħafna	30.0	< 1

¹ Jinkludi tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti u limfoċitopenija

² sturdament u vertigo

³ Tinkludi żieda fl-AST, żieda fl-ALT, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem, żieda fil-bilirubina fid-demem, żieda fil-Gamma-glutamyltransferase, żieda fl-enzimi epatiċi, żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied u ħsara imħallta fil-fwied.

⁴ Tinkludi gheja u astenja

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali (GI) isehhu f'90.0% tal-pazjenti li qed jieħdu adagrasib u jinkludu dijarea (71.5%, $\geq$ G3 4.6%), dardir (68.1%, $\geq$ G3 4.2%), u rimettar (57.7%, $\geq$ G3 1.9%). Dawn l-avvenimenti jistgħu jwasslu għal konsegwenzi potenzjali bħal deidrazzjoni, iponatrimja, zieda fil-kreatinina fid-demm, u ħsara akuta fil-kliewi.

Dijarea, dardir u rimettar irriżultaw f'interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża f'14.2%, 20.4% u 13.5% tal-pazjenti rispettivament. It-twaqqif minhabba dardir kien ta' 0.4%. Ma gie rrapportat l-ebda każ ta' twaqqif tat-trattament minhabba dijarea jew rimettar.

Epatotossicità

Reazzjonijiet relatati ma' epatotossicità ġew irrappurtati f'39.2% (il-grad kollha) u 7.7% (Grad $\geq$ 3) tal-pazjenti ttrattati b'adagrasib. Židiet fl-ALT sehhew f'27.7% tal-pazjenti u židiet fl-AST fi 28.5% tal-pazjenti. Židiet ta' Grad $\geq$ 3 fl-ALT u l-AST it-tnejn sehhew f'5.0% tal-pazjenti. Ħsara fil-fwied ġiet irrappurtata f'< 1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal meta dehru għall-ewwel darba r-reazzjonijiet avversi kien ta' 22 jum għal židiet fl-ALT u l-AST, 39.5 jiem għal zieda fil-bilirubina fid-demm u 25.5 jiem għal zieda fl-alkaline phosphatase fid-demm, b'tul medjan ta' 17, 15, 7.5 u 22 jum, rispettivament.

Židiet fl-ALT irriżultaw f'interruzzjoni u/jew tnaqqis tad-doża fi 11.2% tal-pazjenti, u židiet fl-AST irriżultaw f'interruzzjoni u/jew tnaqqis tad-doża f'9.2% tal-pazjenti. Twaqqif minhabba židiet fl-AST jew fl-ALT kienu ta' 0.4% kull wiehed.

Titwil tal-QT

Titwil tal-intervall QT ikkoreġut (QTcF) akbar minn 500 msec sehh f'6.6% ta' 257 pazjent b'valutazzjonijiet tal-ECG kemm fil-linja bażi kif ukoll waqt l-istudju. Žieda fl-intervall QTcF > 60 msec mil-linja bażi sehh fi 13.2% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal meta deher għall-ewwel darba t-titwil fl-intervall QT irrappurtat bhala avveniment avvers sever (grad 3 u aktar tas-CTCAE) kien ta' 8 ijiem b'tul medjan ta' 6 ijiem.

It-titwil fl-intervall QT irriżulta f'interruzzjoni u/jew tnaqqis tad-doża f'5.8% tal-pazjenti (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Ma gie osservat l-ebda titwil fl-intervall QT li wassal għat-twaqqif tal-trattament.

Anemija

Anemija ta' kwalunkwe grad kienet irrappurtata fi 33.5% tal-pazjenti, bi 11.2% tal-pazjenti b'avvenimenti ta' grad $\geq$ 3. Iż-żmien medjan għal meta dehret għall-ewwel darba wara l-ewwel doża kien ta' 22 jum, b'tul medjan ta' 31 jum. L-anemija wasslet għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'5.0% tal-pazjenti. Ma gie rrapportat l-ebda twaqqif tat-trattament minhabba anemija.

