

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KRAZATI 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține adagrasib 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare albă până la aproape albă, de formă ovală, cu mărimea de aproximativ 8 x 16 mm, cu litera „M” stilizată pe o față și numărul „200” marcat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Administrat în monoterapie, KRAZATI este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutație *KRAS* G12C și progresie a bolii, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament sistemic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu KRAZATI trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antitumorale.

Prezența unei mutații *KRAS* G12C trebuie confirmată cu ajutorul unui test validat înainte de inițierea terapiei cu KRAZATI.

Doze

Doza recomandată de KRAZATI este de 600 mg (trei comprimate de 200 mg), de două ori pe zi.

Durata tratamentului

Tratamentul cu KRAZATI este recomandat până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile.

Doze întârziate sau omise

Dacă au trecut mai puțin de 4 ore de la ora programată pentru administrarea dozei, pacienții trebuie instruiți să ia doza ca de obicei. Dacă doza a fost omisă de mai mult de 4 ore, doza respectivă trebuie sărită, iar administrarea se va relua odată cu următoarea doză programată. Dacă pacientul manifestă vărsături după administrarea unei doze, acesta trebuie instruit să nu ia o doză suplimentară. Doza următoare trebuie administrată conform prescrierii.

Ajustări de doză pe parcursul tratamentului

Nivelurile de reducere a dozei recomandate pentru gestionarea reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Nivelurile de reducere a dozei recomandate în cazul reacțiilor adverse

Nivel de reducere a dozei	Doză redusă
Prima reducere a dozei	Două comprimate de 200 mg (400 mg), de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	Trei comprimate de 200 mg (600 mg), o dată pe zi

Modificările dozei recomandate pentru gestionarea reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 2. Reacțiile adverse severe (de exemplu de gradul 3) sau intolerabile impun întreruperea tratamentului cu KRAZATI până la observarea unei îmbunătățiri suficiente a stării pacientului, înainte de reluarea administrării dozelor.

Tabelul 2: Modificările dozei recomandate în caz de reacții adverse

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului
Grețuri sau vărsături, în pofida măsurilor de susținere corespunzătoare (inclusiv terapie antiemetică)	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe tratamentul cu KRAZATI până la recuperarea pacientului până la \leq gradul 1 sau la revenirea la starea inițială Se reia tratamentul cu KRAZATI la nivelul următor de doză redusă
Diaree, în pofida măsurilor de susținere corespunzătoare (inclusiv terapie antidiareică)	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe tratamentul cu KRAZATI până la recuperarea pacientului până la \leq gradul 1 sau la revenirea la starea inițială Se reia tratamentul cu KRAZATI la nivelul următor de doză redusă
Hepatotoxicitate	Concentrații ale ASAT sau ALAT de gradul 2 (de 3 până la 5 ori LSVN)	Se reduce tratamentul cu KRAZATI la nivelul următor de doză redusă
	Concentrații ale ASAT sau ALAT de gradul 3 sau 4 (> 5 ori LSVN)	Se întrerupe tratamentul cu KRAZATI până la recuperarea pacientului până la \leq gradul 1 sau la revenirea la starea inițială Se reia tratamentul cu KRAZATI la nivelul următor de doză redusă
	Concentrații ale ASAT sau ALAT $> 3 \times$ LSVN cu bilirubinemie totală $> 2 \times$ LSVN în absența unor cauze alternative	Se întrerupe definitiv tratamentul cu KRAZATI
Prelungirea intervalului QTc	Gradul 3 (Modificare față de momentul inițial: QTc ≥ 501 ms sau > 60 ms)	Se întrerupe tratamentul cu KRAZATI până la recuperarea pacientului până la \leq gradul 1 sau la revenirea la starea inițială Se reia tratamentul cu KRAZATI la nivelul următor de doză redusă
	Gradul 4 (aritmie ventriculară)	Se întrerupe definitiv tratamentul cu KRAZATI
Alte reacții adverse	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe tratamentul cu KRAZATI până la recuperarea pacientului până la \leq gradul 1 sau la

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului
		revenirea la starea inițială Se reia tratamentul cu KRAZATI la nivelul următor de doză redusă

ALAT = alanin aminotransferază; ASAT = aspartat aminotransferază; LSVN = limita superioară a valorilor normale

^a Gradele de severitate sunt stabilite pe baza Criteriilor terminologice comune pentru evenimentele adverse ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), versiunea 5.0

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în rândul pacienților cu vârsta mai mare și mai mică de 65 ani. Datele privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste sunt limitate. Nu se recomandă ajustarea dozei (vezi „Grupe speciale de pacienți” la pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Nu se preconizează diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica adagrasibului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (clasa A-C Child-Pugh). Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea adagrasibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

KRAZATI se administrează pe cale orală. Comprimetele pot fi luate cu sau fără alimente și trebuie înghițite întregi, cu apă. Administrarea împreună cu alimente poate îmbunătăți tolerabilitatea.

Administrarea la pacienții care prezintă dificultăți de înghițire a solidelor

Pacienții pot dispersa comprimatele în 120 ml de apă necarbogazoasă, la temperatura camerei, fără a le zdrobi. Este interzisă utilizarea altor lichide. Pacienții trebuie să amestece până la dispersarea comprimatelor și să bea imediat. Amestecul poate avea culoarea albă și prezenta bucățele de comprimate, care nu trebuie mestecate. Recipientul trebuie clătit cu încă 120 ml de apă, care trebuie consumată imediat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă a substraturilor CYP3A cu indice terapeutic redus (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse gastro-intestinale

În asociere cu adagrasib pot apărea reacții adverse gastro-intestinale (GI), inclusiv diaree, greață și vărsături (vezi pct. 4.8).

Se impune monitorizarea și gestionarea terapeutică a pacienților prin măsuri de susținere, inclusiv medicamente anti-diareice, antiemetice sau terapie de rehidratare, după cum este indicat. În funcție de

severitatea reacției adverse, doza de KRAZATI administrată trebuie fie redusă, fie suspendată temporar până la revenirea pacientului la \leq gradul 1 sau la starea inițială, și ulterior reluată la o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu adagrasib s-au observat concentrații crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.8).

