

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

KRAZATI 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg adagrasibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela, oválna, filmom obalená tableta veľkosti približne 8 x 16 mm, so štylizovaným písmenom „M“ na jednej strane a označením „200“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

KRAZATI je ako monoterapia indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) s mutáciou *KRAS* G12C a progresiou ochorenia aspoň po jednej predchádzajúcej systémovej terapii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom KRAZATI má začať lekár so skúsenosťami s používaním liekov proti rakovine.

Prítomnosť mutácie *KRAS* G12C sa musí pred začatím liečby liekom KRAZATI potvrdiť použitím validovaného testu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku KRAZATI je 600 mg (tri 200 mg tablety) dvakrát denne.

Trvanie liečby

V liečbe liekom KRAZATI sa odporúča pokračovať až do progresie ochorenia alebo výskytu neakceptovateľnej toxicity.

Oneskorené alebo vynechané dávky

Pacientov treba poučiť, že ak uplynulo menej ako 4 hodiny od plánovaného času užitia dávky, pacient má užiť dávku ako zvyčajne. Ak po vynechaní dávky uplynulo viac ako 4 hodiny, dávka sa má vynechať a v užívaní lieku sa má pokračovať ďalšou plánovanou dávkou. Pacientov treba poučiť, že ak sa po užití lieku vyskytne vracanie, nemajú užívať dodatočnú dávku. Ďalšia dávka sa má užiť podľa predpisu.

Úprava dávky počas liečby

Odporúčané úrovne zníženia dávky na zvládnutie nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úrovne zníženia dávky kvôli nežiaducim reakciám

Úroveň zníženia dávky	Znížené dávkovanie
Prvé zníženie dávky	Dve 200 mg tablety (400 mg) dvakrát denne
Druhé zníženie dávky	Tri 200 mg tablety (600 mg) jedenkrát denne

Odporúčané úpravy dávky kvôli nežiaducim reakciám sú uvedené v tabuľke 2. Pri ťažkých (napr. 3. stupeň) alebo netolerovateľných nežiaducich reakciách sa vyžaduje prerušenie liečby liekom KRAZATI, až kým sa nepozoruje dostatočné zlepšenie pred opätovným začatím podávania.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky kvôli nežiaducim reakciám

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ^a	Úprava liečby
Nevoľnosť alebo vracanie napriek podpornej liečbe (vrátane antiemetickú liečby)	3. alebo 4. stupeň	Liečba liekom KRAZATI sa má prerušiť až do zotavenia na ≤ 1 . stupeň alebo vrátenia hodnôt na východiskovú hodnotu Podávanie lieku KRAZATI sa má znovu začať ďalšou nižšou úrovňou dávky
Hnačka napriek vhodnej podpornej liečbe (vrátane antidiaretickej liečby)	3. alebo 4. stupeň	Liečba liekom KRAZATI sa má prerušiť až do zotavenia na ≤ 1 . stupeň alebo vrátenia hodnôt na východiskovú hodnotu Podávanie lieku KRAZATI sa má znovu začať ďalšou nižšou úrovňou dávky
Hepatotoxicita	2. stupeň zvýšenia hladín AST alebo ALT (3 až 5-násobok ULN)	Znížte dávku lieku KRAZATI na ďalšiu nižšiu úroveň
	3. alebo 4. stupeň zvýšenia hladín AST alebo ALT (> 5-násobok ULN)	Liečba liekom KRAZATI sa má prerušiť až do zotavenia na ≤ 1 . stupeň alebo vrátenia hodnôt na východiskovú hodnotu Podávanie lieku KRAZATI sa má znovu začať ďalšou nižšou úrovňou dávky
	Hladiny AST alebo ALT > 3 $\times$ ULN s celkovým bilirubínom > 2 $\times$ ULN bez iných možných príčin	Natrvalo ukončíte liečbu liekom KRAZATI
Predĺženie intervalu QTc	3. stupeň (QTc ≥ 501 ms alebo > 60 ms zmena od východiskovej hodnoty)	Liečba liekom KRAZATI sa má prerušiť až do zotavenia na ≤ 1 . stupeň alebo vrátenia hodnôt na východiskovú hodnotu Liečba liekom KRAZATI sa má znovu začať ďalšou nižšou úrovňou dávky
	4. stupeň (ventrikulárna arytmia)	Natrvalo ukončíte liečbu liekom KRAZATI

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ^a	Úprava liečby
Iné nežiaduce reakcie	3. alebo 4. stupeň	Liečba liekom KRAZATI sa má prerušiť až do zotavenia na $\leq$ 1. stupeň alebo vrátenia hodnôt na východiskovú hodnotu Liečba liekom KRAZATI sa má znovu začať ďalšou nižšou úrovňou dávky

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*)

^a Klasifikácia definovaná podľa kritérií všeobecnej terminológie pre nežiaduce udalosti národného inštitútu pre rakovinu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzia 5.0

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Medzi staršími pacientmi a pacientmi mladšími ako 65 rokov sa nepozoroval žiadny klinicky významný rozdiel. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti. Neodporúča sa žiadna úprava dávky (pozri Osobitné skupiny pacientov časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childove-Pughove triedy A až C) sa neočakávajú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach adagrasibu. U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť adagrasibu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Liek KRAZATI je určený na perorálne použitie. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla a majú sa prehltnúť celé s vodou. Podávanie s jedlom môže zlepšiť znášanlivosť.

Podávanie pacientom, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním pevných látok

Pacienti môžu nechať dispergovať tablety v 120 ml nesýtenej vody izbovej teploty bez toho, aby ich rozdrvili. Nesmú sa používať iné tekutiny. Pacienti majú vodu premiešať, až kým sa tablety nedispergujú a ihneď vypiť. Zmes môže vyzeráť biela s malými kúskami tabliet, ktoré sa nemajú rozžúť. Nádobu treba dodatočne vypláchnuť 120 ml vody, ktorá sa má ihneď užiť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné používanie substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

S adagrasibom sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne (GI) nežiaduce reakcie vrátane hnačky, nevoľnosti a vracania (pozri časť 4.8).