Žieda fil-kreatinina fid-demm

Žieda fil-kreatinina fid-demm ta' kwalunkwe grad kienet irrappurtata f'31.5% tal-pazjenti, b'< 1% tal-pazjenti b'avvenimenti ta' grad $\geq$ 3. Iż-żmien medjan għal meta dehret għall-ewwel darba wara l-ewwel doża kien ta' 10.5 jiem, b'tul medjan ta' 23.0 jum. Hafna mill-każijiet kienu sejbiet tal-laboratorju li kienu jeħtieġu intervent, u għadu mhux magħruf jekk dawn iż-żidiet jirriflettux tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari. Il-kreatinina fid-demm setgħet irriżultat ukoll minn telf ta' fluwidu gastrointestinali li jista' jkun assoċjat ukoll ma' deidrazzjoni u/jew iponatremija.

Iż-żieda fil-kreatinina fid-demm wasslet għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'6.2% tal-pazjenti. Ma ġiet osservata l-ebda zieda fil-kreatinina fid-demm li wasslet għat-twaqqif tat-trattament.

Iponatremija

Iponatremija kienet irrappurtata f'21.2% (il-grad kollha) u 6.2% (Grad $\geq$ 3) tal-pazjenti ttrattati b'adagrasib. L-iponatremija wasslet għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża fi 3.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal meta dehret għall-ewwel darba wara l-ewwel doża kien ta' 24 jiem, b'tul medjan ta' 15-il jum. Ma ġiet osservata l-ebda iponatremija li wasslet għat-twaqqif tat-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Adagrasib ġie studjat f'117-il pazjent b'età ta' ≥ 65 sena. Meta mqabbla ma' dawk b'età < 65 sena, ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-profil tas-sigurtà, ħlief għall-għeja (62.4% vs. 51.7%); tnaqqis fl-aptit (37.6% vs 23.8%); u sturdament (27.4% vs 15.4%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament għandu jiġi interrott, u jinbdew miżuri ġenerali ta' appoġġ kif meħtieġ. M'hemm l-ebda antidotu jew trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' adagrasib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX77

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Adagrasib huwa inibitur selettiv u irriversibbli tal-KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogen homolog*, omologu onkoġenu tal-virus tas-sarkoma Kirsten fil-firien) G12C li jeħel b'mod kovalenti maċ-ċisteina mutanti fil-KRAS G12C u jillockja l-proteina mutanti KRAS fil-konformazzjoni inattiva tagħha marbuta mal-GDP, li jipprevjeni s-sinjalar downstream dipendenti fuq il-KRAS. Adagrasib jinibixxi t-tkabbir taċ-ċelluli tat-tumur u l-vijabbiltà fiċ-ċelluli li fihom il-mutazzjonijiet KRAS G12C u jirriżulta f'rigressjoni f'mudelli ta' tumuri mhux kliniċi pożittivi għal KRAS G12C b'attività minima lil hinn mill-mira.

Elettrofizioloġija kardijaka

Abbażi tar-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni u l-QTcF, il-medja (CI ta' 90%) tal-bidla fil-QTcF mill-linja bażi ($\Delta QTcF$) kienet 17.93 ms (15.13 – 20.73 ms) fil-medja ġeometrika tal-popolazzjoni tal-konċentrazzjoni massima fi stat stabbli ($C_{max,ss}$) f'pazjenti wara l-ghoti ta' adagrasib 600 mg darbtejn kuljum.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' adagrasib ġiet evalwata fi KRYSTAL-1 (Studju 849-001), studju f'koorti b'espansjoni multipla, multiċentriku, ta' fergħa waħda, open-label. Pazjenti b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku b'mutazzjoni KRAS G12C li qabel irċewew trattament b'reġimen ibbażat fuq il-platinu u inibitur tal-punt ta' kontroll immuni ġew irreġistrati fil-koorti ċentrali tal-effikaċja, Koorti A. L-identifikazzjoni ta' mutazzjoni KRAS G12C ġiet iddeterminata prospettivament fit-tessut tat-tumur minn laboratorji lokali bl-użu ta' sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS, *next generation sequencing*), reazzjoni katina bil-polimerażi (PCR, *polymerase chain reaction*) jew sekwenzar ta' Sanger. Pazjenti b'metastasi attiva fil-moħħ, meningite karċinomatūża, storja medika ta' emottiżi jew emorraġija sinifikanti riċenti, jew trattament preċedenti b'inibitur ta' KRAS G12C ġew esklużi mill-koorti ċentrali. Il-pazjenti rċewew adagrasib 600 mg mill-ħalq darbtejn kuljum bħala monoterapija sa ma seħħet tossiċità inaċċettabbli jew progressjoni tal-marda.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja għall-Koorti A kien ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR, *objective response rate*) skont RECIST v1.1, u t-tul tar-rispons (DOR, *duration of response*), kien il-punt ta' tmiem sekondarju. Iż-żewġ punti tat-tmiem ġew evalwati bl-użu ta' evalwazzjoni ċentrali indipendenti fl-ġhama.