Analizele hepatice de laborator, inclusiv concentrațiile ASAT, ALAT, ale fosfatazei alcaline și ale bilirubinei, trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului și ulterior lunar, până la 3 luni după începerea tratamentului cu KRAZATI și conform indicațiilor clinice, efectuându-se analize mai frecvente la pacienții care prezintă creșteri ale valorilor transaminazelor și/sau ale fosfatazei alcaline. În funcție de severitatea reacției adverse, doza de adagrasib administrată trebuie fie redusă, fie suspendată temporar până la revenirea pacientului la \leq gradul 1 sau la starea inițială, și ulterior reluată la o doză redusă sau întreruptă definitiv. La pct. 4.2 sunt furnizate îndrumări specifice privind gestionarea dozelor de KRAZATI la pacienții cu concentrații crescute ale transaminazelor.

Prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu adagrasib poate surveni prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.8). Se recomandă să se efectueze o electrocardiogramă (ECG) de referință tuturor pacienților înainte de inițierea tratamentului și să se repete pe parcursul tratamentului.

Atunci când este posibil, utilizarea KRAZATI trebuie evitată la pacienții cu sindrom de QT lung congenital, la pacienții cu prelungirea concomitentă a intervalului QTc și la pacienții cu antecedente de torsadă a vârfurilor. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau concentrații anormale ale electroliților și la cei cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului QTc trebuie avută în vedere monitorizarea periodică prin electrocardiograme și a concentrațiilor de electroliți. În funcție de severitatea reacției adverse, și după corectarea oricărui eventual dezechilibru electrolitic, tratamentul cu KRAZATI se poate continua cu administrarea unei doze reduse, sau se poate întrerupe temporar și apoi relua cu administrarea unei doze reduse, după revenirea pacientului la \leq gradul 1 sau la starea inițială. În cazul pacienților care dezvoltă prelungirea intervalului QTc asociată cu semne și simptome de aritmie care poate pune viața în pericol, tratamentul cu KRAZATI trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.2, 4.5 și 4.8). Trebuie evitată utilizarea medicamentelor despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.5).

Substraturi ale CYP3A

Adagrasibul este un inhibitor puternic al CYP3A4. Este contraindicată administrarea concomitentă a medicamentelor a căror eliminare depinde în mare măsură de CYP3A și ale căror concentrații serice ridicate sunt asociate cu evenimente grave și/sau care pot pune viața în pericol (de exemplu, alfuzosină, amiodaronă, cisapridă, pimozid, chinidină, ergotamină, dihidroergotamină, quetiapină, lovastatină, simvastatină, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, ticagrelor și tacrolimus).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au demonstrat că adagrasibul este metabolizat în principal de CYP3A4 și că este un inhibitor reversibil al CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4, precum și un inhibitor dependent de timp al CYP3A4. *In vitro*, adagrasibul este un substrat al BCRP și inhibă P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 și OCT1.

Efectele altor medicamente asupra adagrasibului

Inductori puternici ai CYP3A

Administrarea concomitentă a mai multor doze de rifampicină 600 mg pe zi (inductor puternic al CYP3A4) și a unei doze unice de adagrasib 600 mg la subiecți sănătoși a scăzut valoarea C_{max} a

adagrasibului cu 88% și valoarea ASC cu 95%. Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A.

Inhibitori puternici ai CYP3A

Valoarea C_{max} a adagrasibului a crescut de 2,4 ori, iar valoarea ASC a crescut de 4 ori în urma administrării concomitente a unei doze unice de 200 mg (de 0,33 ori doza recomandată aprobată) împreună cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A trebuie evitată.

Efectele adagrasibului asupra altor medicamente

Substraturi ale enzimelor citocromului P450 (CYP)

Substraturi ale CYP3A4: Administrarea concomitentă de midazolam (un substrat sensibil al CYP3A4) pe cale orală la subiecți sănătoși cu doze multiple de adagrasib (400 mg de două ori pe zi) a determinat creșterea valorii ASC a midazolamului de aproximativ 21 de ori. Se preconizează că administrarea mai multor doze de adagrasib 600 mg de două ori pe zi la pacienți va determina creșterea valorii ASC a midazolamului administrat pe cale orală de 31 de ori. Se va evita utilizarea concomitentă a adagrasibului cu substraturi sensibile ale CYP3A, cu excepția cazului în care în RCP al acestor substraturi se recomandă altfel.

Substraturi ale CYP2C9: *In vitro*, adagrasibul inhibă CYP2C9. Se va evita utilizarea concomitentă a adagrasibului cu substraturi sensibile ale CYP2C9, întrucât modificări minime ale concentrației pot duce la reacții adverse grave, cu excepția cazului în care în RCP al acestor substraturi se recomandă altfel.

Substraturi ale CYP2D6: Administrarea concomitentă de dextrometorfan (un substrat sensibil al CYP2D6) cu doze multiple de adagrasib (400 mg de două ori pe zi), la subiecți sănătoși, a determinat creșterea valorii ASC a dextrometorfanului de 1,8 ori. Se preconizează că administrarea de adagrasib 600 mg de două ori pe zi la pacienți va determina creșterea valorii ASC a dextrometorfanului de 2,4 ori. Se va evita utilizarea concomitentă a adagrasibului cu substraturi sensibile ale CYP2D6, întrucât modificări minime ale concentrației pot duce la reacții adverse grave, cu excepția cazului în care în RCP-ul acestor substraturi se recomandă altfel.