Pacientov treba sledovať a podľa indikácie liečiť podpornou liečbou vrátane antidiaretík, antiemetík alebo náhradou tekutín. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má dávka lieku KRAZATI buď znížiť, liečba sa má dočasne prerušiť až kým sa hodnoty nevrátia na ≤ 1 . stupeň alebo na východiskovú hodnotu a potom sa má liečba znovu začať zníženou dávkou (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientov liečených adagrasibom sa vyskytli zvýšené hladiny transamináz (pozri časť 4.8).

Pečeňové laboratórne testy vrátane hladín AST, ALT, alkalického fosfatázy a bilirubínu v krvi sa majú sledovať pred začatím liečby a každý mesiac počas 3 mesiacov po začatí liečby liekom KRAZATI a podľa klinickej indikácie, s častejším testovaním u pacientov, u ktorých sa vyvinú zvýšené hladiny transaminázy a/alebo alkalického fosfatázy. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má dávka adagrasibu buď znížiť, liečba sa má dočasne prerušiť až kým sa hodnoty nevrátia na ≤ 1 . stupeň alebo na východiskovú hodnotu a potom sa má liečba znovu začať zníženou dávkou alebo natrvalo prerušiť. Špecifické usmernenia týkajúce sa manažmentu dávky lieku KRAZATI u pacientov so zvýšenými hladinami transamináz sú uvedené v časti 4.2.

Predĺženie intervalu QT

U pacientov liečených adagrasibom sa môže vyskytnúť predĺženie intervalu QTc (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov sa pred začatím liečby a opakovane počas liečby odporúča vykonať východiskový elektrokardiogram (EKG).

Ak je to možné, používaniu lieku KRAZATI sa treba vyhnúť u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT, u pacientov so súbežným predĺžením intervalu QTc a u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla arytmia *torsades de pointes*. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, abnormalitami elektrolytov alebo u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc sa má zväziť pravidelné sledovanie elektrokardiogramu a elektrolytov. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie a po úprave akýchkoľvek možných porúch elektrolytov sa môže pokračovať v liečbe liekom KRAZATI zníženou dávkou alebo sa môže liečba dočasne prerušiť a po vrátení hodnôt na ≤ 1 . stupeň alebo na východiskovú hodnotu znovu začať zníženou dávkou. U pacientov, u ktorých sa vyvinie predĺženie intervalu QTc s prejavmi a príznakmi život ohrozujúcej arytmie, sa má liečba liekom KRAZATI natrvalo ukončiť (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8). Treba sa vyhnúť používaniu liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc (pozri časť 4.5).

Substráty CYP3A

Adagrasib je silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie liekov, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP3A a pre ktoré sú zvýšené plazmatické koncentrácie spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami, je kontraindikované (napr. alfuzosín, amiodarón, cisaprid, pimoqid, chinidín, ergotamín, dihydroergotamín, kvetiapín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, tikagrelor a takrolimus).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liekom KRAZATI boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxického epidermálneho nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak existuje podozrenie na SCAR, liečba liekom KRAZATI sa má prerušiť a pacient má byť odoslaný na špecializované oddelenie na posúdenie a liečbu. Ak sa potvrdí, že SJS, TEN alebo DRESS súvisia s adagrasibom, liek KRAZATI sa má natrvalo vysadiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie preukázali, že adagrasib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a je reverzibilným inhibítorom CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4, ako aj časovo závislým inhibítorom CYP3A4. *In vitro* je adagrasib substrátom BCRP a inhibuje P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 a OCT1.

Účinky iných liekov na adagrasib

Silné induktory CYP3A

Súbežné podávanie viacerých dávok rifampicínu 600 mg jedenkrát denne (silný induktor CYP3A4) s jednorazovou dávkou 600 mg adagrasibu znížilo u zdravých jedincov hodnotu C_{max} adagrasibu o 88 % a hodnotu AUC adagrasibu o 95 %. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných induktorov CYP3A.

Silné inhibítory CYP3A

Po súbežnom podaní jednorazovej dávky 200 mg (0,33-násobok schválenej odporúčanej dávky) s itakonazolom (silný inhibítor CYP3A) sa hodnota C_{max} adagrasibu zvýšila 2,4-násobne a hodnota AUC adagrasibu sa zvýšila 4-násobne. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A.

Účinky adagrasibu na iné lieky

Substráty enzýmov cytochrómu P450 (CYP)

Substráty CYP3A4: Súbežné perorálne podávanie midazolamu (citlivého substrátu CYP3A4) s viacerými dávkami adagrasibu (400 mg dvakrát denne) zvýšilo u zdravých jedincov hodnotu AUC midazolamu približne 21-násobne. Pri podávaní viacerých dávok adagrasibu 600 mg dvakrát denne pacientom sa predpokladá 31-násobné zvýšenie hodnoty AUC perorálne podávaného midazolamu. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu adagrasibu s citlivými substrátmi CYP3A, ak to nie je inak odporúčané v súhrne charakteristických vlastností lieku týchto substrátov.

Substráty CYP2C9: *In vitro* adagrasib inhibuje CYP2C9. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu adagrasibu s citlivými substrátmi CYP2C9, pri ktorých môžu minimálne zmeny koncentrácie viesť k závažným nežiaducim reakciám, ak to nie je inak odporúčané v súhrne charakteristických vlastností lieku týchto substrátov.

Substráty CYP2D6: Súbežné podávanie dextrometorfánu (citlivého substrátu CYP2D6) s viacerými dávkami adagrasibu (400 mg dvakrát denne) zvýšilo u zdravých jedincov hodnotu AUC dextrometorfánu 1,8-násobne. Pri podávaní adagrasibu 600 mg dvakrát denne pacientom sa predpokladá 2,4-násobné zvýšenie hodnoty AUC dextrometorfánu. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu adagrasibu s citlivými substrátmi CYP2D6, pri ktorých môžu minimálne zmeny koncentrácie viesť k závažným nežiaducim reakciám, ak to nie je inak odporúčané v súhrne charakteristických vlastností lieku týchto substrátov.