Total ta' 116 pazjent ġie rreġistrat u ttrattat b'adagrasib għal medjan ta' 5.7 xhur u medja ta' 7.0 xhur.

L-età medjana kienet ta' 64.0 sena (medda: 25 sa 89 sena); 56.0% kienu nisa; 83.6% kienu Bojod; 7.8% kienu Suwed; 4.3% kienu Asjatiċi, u 4.3% kienu ta' razze oħrajn. L-istatus tal-prestazzjoni skont il-Grupp Koperattiv tal-Lvant dwar l-Onkologija (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) kien 0 (15.5%) jew 1 (83.6%). F'97.4% tal-pazjenti l-istologija tat-tumur kienet adenokarcinoma, u 88.8% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 2 terapiji sistemiċi preċedenti (firxa: 1 sa 7); 43.1% irċevew linja 1, 34.5% irċevew 2 linji, 10.3% irċevew 3 linji, u 12.1% irċevew 4 linji jew aktar; 98.3% rċevew kemm terapija preċedenti tal-platinu kif ukoll terapija anti-PD-1/PD-L1 preċedenti. Is-siti tal-marda kienu jinkludu l-pulmun 86.2%, il-limfonodi 58.6%, l-ġhadam 43.1%, il-moħħ 29.3%, il-fwied 20.7%, il-glandoli adrenali 19.8%, u oħrajn 30.2%.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja għal pazjenti b'NSCLC bi KRAS G12C mutanti avanzat ittrattati qabel b'kimoterapija tal-platinu u inibitur tal-punt ta' kontroll immuni fi KRYSTAL-1

Punt ta' tmiem	Adagrasib (n = 116)
Rata ta' rispons ogġettiv (CI ta' 95%)^{a,b}	41.4 (32.3, 50.9)
Rata ta' rispons komplet, %	0.9
Rata ta' rispons parzjali, %	40.5
Tul ta' żmien tar-rispons^{a,b}	
Numru ta' pazjenti b'rispons ogġettiv	48
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	8.5 (6.2, 13.8)
Proporzjon ta' risponsi ≥ 6 xhur, % ^c	58.3

CI = Intervall ta' kunfidenza

^a Evalwat minn Evalwazzjoni Ċentrali Indipendenti Fl-Ġhama (BICR, *Blinded Independent Central Review*)

^b Abbażi tal-linja tal-qtugħ tad-*data* tal-15 ta' Ottubru 2021

^c Proporzjon osservat ta' pazjenti b'tul ta' żmien tar-rispons lil hinn miż-żmien sinifikanti

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'adagrasib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-tumuri malinni solidi u ematologiċi kollha (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Awtorizzazzjoni kondizzjonali għat-tqegħid fis-suq

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' adagrasib ġiet studjata f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti bil-mutazzjoni KRAS G12C. L-AUC u s-C_{max} ta' adagrasib jiżiedu b'mod proporzjonali għad-doża fuq il-medda ta' doži bejn 400 mg u 600 mg. B'kors ta' dożaġġ ta' 600 mg darbtejn kuljum f'pazjenti, l-istat fiss ta'

adagrasib intlaħaq fi żmien 8 ijiem tal-ġhoti tad-dożaġġ, u adagrasib akkumula b'madwar 6 darbiet meta mqabbel ma' doża waħda.

Assorbiment

Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' adagrasib mhix magħrufa. It- T_{max} medjan ta' adagrasib huwa ta' madwar 6 sigħat.

Effett tal-ikel

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' adagrasib wara l-ġhoti ta' ikla b'ħafna xaham u kaloriji.

Distribuzzjoni

Il-medja ġeometrika (CV%) tal-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' adagrasib (V_z/F) f'individwi f'saħħithom hija 942 L (57%). Ir-rabta ta' adagrasib mal-proteini tal-plażma fil-bniedem hija madwar 99%.