Sisteme transportoare

Substraturi ale glicoproteinei P (gp-P)

Administrarea adagrasibului la subiecți sănătoși în doză unică de 600 mg a determinat creșterea valorii C_{max} și a valorii ASC ale digoxinei (un substrat al gp-P) de 1,1 ori și, respectiv, 1,4 ori. Se va evita utilizarea concomitentă a adagrasibului cu substraturi ale gp-P, întrucât modificări minime ale concentrației pot duce la reacții adverse grave, cu excepția cazului în care în RCP-ul acestor substraturi se recomandă altfel.

Substraturi ale proteinei de rezistență la cancerul mamar (breast cancer resistance protein, BCRP) sau ale polipeptidei transportoare de anioni organici (organic anion-transporting polypeptide) 1B1 (OATP1B1)

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica rosuvastatinei (un substrat al BCRP/OATP1B1) când s-a administrat concomitent cu adagrasib.

Medicamente care prelungesc intervalul QTc

Nu se cunoaște efectul administrării concomitente de medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc împreună cu adagrasib. Trebuie evitată utilizarea medicamentelor despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc. Dacă administrarea concomitentă a acestor medicamente nu poate fi evitată, trebuie efectuată monitorizare periodică prin ECG (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/măsuri de contracepție

Utilizarea adagrasibului nu este recomandată la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Pacientele aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează adagrasib trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 zile după ultima doză de adagrasib.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea adagrasibului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Adagrasibul nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există date privind prezența adagrasibului sau a metaboliților acestuia în laptele uman, efectele asupra sugarului sau producției de lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați la sân. Adagrasibul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele posibile ale adagrasibului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Adagrasibul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În urma administrării de adagrasib poate să apară amețea (inclusiv vertij și oboseală) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie avertizați că poate să apară amețea și că, dacă sunt afectați, nu trebuie să conducă vehicule, să folosească utilaje sau să participe la alte activități în care acest lucru ar putea să-i pună în pericol pe ei sau pe alte persoane.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt diaree (71,5%), greață (68,1%), vărsături (57,7%), oboseală (57,3%), anemie (33,5%), concentrații crescute ale creatininemiei (31,5%), scădere a apetitului alimentar (30,0%), edem periferic (30,0%), concentrații crescute ale ASAT (28,5%), concentrații crescute ale ALAT (27,7%), amețeli (21,5%), hiponatremie (21,2%) și concentrații crescute ale fosfatazimei alcaline (20,0%).

Cele mai frecvente reacții adverse severe (gradul ≥ 3 conform NCI CTCAE) sunt anemie (11,2%), oboseală (8,8%), hiponatremie (6,2%), concentrații crescute ale lipazimei (5,8%), numărul scăzut de limfocite (5,0%), interval QT prelungit pe electrocardiogramă (5,0%), concentrații crescute ale ALAT (5,0%) și concentrații crescute ale ASAT (5,0%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt concentrații crescute ale creatininemiei (2,7%), hiponatremie (2,7%) și greață (2,3%).

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului sunt pneumonită ($< 1\%$), greață ($< 1\%$), oboseală ($< 1\%$), concentrații crescute ale ALAT ($< 1\%$), și concentrații crescute ale ASAT ($< 1\%$).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului sunt greață (20,4%), oboseală (14,6%), diaree (14,2%), vărsături (13,5%), concentrații crescute ale ALAT

(11,2%), concentrații crescute ale ASAT (9,2%), concentrații crescute ale creatininemiei (6,2%), interval QT prelungit la electrocardiogramă (5,8%) și anemie (5,0%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, termeni preferați și frecvență.

Estimările privind frecvența reacțiilor adverse derivă de la 260 pacienți expuși la adagrasib 600 mg de două ori pe zi, pentru o durată mediană de 7,3 luni, în cadrul unor studii clinice cumulate care au implicat pacienți cu NSCLC cu mutație *KRAS* G12C, avansat local sau metastazic (n = 188), cancer colorectal (n = 46) și alte tumori solide (n = 26). Vezi pct. 5.1 pentru informații privind caracteristicile participanților la studiul clinic principal.

Frecvențele reacțiilor adverse provenite din studiile clinice sunt prezentate ca frecvențe ale evenimentelor adverse din orice cauză; este posibil ca o parte din evenimentele incluse în estimarea frecvenței unei anumite reacții adverse să aibă alte cauze, de exemplu boala tratată, medicamentele administrate concomitent sau alte cauze necorelate.

Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu adagrasib

	Toți subiecții tratați cu adagrasib 600 mg de două ori pe zi în cadrul studiilor clinice N = 260		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Categoria de frecvență	Toate gradele %	Gradul ≥ 3 %
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	33,5	11,2
Număr scăzut de limfocite ¹	Foarte frecvente	10,8	5,0
Tulburări metabolice și de nutriție			
Hiponatremie	Foarte frecvente	21,2	6,2
Scădere a apetitului alimentar	Foarte frecvente	30,0	2,3
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală ²	Foarte frecvente	21,5	1,5
Tulburări cardiace			
Interval QT prelungit la electrocardiogramă	Foarte frecvente	17,3	5,0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Pneumonită	Frecvente	5,4	1,9
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	71,5	4,6
Greață	Foarte frecvente	68,1	4,2
Vărsături	Foarte frecvente	57,7	1,9
Concentrații crescute ale lipazemiei	Foarte frecvente	13,1	5,8
Concentrații crescute ale amilazemiei	Foarte frecvente	11,9	< 1
Tulburări hepatobiliare			
Hepatotoxicitate ³	Foarte frecvente	39,2	7,7
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Concentrații crescute ale creatininemiei	Foarte frecvente	31,5	< 1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Oboseală ⁴	Foarte frecvente	57,3	8,8
Edem periferic	Foarte frecvente	30,0	< 1

¹ Include număr scăzut de limfocite și limfocitopenie

² Include amețeală și vertij

³ Include concentrații crescute ale ASAT, concentrații crescute ale ALAT, concentrații crescute ale fosfatazemiei alcaline, concentrații crescute ale bilirubinemiei, concentrații crescute ale gamma-glutamilttransferazei, concentrații crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale testelor funcționale hepatice și afectare hepatică de cauză mixtă

⁴ Include oboseală și astenie

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Reacții adverse gastro-intestinale

Reacțiile adverse gastro-intestinale (GI) apar la 90,0% dintre pacienții cărora li se administrează adagrasib și includ diaree (71,5%, ≥ g3 4,6%), greață (68,1%, ≥ g3 4,2%), și vărsături (57,7%, ≥ g3 1,9%). Aceste evenimente pot avea drept consecințe potențiale deshidratarea, hiponatremia, concentrații crescute ale creatininemiei și afectare renală acută.

