

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

KRAZATI 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg adagrasiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do belkasta, ovalna filmsko obložena tableta dimenzij približno 8 × 16 mm, s stilizirano črko »M« na eni strani in oznako »200« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo KRAZATI je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer) z mutacijo *KRAS* G12C in napredovanjem bolezni po vsaj enem predhodnem sistemskem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom KRAZATI mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom KRAZATI je treba potrditi prisotnost mutacije *KRAS* G12C s potrjenim testom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila KRAZATI je 600 mg (tri 200-mg tablete) dvakrat na dan.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom KRAZATI je priporočeno do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Zakasneni ali izpuščeni odmerki

Bolnikom je treba svetovati, naj vzamejo odmerek kot običajno, če so od načrtovanega časa jemanja odmerka minile manj kot 4 ure. Če od načrtovanega časa jemanja odmerka minejo več kot 4 ure, je treba ta odmerek izpustiti in vzeti naslednji odmerek ob načrtovanem času jemanja. Če se po jemanju odmerka pojavi bruhanje, je treba bolnikom svetovati, naj ne vzamejo dodatnega odmerka. Naslednji odmerek je treba vzeti ob načrtovanem času jemanja.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Priporočene stopnje zmanjševanja odmerka zaradi obvladovanja neželenih učinkov so podane v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene ravni zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov

Raven zmanjšanja odmerka	Zmanjšani odmerek
Prvo zmanjšanje odmerka	Dve 200-mg tableti (400 mg) dvakrat na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	Tri 200-mg tablete (600 mg) enkrat na dan

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov so podane v preglednici 2. Hudi (npr. stopnje 3) neželeni učinki ali neželeni učinki, ki jih bolnik ne more prenesti, zahtevajo prekinitev zdravljenja z zdravilom KRAZATI do zadostnega izboljšanja, nakar je mogoče nadaljevati zdravljenje.

Preglednica 2: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost ^a	Prilagoditev zdravljenja
Navzea ali bruhanje navkljub ustrezni podporni negi (vključno z zdravljenjem proti bruhanju)	Stopnja 3 ali 4	Prekinite zdravljenje z zdravilom KRAZATI do okrevanja na \leq stopnjo 1 ali vrnitve na izhodiščno vrednost. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom KRAZATI na naslednji manjši ravni odmerka.
Diareja navkljub ustrezni podporni negi (vključno z zdravljenjem proti diareji)	Stopnja 3 ali 4	Prekinite zdravljenje z zdravilom KRAZATI do okrevanja na \leq stopnjo 1 ali vrnitve na izhodiščno vrednost. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom KRAZATI na naslednji manjši ravni odmerka.
Hepatotoksičnost	AST ali ALT stopnje 2 (3-kratnik do 5-kratnik ZMN)	Zmanjšajte odmerek zdravila KRAZATI na naslednjo raven zmanjšanja odmerka.
	AST ali ALT stopnje 3 ali 4 (> 5-kratnik ZMN)	Prekinite zdravljenje z zdravilom KRAZATI do okrevanja na \leq stopnjo 1 ali vrnitve na izhodiščno vrednost Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom KRAZATI na naslednji manjši ravni odmerka.
	AST ali ALT > 3 \times ZMN s celokupnim bilirubinom > 2 \times ZMN v odsotnosti drugih razlogov	Trajno prenehajte z zdravljenjem z zdravilom KRAZATI.
Podaljšanje intervala QTc	Stopnja 3 (QTc \geq 501 ms ali sprememba > 60 ms glede na izhodišče)	Prekinite zdravljenje z zdravilom KRAZATI do okrevanja na \leq stopnjo 1 ali vrnitve na izhodiščno vrednost. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom KRAZATI na naslednji manjši ravni odmerka.
	Stopnja 4 (ventrikularna aritmija)	Trajno prenehajte z zdravljenjem z zdravilom KRAZATI.