Eliminazzjoni

Ibbażat fuq analiżi PK tal-popolazzjoni, il-half-life stmata tal-eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) u t-tneħħija orali apparenti (CL/F) fi stat fiss f'pazjenti huma ta' madwar 29 siegħa u 25.8 L/siegħa, rispettivament.

Metaboliżmu

Adagrasib huwa mmetabolizzat primarjament minn CYP3A4 u jinibixxi l-metaboliżmu tiegħu stess minn CYP3A4.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' adagrasib radjutikkettat, madwar 75% tad-doża giet irkuprata fl-ippurgar u 4.5% giet irkuprata fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' adagrasib abbażi tal-età (19 sa 89 sena), is-sess, ir-razza (Bojod, Suwed u Asjatiċi), il-piż tal-ġisem (36 sa 139 kg), l-ECOG PS (0, 1), jew il-firxa tat-tumur. Mhi mistennija l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' adagrasib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif għal sever (CL_{cr} 15 sa < 90 mL/min stmat bl-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) jew f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif għal sever (Child-Pugh klassi A sa C).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn doži ripetuti

Fi studji tas-sigurtà mhux kliniċi b'doži ripetuti ta' adagrasib, sehhew imwiet bikrija f'firien b'doża ta' ≥ 300 mg/kg/jum (doża ekwivalenti fil-bniedem ta' 2 900 mg/jum). F'annimali li baqgħu hajjin, is-sejba primarja fil-firien u l-klieb kienet fosfolipidoži reversibbli f'organi multipli. Fil-firien, it-tessuti fil-mira kienu jinkludu l-pulmun, it-trakea, il-qalb, il-muskolu skeletriku, il-mudullun, il-milsa, il-frixa u l-organi sesswali femminili. Fil-klieb, it-tessuti fil-mira kienu jinkludu l-mudullun, il-pulmun, il-qalb u l-milsa. Il-firxa tal-vakwolazzjoni u l-preżenza ta' makrofagi b'raġħwa kienu aktar prominenti fil-firien meta mqabbla mal-klieb, u dawn l-effetti sehhew f'esponimenti sistemici (ibbażati fuq l-AUC) inqas minn dawk fil-bniedem li ngħataw adagrasib f'doża ta' 600 mg darbtejn kuljum fiż-żewġ speċi. Il-livell ta' ebda effetti avversi osservat fl-istudju ta' 13-il ġimgħa f'firien u klieb kien 150 mg/kg/jum

(doża ekwivalenti għall-bniedem ta' 1 450 mg/jum) u 15 mg/kg (doża ekwivalenti għall-bniedem ta' 600 mg/jum), rispettivament.

Effett tossiku fuq il-ġeni / riskju ta' kanċer

Adagrasib ma kellux effett mutageniku jew effett tossiku fuq il-ġeni f'serje ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*. Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'adagrasib.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji apposta b'adagrasib dwar il-fertilità fl-annimali. Fl-istudji ġenerali dwar l-effetti tossiċi li saru fil-firien u l-klieb, kien hemm evidenza ta' vakuolazzjoni fl-organi sesswali femminili li kienet tissuggerixxi fosfolipidożi, li treġġgħet lura wara l-waqfien tad-dożaġġ u ma kinitx ikkunsidrata bħala avversa.

L-ghoti ta' adagrasib lil firien tqal f'doži ta' mhux aktar minn 270 mg/kg/jum (doża ekwivalenti għall-bniedem ta' 2 600 mg/kuljum) matul perjodi ta' organogenesi wasslet għal effetti tossiċi fl-omm, madankollu f'doża ta' 90 mg/kg/jum (doża ekwivalenti għall-bniedem ta' 870 mg/jum) ma kienx hemm effetti avversi fuq l-omm jew l-iżvilupp tal-fetu. Fil-fniek, f'doži ta' 30 mg/kg/jum (doża ekwivalenti għall-bniedem ta' 580 mg/jum) ma kien hemm l-ebda effett avvers fuq il-fniek ommijiet u l-feti. Doži oghla fil-fniek wasslu għal effetti tossiċi fl-ommijiet u letalità embrijofetali. Kemm fl-istudji tal-firien kif ukoll f'tal-fniek, l-esponimenti assoċjati mal-livelli tad-doża ta' ebda effett avvers kienu aktar baxxi (ta' inqas minn darba) meta mqabbla ma' daww miksuba fil-bnedmin b'doża klinika ta' 600 mg darbtejn kuljum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E 460)

Mannitol (E 421)

Crospovidone

Silica, kollojdali anidruża (E 551)

Magnesium stearate (veġetali)

Kisi b'rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E 171)

Polydextrose (E 1200)

Talc (E 553b)

Maltodextrin

Trigliceridi b'katina medja (veġetali).