Diareea, greața și vărsăturile au dus la întreruperea tratamentului sau la reducerea dozei la 14,2%, 20,4% și respectiv 13,5% dintre pacienți. Cazurile de încetare a tratamentului din cauza senzației de

greață au constituit 0,4%. Nu s-au raportat cazuri de încetare a tratamentului din cauza diareei și a vărsăturilor.

Hepatotoxicitate

Reacțiile asociate cu hepatotoxicitatea au fost raportate la 39,2% (toate gradele) și la 7,7% (gradul ≥ 3) dintre pacienții tratați cu adagrasib. 27,7% dintre pacienți au prezentat concentrații crescute ale ALAT, iar 28,5% dintre pacienți au prezentat concentrații crescute ale ASAT. 5,0% dintre pacienți au prezentat atât concentrații crescute ale ALAT, cât și ale ASAT, de gradul ≥ 3 . La $< 1\%$ dintre pacienți s-a raportat afectare hepatică. Timpul median până la primul debut al reacțiilor adverse a fost de 22 zile în cazul concentrațiilor crescute ale ALAT și ASAT, 39,5 zile în cazul bilirubinemiei crescute și 25,5 zile în cazul concentrațiilor crescute ale fosfatazimei alcaline, cu o durată mediană de 17, 15, 7,5 și respectiv 22 zile.

Creșterea concentrațiilor ALAT a avut drept rezultat întreruperea tratamentului și/sau reducerea dozei la 11,2% dintre pacienți, iar creșterea concentrațiilor ASAT a avut drept rezultat întreruperea tratamentului și/sau reducerea dozei la 9,2% dintre pacienți. Încetarea tratamentului din cauza creșterii concentrațiilor ASAT și ALAT a reprezentat 0,4% în fiecare dintre cazuri.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT corectat (QTcF) de peste 500 msec a apărut la 6,6% din 257 pacienți, atât la evaluarea ECG de la momentul inițial, cât și la cea din timpul studiului. Creșterea intervalului QTcF > 60 msec față de momentul inițial a apărut la 13,2% dintre pacienți. Timpul median până la primul debut al prelungirii intervalului QT, raportată ca eveniment advers sever (gradul 3 și mai mare conform CTCAE), a fost de 8 zile, iar durata mediană a fost de 6 zile.

Prelungirea intervalului QT a dus la întreruperea tratamentului și/sau reducerea dozei la 5,8% din pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4). Nu s-au observat cazuri în care prelungirea intervalului QT a condus la încetarea tratamentului.

Anemie

Anemia de orice grad s-a raportat la 33,5% din pacienți, cu evenimente de grad ≥ 3 la 11,2% din pacienți. Timpul median dintre prima doză și primul debut a fost de 22 zile, iar durata mediană de 31 zile. Anemia a dus la reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului la 5,0% din pacienți. Nu s-au raportat cazuri de încetare a tratamentului din cauza anemiei.

Concentrații crescute ale creatininemiei

S-au raportat concentrații crescute ale creatininemiei, de orice grad, la 31,5% dintre pacienți, iar $< 1\%$ dintre aceștia au prezentat evenimente de grad ≥ 3 . Timpul median până la primul debut după prima doză a fost de 10,5 zile, iar durata mediană a fost de 23,0 zile. În majoritatea cazurilor a fost vorba de analize de laborator în urma cărora a fost necesară o intervenție, și încă nu se cunoaște dacă aceste concentrații crescute reflectă o scădere a ratei de filtrare glomerulară. De asemenea, creatininemia poate fi rezultatul pierderilor de lichid gastro-intestinal, care pot fi asociate și cu deshidratarea și/sau cu hiponatremia.

Concentrațiile crescute ale creatininemiei au determinat reducerea dozei sau întreruperea tratamentului la 6,2% dintre pacienți. Nu s-au observat cazuri în care concentrațiile crescute ale creatininemiei au dus la întreruperea tratamentului.

Hiponatremie

Hiponatremia a fost raportată la 21,2% (toate gradele) și la 6,2% (gradul ≥ 3) dintre pacienții tratați cu adagrasib. Hiponatremia a determinat reducerea dozei sau întreruperea tratamentului la 3,1% dintre pacienți. Timpul median până la primul debut după prima doză a fost de 24 zile, iar durata mediană a fost de 15 zile. Nu s-au observat cazuri în care hiponatremia a condus la întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Adagrasibul a fost studiat la 117 pacienți cu vârsta ≥ 65 . Comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani, nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește profilul de siguranță, cu excepția oboselii (62,4% comparativ cu 51,7%), a scăderii apetitului alimentar (37,6% comparativ cu 23,8%) și a amețelii (27,4% comparativ cu 15,4%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie instituite măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale, după cum este cazul. Nu există antidot sau tratament specific pentru supradozajul cu adagrasib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XX77

Mecanism de acțiune

Adagrasibul este un inhibitor ireversibil, selectiv al KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*, omologul oncogenei izolate din virusul Kirsten al sarcomului șobolanului) G12C care se leagă covalent de cisteina mutantă din KRAS G12C și blochează proteina KRAS mutantă în conformația sa inactivă, legată de GDP, ceea ce împiedică semnalarea dependentă de KRAS în aval. Adagrasibul inhibă creșterea celulelor tumorale și viabilitatea celulelor care găzduiesc mutații KRAS G12C și duce la regresie în modelele tumorale non-clinice, pozitive la KRAS G12C, cu deviere minimă de la țintă.