Neželeni učinek	Resnost ^a	Prilagoditev zdravljenja
Drugi neželeni učinki	Stopnja 3 ali 4	Prekinite zdravljenje z zdravilom KRAZATI do okrevanja na \leq stopnjo 1 ali vrnitve na izhodiščno vrednost. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom KRAZATI na naslednji manjši ravni odmerka.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; ZMN = zgornja meja normalne vrednosti

^a Ocene v skladu s splošnimi terminološkimi merili za neželene dogodke Nacionalnega inštituta za raka različica 5.0 (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0).

Posebne populacije

Starejša populacija

Klinično pomembnih razlik med bolniki, starejšimi oziroma mlajšimi od 65 let, niso opazili. Podatki o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, starih 75 let in več, so omejeni. Prilagajanje odmerka se ne priporoča (glejte Posebne populacije v poglavju 4.8).

Okvara jeter

Klinično pomembne razlike v farmakokinetiki adagrasiba pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter (razredi po Child-Pughu A do C) se ne pričakujejo. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter ne priporočajo prilagajanja odmerka (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ne priporočajo prilagajanja odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost adagrasiba pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo KRAZATI je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje in jih je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode. Jemanje skupaj s hrano lahko izboljša prenašanje.

Dajanje zdravila bolnikom, ki imajo težave s požiranjem trdih delcev

Bolniki lahko tablete dispergirajo v 120 ml negazirane vode na sobni temperaturi, ne da bi jih zdrobili. Drugih tekočin ne smejo uporabljati. Bolnik naj tekočino meša, dokler se tablete ne dispergirajo, nato pa jo takoj popije. Videz raztopine je lahko bel z majhnimi koščki tablet, ki pa se jih ne sme žvečiti. Bolnik mora nato vsebnik splakniti z dodatnimi 120 ml vode, ki jih mora takoj popiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Gastrointestinalni neželeni učinki

Pri adagrasibu se lahko pojavijo gastrointestinalni (GI) neželeni učinki, vključno z diarejo, navzeo in bruhanjem (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati in oskrbeti s podporno nego, vključno z zdravili proti diareji, antiemetiki in nadomeščanjem tekočin, skladno z indikacijami. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba odmerek zdravila KRAZATI zmanjšati ali začasno ukiniti do izboljšanja na \leq stopnjo 1 ali vrnitve na izhodiščno vrednost, nato pa zdravljenje nadaljevati z zmanjšanim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih z adagrasibom, so se pojavile zvišane transaminaze (glejte poglavje 4.8).

Laboratorijske preiskave delovanja jeter, vključno z AST, ALT, alkalno fosfatazo in krvnim bilirubinom, je treba spremljati pred začetkom zdravljenja in nato vsak mesec 3 mesece po začetku zdravljenja z zdravilom KRAZATI ter kot je klinično indicirano, pri čemer mora biti spremljanje pogostejše pri bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišanja transaminaz in/ali alkalne fosfataze. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba odmerek adagrasiba zmanjšati ali začasno ukiniti do izboljšanja na \leq stopnjo 1 ali vrnitve na izhodiščno vrednost, nato pa zdravljenje nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prenehati z zdravljenjem. Specifična navodila za vodenje odmerka zdravila KRAZATI pri bolnikih z zvišanimi transaminazami so v poglavju 4.2.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, zdravljenih z adagrasibom, se lahko pojavi podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da se pri vseh bolnikih pred uvedbo zdravljenja izdela izhodiščni elektrokardiogram (EKG), nato pa še večkrat med zdravljenjem.

Če je mogoče, se je treba izogibati uporabi zdravila KRAZATI pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT, pri bolnikih s sočasnim podaljšanjem intervala QTc ter pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli aritmijo *torsades de pointes*. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, nenormalnimi vrednostmi elektrolitov ali bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, je treba razmisliti o rednem spremljanju z elektrokardiogrami in preiskavami elektrolitov. Odvisno od resnosti neželenega učinka je mogoče po korekciji vseh morebitnih neravnovesij elektrolitov nadaljevati zdravljenje z zdravilom KRAZATI z zmanjšanim odmerkom ali pa ga začasno prekiniti ter ponovno uvesti z zmanjšanim odmerkom po izboljšanju na \leq stopnjo 1 ali vrnitvi na izhodiščno vrednost. Pri bolnikih, pri katerih se razvije podaljšanje intervala QT z znaki ali simptomi življenjsko nevarne aritmije, je treba trajno prenehati z zdravljenjem z zdravilom KRAZATI (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.8). Treba se je izogibati uporabi zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP3A