Systémy transportérov

Substráty P-glykoproteínu (P-gp)

Podanie jednorazovej dávky adagrasibu 600 mg zvýšilo u zdravých jedincov hodnoty digoxínu (substrátu P-gp) C_{max} 1,1-násobne a AUC 1,4-násobne. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu adagrasibu so substrátmi P-gp, pri ktorých môžu minimálne zmeny koncentrácie viesť k závažným

nežiaducim reakciám, ak to nie je inak odporúčané v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tieto substráty.

Substráty proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) alebo polypeptidov transportujúcich organické anióny 1B1 (Organic Anion-Transporting Polypeptides 1B1, OATP1B1)

Pri súbežnom podávaní s adagrasibom sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach rosuvastatínu (substrát BCRP/OATP1B1).

Lieky predlžujúce interval QTc

Účinok súbežného podávania liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc, nie je známy. Treba sa vyhnúť používaniu liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu takýchto liekov, má sa vykonávať pravidelné sledovanie EKG (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Adagrasib sa neodporúča používať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Pacientky vo fertilnom veku, ktoré dostávajú adagrasib, musia používať účinnú antikoncepčnú metódu počas liečby a najmenej 5 dní po poslednej dávke adagrasibu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití adagrasibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Adagrasib sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti adagrasibu alebo jeho metabolitov v ľudskom mlieku, účinkoch adagrasibu na dojčené dieťa ani o účinkoch na tvorbu mlieka. Riziko u dojčených novorodencov/dojciat nemôže byť vylúčené. Adagrasib nemá byť užívaný počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o možných účinkoch adagrasibu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Adagrasib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní adagrasibu sa môže vyskytnúť závrat (vrátane vertiga a únavy) (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení, že sa u nich môže vyskytnúť závrat a v takom prípade nemajú viesť vozidlá, obsluhovať stroje ani sa zúčastňovať iných aktivít, pri ktorých by mohli vystaviť riziku seba alebo ine osoby.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú hnačka (71,5 %), nevoľnosť (68,1 %), vracanie (57,7 %), únava (57,3 %), anémia (33,5 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (31,5 %), znížená chuť do jedla (30,0 %), periférny edém (30,0 %), zvýšená hladina AST (28,5 %), zvýšená hladina ALT (27,7 %), závrat (21,5 %), hyponatriémia (21,2 %) a zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi (20,0 %).

Najčastejšie ťažké nežiaduce reakcie (NCI CTCAE ≥ 3 . stupeň) sú anémia (11,2 %), únava (8,8 %), hyponatriémia (6,2 %), zvýšená hladina lipázy (5,8 %), znížený počet lymfocytov (5,0 %), predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme (5,0 %), zvýšená hladina ALT (5,0 %) a zvýšená hladina AST (5,0 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie sú zvýšená hladina kreatinínu v krvi (2,7 %), hyponatriémia (2,7 %) a nevoľnosť (2,3 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby sú pneumonitída (< 1 %), nevoľnosť (< 1 %), únava (< 1 %), zvýšená hladina ALT (< 1 %) a zvýšená hladina AST (< 1 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby sú nevoľnosť (20,4 %), únava (14,6 %), hnačka (14,2 %), vracanie (13,5 %), zvýšená hladina ALT (11,2 %), zvýšená hladina AST (9,2 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (6,2%), predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme (5,8 %) a anémia (5,0 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách sú uvedené podľa triedy orgánových systémov, preferovaných výrazov a frekvencie.

Odhady frekvencie nežiaducich reakcií sú odvodené od 260 pacientov vystavených adagrasibu 600 mg dvakrát denne počas mediánu obdobia 7,3 mesiaca v združených klinických štúdiách zahŕňajúcich pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC (n = 188), kolorektálnym karcinómom (n = 46) a inými solídnyimi nádormi (n = 26) pozitívnymi na mutáciu *KRAS* G12C. Informácie o charakteristikách účastníkov hlavnej klinickej štúdie pozri časť 5.1.

Frekvencie nežiaducich reakcií z klinických štúdií sú uvedené ako frekvencie nežiaducich udalostí zo všetkých príčin. Podiel udalostí zahŕňal odhad frekvencie nežiaducej reakcie spôsobenej inými príčinami ako napríklad liečené ochorenie, súbežne používané lieky alebo iné nesúvisiace príčiny.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených adagrasibom

	Všetci jedinci liečení adagrasibom 600 mg dvakrát denne v klinických štúdiách N = 260		
Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie	Všetky stupne %	≥ 3. stupeň %
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	veľmi časté	33,5	11,2
Znížený počet lymfocytov ¹	veľmi časté	10,8	5,0
Poruchy metabolizmu a výživy			
Hyponatriémia	veľmi časté	21,2	6,2
Znížená chuť do jedla	veľmi časté	30,0	2,3
Poruchy nervového systému			
Závrat ²	veľmi časté	21,5	1,5
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme	veľmi časté	17,3	5,0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Pneumonitída	časté	5,4	1,9
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka	veľmi časté	71,5	4,6
Nevoľnosť	veľmi časté	68,1	4,2
Vracanie	veľmi časté	57,7	1,9
Zvýšená hladina lipázy	veľmi časté	13,1	5,8
Zvýšená hladina amylázy	veľmi časté	11,9	< 1
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Hepatotoxicita ³	veľmi časté	39,2	7,7
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	veľmi časté	31,5	< 1
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Únava ⁴	veľmi časté	57,3	8,8
Periférny edém	veľmi časté	30,0	< 1

¹ Zahŕňa znížený počet lymfocytov a lymfocytopéniu

² Zahŕňa závrat a vertigo

³ Zahŕňa zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi, zvýšenú hladinu gama-glutamyltransferázy, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, zvýšené hodnoty testu funkcie pečene a zmiešané poškodenia pečene

⁴ Zahŕňa únavu a asténiu

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Gastrointestinálne (GI) nežiaduce reakcie sa vyskytli u 90,0 % pacientov užívajúcich adagrasib a zahŕňajú hnačku (71,5 %, ≥ 3. stupeň 4,6 %), nevoľnosť (68,1 %, ≥ 3. stupeň 4,2 %) a vracanie (57,7 %, ≥ 3. stupeň 1,9 %). Tieto udalosti vedú k možným následkom ako je dehydratácia, hyponatriémia, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a akútne poškodenie obličiek.