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kull kartuna fiha flixxun tal-HDPE abjad opak b'għeluq abjad tal-polypropylene reżistenti għat-tfal u siġill tal-fojl tal-aluminju b'tishin induttiv. Kull flixxun tal-HDPE fih żewġ kontenituri ta' dessikant ta' ġel tas-silika ta' 1 g.

Id-daqsijiet pakketti: fliexken b'120 u 180 pillola miksija b'rita.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Jannar 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott mediċinali prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex issir konferma ulterjuri tal-effikaċja u s-sigurtà ta' adagrasib fit-trattament ta' pazjenti b'NSCLC b'mutazzjoni ta' <i>KRAS</i> G12C, il-MAH għandu jissottometti r-rapport tal-istudju kliniku għall-istudju kliniku ta' fażi 3 KRYSTAL-12, li jqabbel adagrasib ma' docetaxel għat-trattament ta' pazjenti li diġà ġew ittratti li għandhom NSCLC b'mutazzjoni ta' <i>KRAS</i> G12C. Ir-rapport tal-istudju kliniku se jiġi sottomess sa:	Q3/2024

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

II-PAKKETT TA' BARRA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KRAZATI 200 mg pilloli miksija b'rita
adagrasib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg adagrasib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1744/001 120 pillola miksija b'rita
EU/1/23/1744/002 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

KRAZATI 200 mg [Il-pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Il-pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN [Il-pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

KRAZATI 200 mg pilloli miksija b'rita adagrasib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu KRAZATI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu KRAZATI
3. Kif għandek tiehu KRAZATI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen KRAZATI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu KRAZATI u għalxiex jintuża

KRAZATI fih is-sustanza attiva adagrasib u jagħmel parti mill-grupp ta' mediċini magħrufa bħala aġenti antineoplastiċi, mediċini għall-kanċer.

KRAZATI jintuża bħala trattament għal adulti b'tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar (NSCLC) meta jkun avvanzat jew ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem.

KRAZATI jintuża meta t-trattamenti preċedenti ma kinux effettivi biex iwaqqfu t-tkabbir tal-kanċer, u meta ċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom mutazzjonijiet (bidliet) li jippermettulhom li jipproduċu forma anormali ta' proteina msejjaħ KRAS G12C. It-tabib tiegħek ser jittestja għal din il-bidla fiċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek minn qabel biex jiżgura li KRAZATI huwa tajjeb għalik.

Kif jahdem KRAZATI?

Il-proteina KRAS G12C anormali liċ-ċelluli tal-kanċer tagħmilhom jikbru mingħajr kontroll. Is-sustanza attiva f'KRAZATI, adagrasib, tehel ma' din il-proteina anormali u twaqqafha milli taħdem, u dan jista' jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif taħdem din il-mediċina jew għaliex inkitbitlek din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu KRAZATI

Tihux KRAZATI

- jekk inti allergiku għal adagrasib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

- jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin għax jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji serji u/jew ta' theddida għall-ħajja:
 - alfuzosin (użat għat-trattament ta' iperplażja beninna tal-prostata)
 - amiodarone (użat għat-trattament ta' problemi tal-qalb)
 - cisapride (użat għat-trattament ta' sintomi ta' hruq fl-istonku bil-lejl u disturbi gastrointestinali oħra)
 - pimozide, quetiapine (mediċini antipsikotiċi)
 - quinidine (użat għat-trattament tal-malarja u ta' problemi tal-qalb)
 - ergotamine, dihydroergotamine (użati għat-trattament tal-emigranji)
 - lovastatin, simvastatin (użati biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol)
 - sildenafil (għat-trattament ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja)
 - triazolam (użat għat-trattament tal-insomnja)
 - sirolimus, tacrolimus (użati biex jipprevjenu r-rifjut ta' organi trapjantati)
 - ticagrelor (użat biex jipprevjeni attakk tal-qalb u puplesija)

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu KRAZATI.