Electrofiziologie cardiacă

Pe baza relației concentrație-QTcF, modificarea medie (Î 90%) a QTcF față de momentul inițial (Δ QTcF) a fost de 17,93 ms (15,13 – 20,73 ms) la media geometrică populațională a concentrației maxime în starea de echilibru ($C_{\max,ss}$) după ce pacienților li s-a administrat o doză zilnică de adagrasib 600 mg de două ori pe zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea adagrasibului a fost evaluată în studiul KRYSTAL-1 (Studiul 849-001), un studiu de cohortă, multicentric, cu un singur braț, în regim deschis, cu mai multe extensii. Pacienții cu NSCLC metastazic sau avansat la nivel local, cu mutație KRAS G12C, cărora li s-a administrat anterior un tratament cu o schemă terapeutică pe bază de platină și un inhibitor al punctelor de control imunitar au fost înrolați în Cohorta A, cohorta pivot privind eficacitatea. Identificarea mutației KRAS G12C a fost realizată prospectiv pe țesut tumoral în laboratoare locale cu ajutorul secvențierii de nouă generație (NGS), a reacției de polimerizare în lanț (PCR) sau a secvențierii Sanger. Au fost excluși din cohorta pivot pacienții cu metastaze cerebrale active, meningită carcinomatoasă, antecedente de episoade recente semnificative de hemoptizie sau hemoragie, sau cei cărora li s-a administrat anterior tratament cu un inhibitor al KRAS G12C. Pacienților li s-a administrat adagrasib 600 mg pe cale orală de două ori pe zi în monoterapie, până la atingerea toxicității inacceptabile sau la progresia bolii.

Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea pentru Cohorta A a constat în rata de răspuns obiectiv (RRO) în conformitate cu RECIST v1.1, iar durata răspunsului (DOR) a constituit un criteriu final de evaluare secundar. Ambele criterii finale de evaluare au fost evaluate de către o comisie centrală independentă de evaluare în regim orb.

În total, au fost înrolați 116 pacienți, cărora li s-a administrat adagrasib pentru o perioadă mediană de 5,7 luni și o perioadă medie de 7,0 luni.

Vârsta mediană a fost de 64,0 ani (interval: 25 - 89 ani); 56,0% au fost de sex feminin; 83,6% au fost caucazieni; 7,8% au fost negri; 4,3% au fost asiatici, iar 4,3% au fost de altă origine. Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a fost 0 (15,5%) sau 1 (83,6%). Clasificarea histologică a tumorii a fost adenocarcinom în cazul a 97,4% dintre pacienți, iar 88,8% din pacienți au avut boală metastazică. Pacienților li s-au administrat terapii sistemice anterioare cu o valoare mediană de 2 (interval: între 1 și 7); 43,1% au primit 1 linie, 34,5% au primit 2 linii, 10,3% au primit 3 linii, iar 12,1% au primit 4 sau mai multe linii; 98,3% au primit anterior atât terapie cu săruri de platină, cât și terapie anti-PD-1/PD-L1. Nivelurile de localizare a bolii au inclus plămâni 86,2%, ganglionii limfatici 58,6%, oasele 43,1%, creierul 29,3%, ficatul 20,7%, glandele suprarenale 19,8% și alte niveluri 30,2%.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea în cazul pacienților cu NSCLC cu mutație KRAS G12C avansat, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie cu săruri de platină și un inhibitor al punctelor de control imunitar în cadrul studiului KRYSTAL-1

Criteriu final de evaluare	Adagrasib (n = 116)
Rata răspunsului obiectiv (Î 95%)^{a,b}	41,4 (32,3, 50,9)
Rata răspunsului complet, %	0,9
Rata răspunsului parțial, %	40,5
Durata răspunsului^{a,b}	
Numărul de pacienți cu răspuns obiectiv	48
Valoarea mediană (Î 95%) în luni	8,5 (6,2, 13,8)
Proporția de răspunsuri ≥ 6 luni, % ^c	58,3

Î = interval de încredere

^a Evaluat de Comisia centrală independentă de evaluare în regim orb (Blinded Independent Central Review, BICR)

^b Pe baza datelor colectate până la 15 octombrie 2021

^c Proporția de pacienți observată cu o durată a răspunsului care depășește reperul temporal

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu adagrasib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tuturor malignităților solide și hematologice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Autorizare prin aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica adagrasibului a fost descrisă la subiecți sănătoși și la pacienți cu mutație *KRAS* G12C. Valorile ASC și C_{max} ale adagrasibului cresc proporțional cu doza, în cadrul unui interval de doze cuprins între 400 mg și 600 mg. La pacienții cu o schemă terapeutică constând într-o doză zilnică de 600 mg de două ori pe zi, starea de echilibru a adagrasibului a fost atinsă în termen de 8 zile de la administrarea dozei, și s-a observat o acumulare a adagrasibului de aproximativ 6 ori față de doză unică.

Absorbție

Nu se cunoaște biodisponibilitatea orală absolută a adagrasibului. Valoarea mediană T_{max} a adagrasibului este de aproximativ 6 ore.

Efectul alimentelor

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica adagrasibului în urma administrării unei mese bogate în grăsimi și în calorii.

Distribuție

Media geometrică (% CV) a volumului aparent de distribuție (V_z/F) al adagrasibului la subiecții sănătoși este de 942 l (57%). Legarea adagrasibului de proteinele plasmatică la om este de aproximativ 99%.

Eliminare

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) prin eliminare în faza terminală și clearance-ul aparent după administrarea pe cale orală (CL/F) estimate în starea de echilibru la pacienți sunt de aproximativ 29 ore și, respectiv, 25,8 l/h.

Metabolizare

Adagrasibul este metabolizat în principal de CYP3A4 și își inhibă propriul metabolism prin CYP3A4.