Hnačka viedla k prerušeniu liečby alebo zníženiu dávky u 14,2 %, nevoľnosť u 20,4 % a vracanie u 13,5 % pacientov. Ukončenie liečby z dôvodu nevoľnosti bolo 0,4 %. Nehlásili sa žiadne prípady ukončenia liečby z dôvodu hnačky ani vracania.

Hepatotoxicita

Reakcie súvisiace s hepatotoxicitou sa hlásili u 39,2 % (všetky stupne) a 7,7 % (≥ 3 . stupeň) pacientov liečených adagrasibom. Zvýšené hladiny ALT sa vyskytli u 27,7 % pacientov a zvýšené hladiny AST u 28,5 % pacientov. Zvýšené hladiny ALT a AST ≥ 3 . stupňa sa vyskytli každá u 5,0 % pacientov. Poškodenie pečene sa hlásilo u < 1 % pacientov. Medián času do prvého nástupu nežiaducich reakcií bol 22 dní pre zvýšené hladiny ALT a AST, 39,5 dní pre zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi a 25,5 dní pre zvýšenú hladinu alkalickéj fosfatázy v krvi s mediánom trvania 17, 15, 7,5 a 22 dní, v uvedenom poradí.

Zvýšené hladiny ALT viedli k prerušeniu liečby a/alebo zníženiu dávky u 11,2 % pacientov a zvýšené hladiny AST viedli k prerušeniu liečby a/alebo zníženiu dávky u 9,2 %. Ukončenie liečby z dôvodu zvýšených hladín AST alebo ALT bolo pre oba 0,4 %.

Predĺženie intervalu QT

Upravené predĺženie intervalu QT (QTcF) väčšie ako 500 ms sa vyskytlo u 6,6 % z 257 pacientov s hodnoteniami EKG na začiatku a počas štúdie. Predĺženie intervalu QTcF > 60 ms oproti východiskovej hodnote sa vyskytlo u 13,2 % pacientov. Medián času do prvého nástupu predĺženia intervalu QT hláseného ako ťažká nežiaduca udalosť (3. stupeň CTCAE a vyšší) bol 8 dní s mediánom trvania 6 dní.

Predĺženie intervalu QT viedlo k prerušeniu liečby a/alebo zníženiu dávky u 5,8 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4). Nepozorovali sa žiadne prípady predĺženia intervalu QT vedúce k ukončeniu liečby.

Anémia

Anémia akéhokoľvek stupňa sa hlásila u 33,5 % pacientov, pričom 11,2 % pacientov malo udalosti ≥ 3 . stupňa. Medián do prvého nástupu od prvej dávky bol 22 dní, s mediánom trvania 31 dní. Anémia viedla k zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby u 5,0 % pacientov. Nehlásili sa žiadne prípady ukončenia liečby z dôvodu anémie.

Zvýšená hladina kreatinínu v krvi

Zvýšená hladina kreatinínu v krvi akéhokoľvek stupňa sa hlásila u 31,5 % pacientov s < 1 % pacientov s udalosťami ≥ 3 . stupňa. Medián času do prvého nástupu od prvej dávky bol 10,5 dní s mediánom trvania 23,0 dní. Väčšina prípadov boli laboratórne nálezy, ktoré nevyžadovali žiadne opatrenie a zostáva neznáme, či tieto zvýšené hladiny odrážajú zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie. Zvýšené hladiny kreatinínu v krvi boli tiež spôsobené stratami gastrointestinálnych tekutín, ktoré môžu byť spojené aj s dehydratáciou a/alebo hyponatriémiou.

Zvýšená hladina kreatinínu v krvi viedla k zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby u 6,2 % pacientov. Nepozorovali sa žiadne prípady zvýšených hladín kreatinínu v krvi vedúce k trvalému ukončeniu liečby.

Hyponatriémia

Hyponatriémia sa hlásila u 21,2 % (všetky stupne) a 6,2 % (≥ 3 . stupeň) pacientov liečených adagrasibom. Hyponatriémia viedla k zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby u 3,1 % pacientov. Medián času do prvého nástupu od prvej dávky bol 24 dní, s mediánom trvania 15 dní. Nepozorovali sa žiadne prípady hyponatriémie vedúce k trvalému ukončeniu liečby.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Adagrasib sa skúmal u 117 pacientov vo veku ≥ 65 rokov. V porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov sa nepozoroval žiadny klinicky významný rozdiel v profile bezpečnosti okrem únavy (62,4 % oproti 51,7 %), zníženej chuti do jedla (37,6 % oproti 23,8 %) a závratu (27,4 % oproti 15,4 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má liečba prerušiť a podľa vhodnosti sa majú zahájiť všeobecné podporné opatrenia. Nie sú k dispozícii žiadne špecifické antidotum ani liečba pre prípad predávkovania adagrasibom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XX77

Mechanizmus účinku

Adagrasib je selektívny, ireverzibilný inhibítor KRAS (Kirstenov potkaní homológ vírusového sarkómového onkogénu) G12C, ktorý sa kovalentne viaže na mutantný cysteín v KRAS G12C a blokuje mutantný KRAS proteín v jeho inaktívnej, GDP-viazanej konformácii, čo zabraňuje *downstream* signalizácii závislej od KRAS. Adagrasib inhibuje rast a životaschopnosť nádorových buniek v bunkách uchovávajúcich mutácie KRAS G12C a vedie k regresii KRAS G12C-pozitívnych, neklinických nádorových modelov s minimálnou mimocelľovou aktivitou.