KRAZATI jista' jaffettwalek il-fwied. It-tabib tiegħek jista' jwettaq xi testijiet qabel ma tibda tiehu KRAZATI, darba fix-xahar għall-ewwel 3 xhur tat-trattament tiegħek u kif ikkunsidrat meħtieġ mit-tabib tiegħek. Abbażi tar-riżultati ta' dawn it-testijiet, id-doża tiegħek ta' KRAZATI tista' titnaqqas, ma titkomplix għal xi żmien jew titwaqqaf.

Kellem lit-tabib tiegħek **qabel** tiehu KRAZATI jekk inti:

- għandek problemi tal-qalb jew taċ-ċirkolazzjoni,
- tesperjenza jew esperjenzajt attività elettrika anormali tal-qalb li taffettwa r-ritmu tagħha jew
- tiehu xi mediċini tal-qalb li għandhom riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb, ara **“Mediċini oħra u KRAZATI”**

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk din il-mediċina hijiex adattata għalik u jista' jimmonitorja lil qalbek b'elettrokardjogramma (ECG; test li jkejjel l-attività elettrika tal-qalb) u jaġġusta d-doża tiegħek ta' KRAZATI kif xieraq.

Kellem lit-tabib tiegħek **waqt** it-trattament tiegħek jekk inti:

- tiżviluppa problemi bħal dijarea, tħossok ma tiflaħx (dardir), u rimettar. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas jew jinterrompi d-doża jew li jwaqqaf it-trattament bi KRAZATI.
- tħossok sturdut jew tiżviluppa xi problemi tal-qalb bħal taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari.

Ġew irrapportati reazzjonijiet serji u potenzjalment fatali tal-ġilda (bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermal tossika u reazzjoni għall-mediċina b'eosinophilia u sintomi sistemici) b'rabta ma' KRAZATI.

Ieqaf uża KRAZATI u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda (li jistgħu jinkludu rqajja' li jagħtu fl-aħmar mhux imqabbżin, forma ta' tarka jew ċirkulari fuq il-parti ta' fuq tal-ġisem, spiss b'infafet ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-grizmejn, tal-imnieher, tal-partijiet ġenitali u tal-għajnejn, raxx mifrux, u limfonodi mkabbra. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu lill-influenza).

Tfal u adolexxenti

KRAZATI ma ġiex studjat fit-tfal jew fl-adolexxenti. It-trattament bi KRAZATI mhuwiex irrakkomandat f'persuni taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u KRAZATI

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi supplimenti erbali u mediċini miksuba mingħajr riċetta. Dan minhabba li KRAZATI jista' jaffettwa kif jaħdmu xi mediċini oħra, u xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw kif jaħdem KRAZATI.

Ara “**Tiħux KRAZATI**” jekk qed tieħu xi mediċini li jistgħu jinteraġixxu ma' KRAZATI.

Ċerti mediċini u supplimenti erbali jistgħu jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb KRAZATI billi jnaqqsu l-ammont ta' KRAZATI fid-demm. Dawn il-mediċini jinkludu:

- Rifampicin (użat għat-trattament tat-tuberkulożi u infezzjonijiet oħra)
- Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin (użati għat-trattament tal-epilessija)
- St John's Wort (*Hypericum perforatum*; disponibbli jew bħala mediċina jew bħala suppliment erbali u jintuża għat-trattament tad-dipressjoni)

Ċerti mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji ta' KRAZATI billi jżidu l-livelli ta' KRAZATI fid-demm. Dawn il-mediċini jinkludu:

- Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, jew voriconazole (jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati minn fungus)
- Clarithromycin, telithromycin, jew troleandomycin (użat għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati minn batterju)
- Ritonavir (użat ma' mediċini oħra għat-trattament tal-HIV)

KRAZATI jista' jżid l-effetti sekondarji ta' xi mediċini billi jżid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demm. Eżempji ta' dawn il-mediċini jinkludu:

- Warfarin (użat għat-trattament ta' emboli tad-demm). It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja l-ħin li jieħu d-demm tiegħek biex jagħqad (it-test tal-ħin ta' protrombin jew it-test INR).