Excreție

În urma unei doze unice de adagrasib marcată radioactiv, administrată pe cale orală, aproximativ 75% din doză a fost regăsită în materii fecale și 4,5% regăsită în urină.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește farmacocinetica adagrasibului în funcție de vârstă (19-89 ani), sex, rasă (caucaziană, neagră și asiatică), greutate corporală (36-139 kg), status de performanță ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group (Grupul Estic de Cooperare în Oncologie)] (0, 1) sau de încărcătura tumorală. Nu se anticipează diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește farmacocinetica adagrasibului la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (Cl_{cr} între 15 și < 90 ml/minut determinat cu ecuația Cockcroft-Gault) sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (clasa A-C Child-Pugh).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

În studiile non-clinice cu adagrasib privind siguranța după doze repetate, a survenit moartea prematură la șobolan la doza de ≥ 300 mg/kg/zi (echivalentul dozei de 2 900 mg/zi la om). La animalele care au supraviețuit, constatarea principală, la șobolan și la câine, a fost fosfolipidoza reversibilă la nivelul

mai multor organe. La șobolan, țesuturile țintă au inclus plămâni, traheea, inima, mușchii scheletici, măduva spinării, splina, pancreasul și organele genitale feminine. La câine, țesuturile țintă au inclus măduva spinării, plămâni, inima și splina. Extinderea vacuolizării și prezența macrofagelor spumoase au fost mai evidente la șobolan comparativ cu câinele, iar aceste reacții au apărut la expuneri sistemice (bazate pe valorile ASC) inferioare celor la om, în cazul administrării unei doze de adagrasib 600 mg de două ori pe zi, la ambele specii. Nivelul de doză la care nu s-au observat efecte adverse în studiul efectuat la șobolan și câine, cu durata de 13 săptămâni, a fost de 150 mg/kg/zi (echivalentul dozei de 1 450 mg/zi la om) și, respectiv, de 15 mg/kg (echivalentul dozei de 600 mg/zi la om).

Genotoxicitate / carcinogenitate

Adagrasibul nu s-a dovedit mutagen sau genotoxic într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu adagrasib.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii dedicate privind fertilitatea în cazul administrării adagrasibului la animale. În cadrul studiilor de toxicitate generală efectuate la șobolan și la câine, au existat dovezi de vacuolizare la nivelul organelor genitale feminine indicând fosfolipidoza, care a fost reversibilă după întreruperea administrării dozei și nu a fost considerată adversă.

Administrarea adagrasibului la femelele gestante de șobolan în doze de până la 270 mg/kg și zi (echivalentul dozei de 2 600 mg/zi la om) în decursul perioadei de organogeneză a dus la toxicitate maternă; totuși, la doza de 90 mg/kg și zi (echivalentul dozei de 870 mg/zi la om) nu au existat efecte adverse asupra dezvoltării materne sau fetale. La iepure, la doze de 30 mg/kg și zi (echivalentul dozei de 580 mg/zi la om) nu au existat efecte adverse asupra mamei și fătului. Dozele mai mari administrate la iepure au dus la toxicitate maternă și mortalitate embrio-fetală. Atât în studiul efectuat la șobolan cât și în cel la iepure, nivelurile de expunere asociate cu nivelurile de doză la care nu s-au observat efecte adverse au fost mai mici (mai puțin decât o dată) comparativ cu cele obținute la om la doza clinică de 600 mg de două ori pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E 460)

Manitol (E 421)

Crospovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

Stearat de magneziu (vegetal)

Film de acoperire

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Polidextroză (E 1200)

Talc (E 553b)

Maltodextrină

Trigliceride cu lanț mediu (vegetale)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține un flacon opac de culoare albă, de PEÎD, cu sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă, și cu sigiliu din folie de aluminiu aplicat prin inducție termică. Fiecare flacon din PEÎD conține două recipiente cu gel de siliciu desicant, a câte 1 g.

Mărimile de ambalaj: flacoane cu 120 sau 180 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mirati Therapeutics B.V.

Locatellikade 1

1076 AZ Amsterdam

Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1744/001

EU/1/23/1744/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
În vederea confirmării ulterioare a eficacității și siguranței adagrasibului în tratamentul pacienților cu NSCLC cu mutație <i>KRAS</i> G12C, DAPP trebuie să depună raportul de studiu clinic referitor la studiul clinic de fază 3 KRYSTAL-12, care compară adagrasibul cu docetaxel pentru tratamentul pacienților cu NSCLC cu mutație <i>KRAS</i> G12C, cărora li s-a administrat tratament anterior. Raportul de studiu clinic se va depune până la:	T3/2024

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA ȘI ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KRAZATI 200 mg comprimate filmate
adagrasib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține adagrasib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mirati Therapeutics B.V.
Locatellikade 1
1076 AZ Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1744/001 120 comprimate filmate
EU/1/23/1744/002 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

KRAZATI 200 mg [Numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai pe ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN[Numai pe ambalajul secundar]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

KRAZATI 200 mg comprimate filmate adagrasib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este KRAZATI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați KRAZATI
3. Cum să luați KRAZATI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KRAZATI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KRAZATI și pentru ce se utilizează

KRAZATI conține substanța activă adagrasib și face parte dintr-un grup de medicamente numite agenți antineoplazici, medicamente împotriva cancerului.

KRAZATI se utilizează pentru tratarea adulților cu un tip de cancer la plămân numit cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) atunci când este în stadiu avansat sau s-a răspândit în alte părți ale corpului.

KRAZATI se utilizează atunci când tratamentele anterioare nu au fost eficiente în oprirea creșterii cancerului și când celulele canceroase prezintă mutații (modificări) care le permit să producă o formă anormală a unei proteine numite KRAS G12C. Medicul dumneavoastră va efectua în prealabil o testare pentru a depista această modificare în celulele dumneavoastră canceroase și a se asigura că KRAZATI este potrivit pentru dumneavoastră.

Cum acționează KRAZATI?