Elektrofyziológia srdca

Na základe vzťahu koncentrácie-QTcF bola u pacientov po podávaní adagrasibu 600 mg dvakrát denne priemerná (90 % IS) zmena QTcF oproti východiskovej hodnote (Δ QTcF) 17,93 ms (15,13 - 20,73 ms) pri populačnom geometrickom priemere maximálnej koncentrácie v rovnovážnom stave ($C_{\max,ss}$).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť adagrasibu sa hodnotila v štúdií KRYSTAL-1 (štúdia 849-001), multicentrickej, otvorenej štúdií s jednou skupinou a viacerými rozšírenými kohortami. Pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou KRAS G12C, ktorí predtým dostávali liečbu režimom na základe platiny a inhibítory imunitných kontrolných bodov, boli zaradení do pivotnej kohorty na stanovenie účinnosti, kohorta A. Identifikácia mutácie KRAS G12C bola prospektívne určená v nádorovom tkanive v lokálnych laboratóriách použitím sekvenovania ďalšej generácie (*Next Generation Sequencing*, NGS), polymerázovej reťazovej reakcie (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) alebo Sangerovho sekvenovania. Pacienti s aktívnymi mozgovými metastázami, karcinómovou meningitídou, nedávnymi významnými prípadmi hemoptýzy alebo krvácania v anamnéze alebo predtým liečení inhibítorom KRAS G12C boli z pivotnej kohorty vylúčení. Pacienti dostávali 600 mg adagrasibu perorálne, dvakrát denne ako monoterapiu až do neakceptovateľnej toxicity alebo progresie ochorenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti pre kohortu A bola miera objektívnej odpovede (*Objective Response Rate*, ORR) podľa RECIST v1.1 a trvanie odpovede (*Duration Of Response*, DOR) bolo sekundárnym koncovým ukazovateľom. Oba koncové ukazovatele sa hodnotili pomocou zaslepeného, nezávislého centrálného hodnotenia.

Celkom bolo zahrnutých a liečených adagrasibom 116 pacientov počas mediánu obdobia 5,7 mesiaca a priemerného obdobia 7,0 mesiacov.

Medián veku bol 64,0 rokov (rozsah: 25 až 89 rokov), 56,0 % boli ženy, 83,6 % boli belosi, 7,8 % boli černoši, 4,3 % boli Ázijci a 4,3 % iní. Výkonnostný status podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bol 0 (15,5 %) alebo 1 (83,6 %). Histológia nádoru bola adenokarcinóm u 97,4 % pacientov a 88,8 % pacientov malo metastatické ochorenie. Pacienti dostali v mediáne 2 predchádzajúce systémové liečby (rozsah: 1 až 7), 43,1 % dostalo 1 líniu, 34,5 % dostalo 2 línie, 10,3 % dostalo 3 línie a 12,1 % dostalo 4 alebo viac línií. 98,3 % dostalo predchádzajúcu liečbu platinou ako aj anti-PD-1/PD-L1 liečbu. Miesta ochorenia zahŕňali pľúca 86,2 %, lymfatické uzliny 58,6 %, kosti 43,1 %, mozog 29,3 %, pečeň 20,7 %, nadobličky 19,8 % a iné 30,2 %.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti u pacientov s pokročilým KRAS G12C-mutantným NSCLC predtým liečených platinovou chemoterapiou a inhibítorom imunitných kontrolných bodov v štúdiu KRYSTAL-1

Koncový ukazovateľ	Adagrasib (n = 116)
Miera objektívnej odpovede (95 % IS)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Miera úplnej odpovede, %	0,9
Miera čiastočnej odpovede, %	40,5
Trvanie odpovede^{a,b}	
Počet pacientov s objektívnou odpoveďou	48
Medián v mesiacoch (95 % IS)	8,5 (6,2; 13,8)
Podiel odpovedí trvajúcich ≥ 6 mesiacov, % ^c	58,3

IS = Interval spoľahlivosti

^a Hodnotené zaslepeným, nezávislým centrálnym hodnotením (*Blinded Independent Central Review*, BICR)

^b Na základe ukončenia zberu údajov 15. októbra 2021

^c Pozorovaný podiel pacientov s trvaním odpovede po uplynutí časovej hranice

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s adagrasibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu všetkých solídnych a hematologických malignít (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti adagrasibu boli charakterizované u zdravých jedincov a u pacientov s mutáciou KRAS G12C. Hodnoty AUC a C_{max} adagrasibu sa zvyšujú úmerne s dávkou v rozsahu dávky 400 mg až 600 mg. Pri dávkovanom režime 600 mg dvakrát denne u pacientov sa rovnovážny stav dosiahol do 8 dní podávania lieku a adagrasib sa akumuloval približne 6-násobne, relatívne k jednorazovej dávke.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť adagrasibu nie je známa. Medián hodnoty T_{max} adagrasibu je približne 6 hodín.

Účinok jedla

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach adagrasibu po podaní jedla s vysokým obsahom tuku a vysokým počtom kalórií.

Distribúcia

Geometrický priemer (CV%) zjavného objemu distribúcie adagrasibu (V_z/F) u zdravých jedincov je 942 l (57 %). Väzba adagrasibu na ľudské plazmatické proteíny je približne 99 %.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je odhadovaný konečný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) a zjavný klírens po perorálnom podaní (CL/F) v rovnovážnom stave u pacientov približne 29 hodín a 25,8 l/h, v uvedenom poradí.

Metabolizmus

Adagrasib sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP3A4 a inhibuje svoj vlastný CYP3A4 metabolizmus.