Adagrasib je močan inhibitor CYP3A4. Sočasno dajanje zdravil, ki so močno odvisna od CYP3A za očistek, njihove zvišane plazemske koncentracije pa so povezane z resnimi in/ali smrtno nevarnimi dogodki, je kontraindicirano (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimoziid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, ticagrelor in takrolimus).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da se adagrasib večinoma presnavlja s CYP3A4 in da je reverzibilni inhibitor CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4 ter časovno odvisni inhibitor CYP3A4. Adagrasib je *in vitro* substrat BCRP ter zavira P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 in OCT1.

Učinki drugih zdravil na adagrasib

Močni induktorji CYP3A

Sočasno dajanje več odmerkov 600 mg rifampicina enkrat na dan (močnega induktorja CYP3A4) z enkratnim odmerkom 600 mg adagrasiba je pri zdravih preiskovancih zmanjšalo C_{max} adagrasiba za 88 % in AUC adagrasiba za 95 %. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A se je treba izogibati.

Močni inhibitorji CYP3A

Po sočasnem dajanju enkratnega odmerka 200 mg adagrasiba (0,33-kratnik odobrenega priporočenega odmerka) z itrakonazolom (močnim inhibitorjem CYP3A) se je C_{max} adagrasiba zvečala za 2,4-krat in AUC za 4-krat. Treba se je izogibati sočasni uporabi močnih inhibitorjev CYP3A.

Učinki adagrasiba na druga zdravila

Substrati encimov citokroma P450 (CYP)

Substrati CYP3A4: Sočasno dajanje s peroralnim midazolamom (občutljivim substratom CYP3A4) z več odmerki adagrasiba (400 mg dvakrat na dan) je pri zdravih preiskovancih zvečalo AUC midazolama za približno 21-krat. Za dajanje več odmerkov 600 mg adagrasiba dvakrat na dan pri bolnikih se predvideva, da bo zvečalo AUC peroralnega midazolama za 31-krat. Izogibajte se sočasni uporabi adagrasiba z občutljivimi substrati CYP3A, razen če je v povzetku glavnih značilnosti zdravila teh substratov priporočeno drugače.

Substrati CYP2C9: Adagrasib *in vitro* zavira CYP2C9. Izogibajte se sočasni uporabi adagrasiba z občutljivimi substrati CYP2C9, kjer bi lahko minimalne spremembe koncentracije privedle do resnih neželenih učinkov, razen če je v povzetku glavnih značilnosti zdravila za te substrate priporočeno drugače.

Substrati CYP2D6: Sočasno dajanje z dekstrometorfanom (občutljivim substratom CYP2D6) z več odmerki adagrasiba (400 mg dvakrat na dan) je pri zdravih preiskovancih zvečalo AUC dekstrometorfana za približno 1,8-krat. Za dajanje 600 mg adagrasiba dvakrat na dan pri bolnikih se predvideva, da bo zvečalo AUC dekstrometorfana za 2,4-krat. Izogibajte se sočasni uporabi adagrasiba z občutljivimi substrati CYP2D6, kjer bi lahko minimalne spremembe koncentracije privedle do resnih neželenih učinkov, razen če je v povzetku glavnih značilnosti zdravila za te substrate priporočeno drugače.

Transporterski sistemi

Substrati P-glikoproteina (P-gp)

Dajanje enkratnega odmerka 600 mg adagrasiba je pri zdravih preiskovancih zvečalo C_{max} digoksina (substrata P-gp) za 1,1-krat in AUC za 1,4-krat. Izogibajte se sočasni uporabi adagrasiba s substrati P-gp, kjer bi lahko minimalne spremembe koncentracije privedle do resnih neželenih učinkov, razen če je v povzetku glavnih značilnosti zdravila za te substrate priporočeno drugače.

Substrati beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein) ali organskih anionskih prenašalnih polipeptidov 1B1 (OATP1B1)

Pri sočasnem dajanju z adagrasibom niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rosuvastatina (substrata BCRP/OATP1B1).