Proteina anormală KRAS G12C face ca celulele canceroase să se înmulțească, scăpând de sub control. Substanța activă din KRAZATI, adagrasib, se atașează de această proteină anormală și o împiedică să funcționeze, ceea ce poate încetini sau opri creșterea cancerului.

Dacă aveți întrebări despre cum acționează acest medicament sau despre motivul pentru care vi s-a prescris acest medicament, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați KRAZATI

Nu luați KRAZATI

- dacă sunteți alergic la adagrasib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă luați oricare dintre medicamentele următoare, deoarece acestea pot cauza reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol:
 - alfuzosină (utilizată la tratarea hiperplaziei benigne de prostată)
 - amiodaronă (utilizată la tratarea problemelor inimii)
 - cisapridă (utilizată la tratarea simptomelor arsurilor la stomac în timpul nopții și ale altor tulburări gastro-intestinale)
 - pimozid, quetiapină (medicamente antipsihotice)
 - chinidină (utilizată la tratarea malariei și a problemelor inimii)
 - ergotamină, dihidroergotamină (utilizate la tratarea migrenelor)
 - lovastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea nivelului de colesterol)
 - sildenafil (pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare)
 - triazolam (utilizat pentru tratarea insomniei)
 - sirolimus, tacrolimus (utilizate pentru a preveni respingerea organelor transplantate)
 - ticagrelor (utilizat pentru a preveni atacul de cord și accidentul vascular cerebral)

Atenționări și precauții

Înainte să luați KRAZATI, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

KRAZATI vă poate afecta ficatul. Este posibil ca medicul dumneavoastră să efectueze niște analize înainte să începeți să luați KRAZATI, o dată pe lună în primele 3 luni de tratament și după cum consideră necesar medicul dumneavoastră. În funcție de rezultatele acestor teste, este posibil ca administrarea dozei dumneavoastră de KRAZATI să fie redusă, întreruptă sau oprită.

Discutați cu medicul dumneavoastră **înainte** să luați KRAZATI dacă:

- aveți probleme cu inima sau cu circulația,
- aveți sau ați avut o activitate electrică anormală a inimii, care afectează ritmul inimii, sau
- luați orice medicament pentru inimă care prezintă riscul de probleme cu ritmul inimii, vezi „**KRAZATI împreună cu alte medicamente**”

Medicul dumneavoastră va decide dacă acest medicament este adecvat pentru dumneavoastră și vă poate monitoriza inima cu ajutorul unei electrocardiograme (ECG, un test care măsoară activitatea electrică a inimii) și ajustează doza de KRAZATI administrată în consecință.

Discutați cu medicul dumneavoastră **în timpul** tratamentului dacă:

- dezvoltăți probleme cum sunt diaree, senzație de rău (greață) și vărsături. Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă sau să vă întrerupă doza, sau să înceteze tratamentul cu KRAZATI.
- vă simțiți amețit sau dezvoltăți vreo problemă la inimă, cum sunt bătăile rapide sau neregulate ale inimii.

Copii și adolescenți

KRAZATI nu a fost studiat la copii și adolescenți. Nu se recomandă tratamentul cu KRAZATI la persoane cu vârsta sub 18 ani.

KRAZATI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ suplimente pe bază de plante și medicamente fără eliberare de

prescripție medicală. Acest lucru este necesar deoarece KRAZATI poate afecta felul în care acționează anumite medicamente, iar anumite medicamente pot afecta felul în care acționează KRAZATI.

Vezi „**Nu luați KRAZATI**” dacă luați orice medicament care ar putea interacționa cu KRAZATI.

Unele medicamente și suplimente pe bază de plante pot reduce eficacitatea KRAZATI prin scăderea cantității de KRAZATI în sânge. Printre aceste medicamente se numără:

- Rifampicină (utilizată la tratarea tuberculozei și a altor infecții)
- Carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (utilizate în tratamentul epilepsiei)
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*; disponibilă fie sub formă de medicament, fie ca supliment din plante și utilizată în tratamentul depresiei)

Anumite medicamente pot spori riscul de apariție a reacțiilor adverse ale KRAZATI prin creșterea concentrațiilor de KRAZATI în sânge. Printre aceste medicamente se numără:

- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol sau voriconazol (utilizate la tratarea infecțiilor fungice)
- Claritromicină, telitromicină sau troleandomicină (utilizate la tratarea infecțiilor bacteriene)
- Ritonavir (utilizat împreună cu alte medicații la tratarea infecției cu HIV)

KRAZATI poate spori reacțiile adverse ale unor medicamente prin creșterea cantității acestor medicamente în sânge. Printre aceste medicamente se numără, de exemplu:

- Warfarina (utilizată la tratarea cheagurilor de sânge). Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze timpul de coagulare a sângelui (timpul de protrombină sau testul INR).

Unele medicamente pot cauza o schimbare în conducerea electrică din inimă, în special atunci când sunt luate împreună cu KRAZATI. Printre exemple se numără:

- unele medicamente pentru tulburările de ritm al inimii (de exemplu, amiodaronă, disopiramidă, dofetilidă, dronedaronă, flecainidă, hidrochinidină, ibutilidă, nifekalant, procainamidă, chinidină, sotalol)
- unele medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene sau fungice (de exemplu, azitromicină, ciprofloxacina, claritromicină, eritromicină, levofloxacina, moxifloxacina, roxitromicină, fluconazol) sau a malariei (de exemplu, clorochină, halofantrină, hidroxiclorochină)
- unele medicamente utilizate la tratarea tulburărilor gastro-intestinale (de exemplu, clorpromazină, domperidon, droperidol, și ondansetron pentru greață; loperamidă pentru diaree)
- unele medicamente utilizate la tratarea schizofreniei și a tulburărilor de dispoziție (de exemplu, clorprotixen, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpiridă)
- altele (de exemplu, anagrelidă și cilostazol pentru prevenirea cheagurilor de sânge; bepridil pentru tensiune arterială crescută; donepezil pentru boala Alzheimer; metadonă pentru durere și dependența de opioide; pimozid pentru ticuri asociate cu sindromul Tourette; terfenadină pentru rinita alergică; terodilină for incontinența urinară)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați acestea sau oricare alte medicamente.