Vylučovanie

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky rádioaktívne označeného adagrasibu sa približne 75 % dávky vylúči v stolici a 4,5 % sa vylúči v moči.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe farmakokinetickej populačnej analýzy sa na základe veku (19 až 89 rokov), pohlavia, rasy (belosi, černosi a Ázijci), telesnej hmotnosti (36 až 139 kg), výkonnostného stavu ECOG (0, 1) ani nádorovej záťaže nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach adagrasibu. Neočakávajú sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach adagrasibu u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 15 až < 90 ml/min odhadovaný pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca) ani u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childove-Pughove triedy A až C).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

V predklinických štúdiách bezpečnosti po opakovanom podávaní adagrasibu sa u potkanov vyskytli predčasné úmrtia pri dávke ≥ 300 mg/kg/deň (ekvivalent ľudskej dávky 2 900 mg/deň). U zvierat, ktoré prežili, bola u potkanov a psov primárnym nálezom reverzibilná fosfolipidóza vo viacerých orgánoch. U potkanov zahŕňali cieľové tkanivá pľúca, priedušnicu, srdce, kostrové svaly, kostnú dreň, slezinu, pankreas a samičie pohlavné orgány. U psov zahŕňali cieľové tkanivá kostnú dreň, pľúca, srdce a slezinu. Rozsah vakuolizácie a prítomnosť penovitých makrofágov boli výraznejšie u potkanov v porovnaní so psami, a tieto účinky sa u oboch druhov vyskytli pri systémových expozíciách (na základe hodnôt AUC) nižších, ako sú expozície u ľudí, ktorým sa podával adagrasib 600 mg dvakrát denne. Úroveň dávky bez pozorovaného účinku v 13-týždňovej štúdii na potkanoch a psoch bola 150 mg/kg/deň (ekvivalent ľudskej dávky 1 450 mg/deň) a 15 mg/kg (ekvivalent ľudskej dávky 600 mg/deň), v uvedenom poradí.

Genotoxicita/karcinogenita

V súbore *in vitro* a *in vivo* analýz nebol adagrasib mutagénny ani genotoxický. S adagrasibom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity.

Reprodukčná toxicita

S adagrasibom sa nevykonali žiadne špeciálne štúdie fertility u zvierat. Vo všeobecnosti sa v toxikologických štúdiách vykonávaných na potkanoch a psoch našli dôkazy vakuolizácie v samičích pohlavných orgánoch, ktoré naznačovali fosfolipidózu, ktorá bola po ukončení podávania zvrtná a nepovažovala sa za škodlivú.

Podávanie adagrasibu gravidným potkanom v dávkach až 270 mg/kg/deň (ekvivalent ľudskej dávky 2 600 mg/deň) počas obdobia organogenézy viedlo k toxicitám pre matku, avšak pri dávke 90 mg/kg/deň (ekvivalent ľudskej dávky 870 mg/deň) sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky na matku ani vývin plodu. U králikov sa pri dávkach 30 mg/kg/deň (ekvivalent ľudskej dávky 580 mg/deň) nevyskytli žiadne nežiaduce účinky na samicu ani plod. Vyššie dávky viedli u králikov k toxicitám pre matku a embryofetálnej úmrtnosti. V štúdiách na potkanoch aj králikoch boli expozície spájané s úrovňami dávky bez nežiaducich účinkov nižšie (menej ako 1-násobok) v porovnaní s expozíciami dosahovanými u ľudí pri klinickej dávke 600 mg dvakrát denne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E 460)

Manitol (E 421)

Krospovidón

Koloidný oxid kremičitý, bezvodný (E 551)

Stearát horečnatý (rastlinný)

Filmový obal

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Polydextróza (E 1200)

Mastenec (E 553b)

Maltodextrín

Triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom (rastlinné)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľa obsahuje jednu bielu, nepriehľadnú HDPE fľašu s bielym, polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a tepelným indukčným tesnením z hliníkovej fólie. Každá HDPE fľaša obsahuje dve 1 g vrecká so silikagélovým vysúšadlom.

Veľkosti balenia: fľaše obsahujúce 120 a 180 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Za účelom ďalšieho potvrdenia účinnosti a bezpečnosti adagrasibu pri liečbe pacientov s <i>KRAS</i> G12C-mutovaným NSCLC má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť správu klinickej štúdie pre klinickú štúdiu fázy 3 KRYSTAL-12 porovnávajúcu adagrasib s docetaxelom na liečbu predtým liečených pacientov s <i>KRAS</i> G12C-mutovaným NSCLC. Záverečná správa klinickej štúdie sa má predložiť do:	Q3/2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA A OZNAČENIE FIAŠE

1. NÁZOV LIEKU

KRAZATI 200 mg filmom obalené tablety
adagrasib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg adagrasibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1744/001 120 filmom obalených tabliet
EU/1/23/1744/002 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

KRAZATI 200 mg [Len vonkajší obal]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [Len vonkajší obal]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN [Len vonkajší obal]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

KRAZATI 200 mg filmom obalené tablety adagrasib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je KRAZATI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete KRAZATI
3. Ako užívať KRAZATI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať KRAZATI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je KRAZATI a na čo sa používa

KRAZATI obsahuje liečivo adagrasib a patrí do skupiny liekov známych ako cytostatiká, lieky proti rakovine.

KRAZATI sa používa na liečbu dospelých s typom rakoviny pľúc nazývaným nemalobunkový karcinóm pľúc (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), ktorý je v pokročilom štádiu alebo sa rozšíril do iných častí tela.

KRAZATI sa používa, ak predchádzajúce liečby neboli účinné pri zastavení rastu nádoru a ak majú nádorové bunky mutácie (zmeny), ktoré im umožňujú vytvárať abnormálnu formu bielkoviny nazývanej KRAS G12C. Váš lekár najprv otestuje tieto zmeny vo vašich nádorových bunkách, aby sa uistil, že liek KRAZATI je pre vás vhodný.

Ako KRAZATI účinkuje?

Abnormálna bielkovina KRAS G12C umožňuje nádorovým bunkám nekontrolovane rásť. Liečivo v lieku KRAZATI, adagrasib, sa pripojí k tejto abnormálnej bielkovine a zastaví jej účinok, čo môže spomaliť alebo zastaviť rast nádoru.