Xi mediċini jistgħu jikkawżaw bidla fil-konduzzjoni elettriċa go qalbek, b'mod partikolari meta jittieħdu ma' KRAZATI. Eżempji jinkludu:

- xi mediċini għal disturbi fir-ritmu tal-qalb (eż. amiodarone, disopyramide, dofetilide, dronedarone, flecainide, hydroquinidine, ibutilide, nifekalant, procainamide, quinidine, sotalol)
- xi mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati minn batterji jew fungus (eż. azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, roxithromycin, fluconazole) jew malarja (eż. chloroquine, halofantrine, hydroxychloroquine)
- xi mediċini użati għat-trattament ta' disturbi gastrointestinali (eż. chlorpromazine, domperidone, droperidol, u ondansetron għad-dardir; loperamide għad-dijarea)
- xi mediċini użati għat-trattament tal-skizofrenja u ta' disturbi fil-burdata (eż. chlorprothixene, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpiride)
- oħrajn (eż. anagrelide u cilostazol biex jiġu evitati l-emboli tad-demm; bepridil għal pressjoni għolja; donepezil għall-marda ta' Alzheimer; methadone għall-uġiġħ u d-dipendenza fuq l-opjojdi; pimozone għal tikks assoċjati mad-Disturb ta' Tourette; terfenadine għal rinrite allergika; terodiline għall-inkontinenza tal-bużżieqa tal-awrina)

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu dawn il-mediċini jew xi mediċini oħra.

KRAZATI ma' ikel u xorb

Jekk tixrob ċerti marki ta' meraq tal-grejpfrut u f'ammonti kbar waqt li tibda tieħu KRAZATI, dan jista' jżid iċ-ċans li jkollok effetti sekondarji billi jiżdiedu l-livelli ta' KRAZATI fid-demm.

Tqala

Jekk inti tqila jew qed tredra', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

M'ghandekx tiehu KRAZATI jekk inti tqila, jew tissuspetta li inti tqila, sakemm ma tinghatax parir mit-tabib tiegħek. L-effetti ta' KRAZATI f'nisa tqal mhumiex magħrufa.

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw li joħorgu tqal waqt it-trattament bi KRAZATI u sa mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aktar kontraċettiv effettiv adattat għalik.

Treddigh

M'ghandekx tredra' lit-tarbija tiegħek waqt li tkun qed tiġi ttrattata bi KRAZATI. Mhux magħruf jekk din il-medicina tgħaddix lit-tarbija permezz tal-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

KRAZATI għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok sturdut, thoss kollox idur bik jew thossok ghejjien, m'ghandekx issuq, tuża magni jew tiehu sehem f'attivitajiet fejn dan ipogġi lilek jew lil haddieħor f'riskju.

3. Kif għandek tiehu KRAZATI

Se tinghata riċetta għal din il-medicina minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' medicini kontra l-kanċer. Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija **tliet pilloli ta' 200 mg (600 mg b'kollox) mehuda darbtejn kuljum**.

M'ghandekx tibdel id-doża tiegħek sakemm ma jgħidlekx it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża jew iwaqqaf il-medicina tiegħek skont kemm ikollok tolleranza tajba għaliha.

Kif tehodha

Hu l-medicina fl-istess hin kuljum.

Tista' tiehu l-medicina mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Ibla' l-pilloli shaħ bl-ilma.

Jekk ma tistax tibra' pilloli shaħ:

- Poġġi d-doża tiegħek ta' KRAZATI f'nofs tazza (mhux inqas minn 120 mL) ta' ilma tax-xorb bla gass, f'temperatura tal-kamra, mingħajr ma tfarrak il-pilloli. Tużax likwidi oħra, inkluż xorb aċiduż (eż. meraq tal-frott).
- Dawwar bil-mod sakemm it-taħlita tidher bajda b'biċċiet żgħar tal-pillola. Il-biċċiet m'ghandekx tomghodhom.
- Ixrob it-taħlita immedjatement.
- Laħlaħ it-tazza b'nofs tazza ilma oħra u xrobha immedjatement biex tkun żgur li ħadt id-doża kollha ta' KRAZATI.