Zdravila, ki podaljšujejo interval QTc

Učinek sočasnega dajanja adagrasiba z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, ni znan. Treba se je izogibati uporabi zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Če se sočasnemu dajanju takih zdravil ni mogoče izogniti, je treba izvajati redno spremljanje z EKG (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Adagrasiba ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Bolnice v rodni dobi, ki dobivajo adagrasib, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 5 dni po zadnjem odmerku adagrasiba.

Nosečnost

Podatkov o uporabi adagrasiba pri nosečnicah ni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Adagrasiba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti adagrasiba ali njegovih presnovkov v materinem mleku, učinkih adagrasiba na dojene otroke ali na nastajanje mleka. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Adagrasib se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Klinični podatki o morebitnih učinkih adagrasiba na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Adagrasib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju adagrasiba se lahko pojavi omotica (vključno z vrtoglavico in utrujenostjo) (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da se lahko pojavi omotica in da v tem primeru ne smejo voziti, uporabljati strojev ali sodelovati v drugih dejavnostih, kjer bi to njih ali druge izpostavilo nevarnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so diareja (71,5 %), navzea (68,1 %), bruhanje (57,7 %), utrujenost (57,3 %), anemija (33,5 %), zvišan kreatinin v krvi (31,5 %), zmanjšan apetit (30,0 %), periferni edem (30,0 %), zvišana AST (28,5 %), zvišana ALT (27,7 %), omotica (21,5 %), hiponatriemija (21,2 %) in zvišana alkalna fosfataza v krvi (20,0 %).

Najpogostejši hudi neželeni učinki (stopnja ≥ 3 po NCI CTCAE) so anemija (11,2 %), utrujenost (8,8 %), hiponatriemija (6,2 %), zvišana lipaza (5,8 %), zmanjšano število limfocitov (5,0 %), podaljšan interval QT na EKG (5,0 %), zvišana ALT (5,0 %) in zvišana AST (5,0 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so zvišan kreatinin v krvi (2,7 %), hiponatriemija (2,7 %) in navzea (2,3 %).

Neželeni učinki, ki privedejo do trajnega prenehanja z zdravljenjem, so pnevmonitis (< 1 %), navzea (< 1 %), utrujenost (< 1 %), zvišana ALT (< 1 %) in zvišana AST (< 1 %).

Najpogostejši neželeni učinki, ki privedejo do zmanjšanja odmerka ali začasne prekinitve zdravljenja, so navzea (20,4 %), utrujenost (14,6 %), diareja (14,2 %), bruhanje (13,5 %), zvišana ALT (11,2 %), zvišana AST (9,2 %), zvišan kreatinin v krvi (6,2 %), podaljšan interval QT na EKG (5,8 %) in anemija (5,0 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so navedeni po organskih sistemih, prednostnih izrazih in pogostnosti.

Ocene pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na podatkih 260 bolnikov, ki so bili izpostavljeni 600 mg adagrasiba dvakrat na dan za mediano časa 7,3 meseca v združenih kliničnih študijah z bolniki s pozitivnim testom na mutacijo *KRAS* G12C pri lokalno napredovalem ali metastatskem NSCLC (n = 188), kolorektalnem raku (n = 46) in drugih čvrstih tumorjih (n = 26). Za informacije o značilnostih preiskovancev v glavni klinični študiji glejte poglavje 5.1.

Pogostnosti neželenih učinkov v kliničnih študijah so navedene kot pogostnosti neželenih dogodkov iz vseh razlogov; delež dogodkov, vključenih v oceno pogostnosti neželenega učinka, ima lahko druge vzroke, npr. bolezen, ki se zdravi, sočasna zdravila ali druge nepovezane vzroke.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki znotraj vsake skupine pogostnosti so navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z adagrasibom