Ak máte otázky týkajúce sa spôsobu účinku toho lieku alebo toho, prečo vám bol predpísaný, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete KRAZATI

Neužívajte KRAZATI

- ak ste alergický na adagrasib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môžu spôsobiť závažné a/alebo život ohrožujúce vedľajšie účinky:
 - alfuzosín (používaný na liečbu nezhubnej hyperplázie prostaty),
 - amiodarón (používaný na liečbu problémov so srdcom),
 - cisaprid (používaný na liečbu príznakov nočného pálenia záhy a iných žalúdočno-črevných porúch),
 - pimozyd, kvetiapín (lieky proti psychózam),
 - chinidín (používaný na liečbu malárie a problémov so srdcom),
 - ergotamín, dihydroergotamín (používané na liečbu migrén),
 - lovastatín, simvastatín (používané na zníženie hladín cholesterolu),
 - sildenafil (používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie),
 - triazolam (používaný na liečbu nespavosti),
 - sirolimus, takrolimus (používané na prevenciu odmietnutia transplantovaných orgánov),
 - tikagrelor (používaný na prevenciu srdcového infarktu a mŕtvice).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať KRAZATI, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

KRAZATI môže negatívne ovplyvniť vašu pečeň. Váš lekár môže vykonávať určité testy predtým ako začnete užívať KRAZATI, jedenkrát za mesiac počas prvých 3 mesiacov vašej liečby a podľa toho, ako to bude považovať za potrebné. Na základe výsledkov týchto testov sa môže buď znížiť vaša dávka lieku KRAZATI, prerušiť alebo ukončiť liečba.

Predtým, ako začnete užívať KRAZATI, obráťte sa na svojho lekára ak:

- máte problémy so srdcom alebo krvným obehom,
- máte alebo ste mali abnormálnu elektrickú aktivitu srdca, ktorá negatívne ovplyvňuje srdcový rytmus alebo
- užívate akékoľvek lieky na srdce, pri ktorých existuje riziko problémov so srdcovým rytmom, pozri časť „**Iné lieky a KRAZATI**“.

Váš lekár rozhodne, či je tento liek pre vás vhodný a môže sledovať vaše srdce pomocou elektrokardiogramu (EKG, test, ktorý meria elektrickú aktivitu srdca) a príslušne upraviť vašu dávku lieku KRAZATI.

Počas liečby sa obráťte na svojho lekára ak:

- sa u vás vyvinú problémy ako je hnačka, nevoľnosť a vracanie. Váš lekár rozhodne, či sa má znížiť dávka alebo sa má prerušiť alebo ukončiť liečba liekom KRAZATI,
- pociťujete závrat alebo sa u vás vyvinú akékoľvek problémy so srdcom ako je rýchly alebo nepravidelný srdcový tep.

V súvislosti s liekom KRAZATI boli hlásené závažné a potenciálne smrteľné kožné reakcie (ako je Stevensov–Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi).

Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami (ktoré môžu zahŕňať červenasté nevystupujúce, terčovité alebo kruhové škvrny na trupe, často so stredovými pľuzgiermi, odlupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach, rozsiahlu vyrážku a zväčšené lymfatické uzliny), prestaňte užívať KRAZATI a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Tieto závažné kožné vyrážky môžu byť sprevádzané horúčkou a príznakmi podobnými chrípke.

Deti a dospelávajúci

KRAZATI sa neskúmal u detí ani dospelávajúcich. Liečba liekom KRAZATI sa neodporúča u osôb mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a KRAZATI

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa rastlinné doplnky a lieky bez predpisu. Je to preto, lebo KRAZATI môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje KRAZATI.

Ak užívate akékoľvek lieky, ktoré môžu vzájomne pôsobiť s liekom KRAZATI, pozri časť „**Neužívajte KRAZATI**“.

Niektoré lieky a rastlinné doplnky môžu znížiť účinok lieku KRAZATI znížením množstva lieku KRAZATI v krvi. Tieto lieky zahŕňajú:

- rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy a iných infekcií),
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín (používané na liečbu epilepsie),
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, dostupný buď ako liek alebo rastlinný doplnok a používaný na liečbu depresie).

Niektoré lieky môžu zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov lieku KRAZATI zvýšením hladín lieku KRAZATI v krvi. Tieto lieky zahŕňajú:

- itraconazol, ketokonazol, posakonazol alebo vorikonazol (používané na liečbu plesňových infekcií),
- klaritromycín, telitromycín alebo troleandomycín (používané na liečbu bakteriálnych infekcií),
- ritonavir (používaný s inými liekmi na liečbu infekcie HIV).

KRAZATI môže zvýšiť vedľajšie účinky niektorých liekov zvýšením množstva týchto liekov v krvi. Príklady týchto liekov zahŕňajú:

- warfarín (používaný na liečbu krvných zrazenín). Váš lekár možno bude musieť sledovať čas, ktorý je potrebný na zrážanie vašej krvi (protrombínový čas alebo test INR).

Niektoré lieky môžu spôsobiť zmenu elektrickej vodivosti vášho srdca, najmä ak sa užívajú spolu s liekom KRAZATI. Príklady zahŕňajú:

- niektoré lieky na liečbu porúch srdcového rytmu (napr. amiodarón, dizopyramid, dofetilid, dronedarón, flekainid, hydrochinidín, ibutilid, nifekalant, prokainamid, chinidín, sotalol),
- niektoré lieky na liečbu bakteriálnych alebo plesňových infekcií (napr. azitromycín, ciprofloxacín, klaritromycín, erytromycín, levofloxacín, moxifloxacín, roxitromycín, flukonazol) alebo malárie (napr. chlorochín, halofantrín, hydroxychlorochín),
- niektoré lieky používané na liečbu žalúdočno-črevných porúch (napr. chlorpromazín, domperidón, droperidol a ondansetrón na nevoľnosť, loperamid na hnačku),
- niektoré lieky používané na liečbu schizofrénie a porúch nálady (napr. chlorprotixén, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpirid),
- iné (napr. anagrelid a cilostazol na prevenciu krvných zrazenín, bepridil na vysoký krvný tlak, donepezil na Alzheimerovu chorobu, metadón na bolesť a závislosť od opioidov, pimoqid na tiky spojené s Tourettovou poruchou, terfenadín na alergickú nádchu, terodilín na inkontinenciu močového mechúra).

Ak užívate tieto alebo akékoľvek iné lieky, obráťte sa na svojho lekára.