Jekk tiehu KRAZATI aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tiehu aktar pilloli milli rrakkomandat.

Jekk tirremetti wara li tiehu KRAZATI

Jekk tirremetti wara li tiehu doża, tiehux doża żejda. Hu d-doża li jmisssek fil-hin skedat li jmiss.

Jekk tinsa tiehu KRAZATI

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha kemm jista' jkun malajr. Jekk taqbez id-doża tiegħek b'aktar minn 4 sigħat, aqbez dik id-doża u hu d-doża tas-soltu tiegħek fil-hin skedat li jmiss. M'għandek qatt tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu KRAZATI

M'għandekx tieqaf tiehu din il-mediċina. L-ewwel kellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu din il-mediċina kuljum, sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji possibbli ta' KRAZATI li jistghu jsehhu b'mod komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) u jistghu jkunu serji huma:

- Titwil tal-QT, anormalità tal-konduzzjoni fil-qalb li tista' twassal għal ritmu tal-qalb li huwa ta' theddid għall-ħajja

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa:

- ugiġh fis-sider
- qtugħ ta' nifs
- rata tal-qalb mgħagġla jew taħbit tal-qalb qawwi.

It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja lil qalbek b'ECG (elettrokardjogramma) u jista' jiddeċiedi li jew inaqas id-doża ta' KRAZATI jew iwaqqaf it-ttrattament tiegħek (ara sezzjoni 2).

- Żieda fil-livelli ta' ċerti enzimi tal-fwied (ALT, AST) u tal-bilirubin (sustanza fil-fwied li tista' tikkawża sfuriya tal-ġilda u l-ġhajnejn) huma sinjali ta' problemi fil-fwied. It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet tad-demem biex jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek u jista' jiddeċiedi li jew inaqas jew jinterrompi d-doża jew li jwaqqaf it-ttrattament bi KRAZATI (ara sezzjoni 2).

Effetti sekondarji possibbli ta' KRAZATI jistghu jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- livelli baxxi tal-ghadd taċ-ċelluli ħomor tad-demem (anemija) li jistghu jikkawżaw għeja u ġilda pallida
- livelli baxxi ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli bojod tad-demem; limfoċitopenija)
- livelli baxxi ta' sodium fid-demem li jistghu jikkawżaw ugiġh ta' ras, għeja, aċċessjonijiet u koma
- telf ta' aptit
- thossok sturdut, sensazzjoni li kollox qed idur bik
- sinjal ta' problemi fil-kliwi li qegħdin imorru għall-aġġar (żieda fil-kreatinina)
- thossok imdardar (nawsja)

- dijarea
- rimettar
- riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demmi jindikaw livelli għoljin ta' lipase u/jew amylase fil-fluss tad-demmi tiegħek
- gheja, dghjufija
- nefha speċjalment tal-għekiesi u s-saqajn minhabba żamma ta' fluwidu

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infjammazzjoni fil-pulmuni li tikkawża qtugħ ta' nifs u sogħla (pneumonite)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen KRAZATI

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixxun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih KRAZATI

- Is-sustanza attiva hi adagrasib. Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg adagrasib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E 460), mannitol (E 421), crospovidone, silica colloidal anhydrous (E 551), magnesium stearate (veġetali).

Kisi b'rita

Hypromellose, titanium dioxide (E 171), polydextrose (E 1200), talc (E 553b), maltodextrin, trigliceridi b'katina medja (veġetali).

Kif jidher KRAZATI u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita KRAZATI huma ta' lewn abjad għal abjad mahmuġ u f'forma ovali, b'M' stilizzata fuq naħa waħda u '200' immarkata fuq in-naħa l-oħra.

Il-medicina tiġi fi fliexken tal-plastik abjad opak b'għatu abjad rezistenti għat-tfal u sigill magħmul b'tishin induttiv. Kull flixxun fih żewġ pakketti ta' dessikant tal-ġel tas-silika li għandhom jinżammu fil-flixxun biex jgħinu jipproteġu lill-pilloli tiegħek mill-umdità. Dawn m'għandhomx jinbelgħu.

Id-daqsijiet tal-pakketti huma fliexken b'120 jew 180 pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

Manifattur

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xahar/SSSS.

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali' Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taggorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is- is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.