KRAZATI împreună cu alimente și băuturi

Dacă beți anumite mărci de suc de grepfrut și în cantități mari în timp ce începeți să luați KRAZATI, este posibil să aveți un risc sporit de a avea reacții adverse prin creșterea concentrațiilor de KRAZATI în sânge.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați KRAZATI dacă sunteți gravidă, sau bănuieți că sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Nu se cunosc efectele KRAZATI la femeile gravide.

Contracepția

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să folosească o metodă de contracepție eficace, pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu KRAZATI și timp de cel puțin 5 zile după ultima doză administrată. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda de contracepție cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Nu vă alăptați sugarul în timp ce vi se administrează tratament cu KRAZATI. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece la copil prin laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

KRAZATI are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit, aveți o senzație de învârtire sau oboseală nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu participați la activități în care această stare poate să vă pună în pericol pe dumneavoastră sau pe alte persoane.

3. Cum să luați KRAZATI

Acest medicament vă va fi prescris de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor împotriva cancerului. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza pe care trebuie să o luați

Doza recomandată este de **trei comprimate de 200 mg (în total 600 mg), luate de două ori pe zi.**

Nu vă schimbați doza decât dacă medicul sau farmacistul vă spune acest lucru.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza sau să oprească tratamentul cu medicamentul, în funcție de cât de bine îl tolerați.

Cum se ia

Luați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi.

Puteți lua medicamentul cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatele întregi, cu apă.

Dacă nu reușiți să înghițiți comprimatele întregi:

- Puneți doza dumneavoastră de KRAZATI într-un pahar umplut pe jumătate (nu mai puțin de 120 ml) cu apă de băut plată, la temperatura camerei, fără să zdrobiți comprimatele. Nu utilizați niciun alt lichid, inclusiv băuturi acide (de exemplu sucuri de fructe).
- Amestecați ușor, până când amestecul se prezintă alb, cu bucățele de comprimate. Nu mestecați bucățelele cu dinții.
- Beți amestecul imediat.
- Clătiți paharul cu încă o jumătate de pahar de apă și beți imediat, pentru a fi sigur că ați luat întreaga doză de KRAZATI.

Dacă luați mai mult KRAZATI decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați luat mai multe comprimate decât vi s-a recomandat.

Dacă aveți vărsături după ce ați luat KRAZATI

Dacă aveți vărsături după ce ați luat o doză, nu luați o doză suplimentară. Luați-vă doza următoare la următoarea oră programată.

Dacă uitați să luați KRAZATI

Dacă ați omis o doză, luați-o cât mai curând posibil. Dacă ați omis doza de mai mult de 4 ore, săriți doza respectivă și luați-vă doza obișnuită la următoarea oră programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați KRAZATI

Nu încetați să luați acest medicament. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, pentru perioada indicată de medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) și reacțiile adverse posibile grave ale KRAZATI sunt:

- prelungirea intervalului QT, o anomalie în conducerea electrică din inimă care poate duce la un ritm al inimii care poate pune viața în pericol

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltăți:

- durere în piept
- respirație îngreunată
- bătăi rapide sau puternice ale inimii.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze inima cu ajutorul unei ECG (electrocardiogramă) și să decidă fie să reducă doza de KRAZATI, fie să vă oprească tratamentul (vezi pct. 2).

- valorile crescute ale anumitor enzime hepatice (ALAT, ASAT) și ale bilirubinei (o substanță din ficat care poate cauza îngălbenirea pielii și a ochilor) sunt semne de probleme la ficat. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge pentru a controla funcționarea ficatului dumneavoastră, și poate decide să vă reducă sau să întrerupă administrarea dozei, sau să oprească tratamentul cu KRAZATI (vezi pct. 2).

Alte reacții adverse posibile ale KRAZATI pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- număr scăzut de globule roșii (anemie), ceea ce poate cauza oboseală și paloare
- număr scăzut de limfocite, un tip de globule albe (limfocitopenie)
- niveluri scăzute de sodiu în sânge, ceea ce poate cauza dureri de cap, oboseală, crize convulsive și comă
- pierderea poftei de mâncare
- senzație de amețelă, de învârtire
- un semn de agravare a problemelor la rinichi (valori crescute ale creatininei)

- senzație de rău (greață)
- diaree
- vărsături
- rezultate anormale la analizele de sânge, care indică valori crescute ale lipazei și/sau amilazei în fluxul sangvin
- oboseală, slăbiciune
- umflare, în special a gleznelor și labelor picioarelor, din cauza retenției de lichide

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamație la plămâni care cauzează respirație îngreunată și tuse (pneumonită)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KRAZATI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KRAZATI

- Substanța activă este adagrasib. Fiecare comprimat filmat conține adagrasib 200 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului
 Celuloză microcristalină (E 460), manitol (E 421), crospovidonă, dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551), stearat de magneziu (vegetal).
Film de acoperire
 Hipromeloză, dioxid de titan (E 171), polidextroză (E 1200), talc (E 553b), maltodextrină, trigliceride cu lanț mediu (vegetale).

Cum arată KRAZATI și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate KRAZATI sunt albe până la aproape albe, de formă ovală, cu litera „M” stilizată pe o față și numărul „200” marcat pe cealaltă față.

Medicamentul este furnizat în flacoane opace, albe, de plastic, cu un capac alb, securizat pentru copii, și un sigiliu aplicat prin inducție termică. Fiecare flacon conține câte două pliculețe cu gel de siliciu desicant, care trebuie păstrate în flacon pentru a ajuta la protejarea comprimatelor împotriva umezelii. Pliculețele nu trebuie înghițite.

Mărimile de ambalaj sunt flacoane cu 120 sau 180 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Mirati Therapeutics B.V.
Locatellikade 1
1076 AZ Amsterdam
Olanda

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.