KRAZATI a jedlo a nápoje

Pitie niektorých značiek a veľkých množstiev grapefruitového džúsu, keď začínate užívať liek KRAZATI, môže zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov zvýšením hladín lieku KRAZATI v krvi.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte KRAZATI ak ste tehotná, alebo ak máte podozrenie, že by ste mohla byť tehotná, ak vám to neodporučí váš lekár. Účinky lieku KRAZATI u tehotných žien nie sú známe.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepčnú metódu aby zabránili otehotneniu počas liečby liekom KRAZATI a najmenej 5 dní po poslednej dávke. Poradte sa so svojim lekárom o najvhodnejšej antikoncepcii pre vás.

Dojčenie

Počas liečby liekom KRAZATI **nedojujte** vaše dieťa. Nie je známe, či tento liek prechádza do dieťaťa prostredníctvom materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

KRAZATI má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pociťujete závrat, pocit točenia alebo únavu, nevedzte vozidlá, neobsluhujte stroje ani sa nezúčastňujte na aktivitách, pri ktorých by ste mohli vystaviť riziku seba alebo inej osoby.

3. Ako užívať KRAZATI

Tento liek vám predpíše lekár so skúsenosťami s používaním liekov proti rakovine. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku máte užívať

Odporúčaná dávka sú **tri 200 mg tablety (spolu 600 mg) užívané dvakrát denne**.

Nemeňte svoju dávku, ak vám to nepovie váš lekár alebo lekárnik.

Váš lekár môže znížiť dávku lieku alebo ukončiť liečbu v závislosti do toho, ako liek znášate.

Ako užívať liek

Užívajte liek každý deň v rovnaký čas.

Liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Prehltnite tablety celé, s vodou.

Ak nemôžete prehltnúť tablety celé:

- Dajte vašu dávku lieku KRAZATI do pohára do polovice naplneného (nie menej ako 120 ml) nesýtenou, pitnou vodou izbovej teploty bez toho, aby ste tablety rozdrvili. Nepoužívajte žiadne iné tekutiny, vrátane kyslých nápojov (napr. grapefruitový džús).
- Jemne premiešajte až kým zmes nevyzerá biela s malými časticami tabliet. Častice nežujte.
- Zmes ihneď vypite.
- Vypláchnite pohár ďalším do polovice naplneným množstvom vody a ihneď vypite aby ste zaistili, že ste užili celú dávku lieku KRAZATI.

Ak užijete viac lieku KRAZATI, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako je odporúčané, ihneď kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak po užití lieku KRAZATI vraciate

Ak po užití dávky vraciate, neužívajte dodatočnú dávku. Nasledujúcu dávku užite v ďalšom naplánovanom čase.

Ak zabudnete užiť liek KRAZATI

Ak vynecháte dávku, užite ju čo najskôr, ako to je možné. Ak uplynuli viac ako 4 hodiny od vynechanej dávky, vynechajte túto dávku a užite vašu zvyčajnú dávku v ďalšom naplánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať liek KRAZATI

Neprestávajte užívať tento liek. Najprv sa poraďte so svojim lekárom. Je dôležité, aby ste tento liek užívali každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb) a závažné vedľajšie účinky lieku KRAZATI sú:

- predĺženie intervalu QT, abnormalita vodivosti srdca, ktorá môže viesť k život ohrozujúcim poruchám srdcovému rytmu

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinie:

- bolesť v hrudníku,
- dýchavičnosť,
- rýchly tep srdca alebo búšenie srdca.

Váš lekár môže sledovať vaše srdce pomocou EKG (elektrokardiogramu) a môže rozhodnúť, že buď zníži dávku lieku KRAZATI alebo ukončí vašu liečbu (pozri časť 2).

- zvýšené hladiny niektorých pečenných enzýmov (ALT, AST) a bilirubínu (látka v pečeni, ktorá môže spôsobiť zožltnutie kože a očí) sú prejavmi problémov s pečeňou. Váš lekár má vykonať krvné testy na kontrolu funkcie vašej pečene a môže rozhodnúť, že buď zníži dávku alebo preruší alebo ukončí liečbu liekom KRAZATI (pozri časť 2).

Ďalšie možné vedľajšie účinky lieku KRAZATI môžu zahŕňať:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- nízke hladiny počtu červených krviniek (anémia), ktoré môžu spôsobiť únavu a bledú kožu,
- nízke hladiny lymfocytov (typ bielych krviniek, lymfocytopenia),
- nízke hladiny sodíka v krvi, čo môže spôsobiť bolesť hlavy, únavu, záchvaty a kómu,
- strata chuti do jedla,
- pocit závratu, pocit točenia,
- prejav zhoršenia problémov s obličkami (zvýšená hladina kreatinínu),
- pocit nevoľnosti,
- hnačka,
- vracanie,

- abnormálne výsledky krvných testov naznačujúce vysoké hladiny lipázy a/alebo amylázy vo vašom krvnom obeh,
- únava, slabosť,
- opuch najmä členkov a chodidiel spôsobený zadržiavaním tekutín.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- zápal pľúc spôsobujúci dýchavičnosť a kašeľ (pneumonitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať KRAZATI

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo KRAZATI obsahuje

- Liečivo je adagrasib. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg adagrasibu.
- Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E 460), manitol (E 421), krospovidón, koloidný oxid kremičitý, bezvodný (E 551), stearát horečnatý (rastlinný).

Filmový obal

Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), polydextróza (E 1200), mastenec (E 553b), maltrodexín, triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom (rastlinné).

Ako vyzerá KRAZATI a obsah balenia

KRAZATI filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, oválne, so štylizovaným písmenom „M“ na jednej strane a označením „200“ na druhej strane.

Liek sa dodáva v bielych, nepriehľadných plastových fľašiach s bielym detským bezpečnostným uzáverom a tepelným indukčným tesnením. Každá fľaša obsahuje dve vrecká so silikagélom vysušadlom, ktoré sa musia nechať vo fľaši na ochranu tabliet pred vlhkosťou. Nesmú sa prehľnúť.

Veľkosti balenia: fľaše obsahujúce 120 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867
Írsko

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.