	Vsi preiskovanci, ki so se v kliničnih študijah zdravili s 600 mg adagrasiba dvakrat na dan N = 260		
Organski sistem Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti	Vse stopnje %	Stopnja ≥ 3 %
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	zelo pogosti	33,5	11,2
zmanjšano število limfocitov ¹	zelo pogosti	10,8	5,0
Presnovne in prehranske motnje			
hiponatriemija	zelo pogosti	21,2	6,2
zmanjšan apetit	zelo pogosti	30,0	2,3
Bolezni živčevja			
omotica ²	zelo pogosti	21,5	1,5
Srčne bolezni			
podaljšan interval QT na EKG	zelo pogosti	17,3	5,0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
pnevmonitis	pogosti	5,4	1,9
Bolezni prebavil			
diareja	zelo pogosti	71,5	4,6
navzea	zelo pogosti	68,1	4,2
bruhanje	zelo pogosti	57,7	1,9
zvišana lipaza	zelo pogosti	13,1	5,8
zvišana amilaza	zelo pogosti	11,9	< 1
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
hepatotoksičnost ³	zelo pogosti	39,2	7,7
Bolezni sečil			
zvišan kreatinin v krvi	zelo pogosti	31,5	< 1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost ⁴	zelo pogosti	57,3	8,8
periferni edem	zelo pogosti	30,0	< 1

¹ Vključuje zmanjšano število limfocitov in limfocitopenijo.

² Vključuje omotico in vrtoglavico.

³ Vključuje zvišano AST, zvišano ALT, zvišano alkalno fosfatazo v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišano gama-glutamilttransferazo, zvišane jetrne encime, zvišane vrednosti preiskav delovanja jeter in mešano poškodbo jeter.

⁴ Vključuje utrujenost in astenijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Gastrointestinalni neželeni učinki

Gastrointestinalni (GI) neželeni učinki se pojavijo pri 90,0 % bolnikov, ki jemljejo adagrasib, ter vključujejo diarejo (71,5 %, \geq G3 4,6 %), navzeo (68,1 %, \geq G3 4,2 %) in bruhanje (57,7 %, \geq G3 1,9 %). Ti dogodki lahko privedejo do posledic, kot so dehidracija, hiponatriemija, zvišan kreatinin v krvi in akutna poškodba ledvic.

Diareja, navzea in bruhanje so privedli do začasne prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja odmerka pri 14,2 %, 20,4 % oziroma 13,5 % bolnikov. Do trajne prekinitve zdravljenja zaradi navzee je prišlo v 0,4 % primerov. O trajnih prekinitvah zdravljenja zaradi diareje ali bruhanja niso poročali.

Hepatotoksičnost

O učinkih, povezanih s hepatotoksičnostjo, so poročali pri 39,2 % (vse stopnje) in 7,7 % (stopnja \geq 3) bolnikov, ki so se zdravili z adagrasibom. Zvišanja ALT so se pojavila pri 27,7 % bolnikov, zvišanja AST pa pri 28,5 % bolnikov. Zvišanja ALT ali AST stopnje \geq 3 so se pojavila pri 5,0 % bolnikov. O poškodbi jeter so poročali pri $<$ 1 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava neželenih učinkov je bila 22 dni za zvišanje ALT in AST, 39,5 dni za zvišan bilirubin v krvi in 25,5 dni za zvišano alkalno fosfatazo v krvi, z mediano trajanja 17, 15, 7,5 oziroma 22 dni.

Zvišanja ALT so privedla do začasne prekinitve zdravljenja in/ali zmanjšanja odmerka pri 11,2 % bolnikov, zvišanja AST pa so privedla do začasne prekinitve zdravljenja in/ali zmanjšanja odmerka pri 9,2 % bolnikov. Do trajne prekinitve zdravljenja zaradi zvišanj AST ali ALT je prišlo v 0,4 % pri obeh.

Podaljšanje intervala QT

Korigirano podaljšanje intervala QT (QTcF), večje od 500 msec, se je pojavilo pri 6,6 % od 257 bolnikov, ki so imeli ocene z EKG ob izhodišču in med študijo. Podaljšanje intervala QTcF $>$ 60 msec glede na izhodišče se je pojavilo pri 13,2 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava podaljšanja intervala QT, o katerem so poročali kot o hudem neželenem dogodku (stopnja 3 ali več po CTCAE) je bila 8 dni, z mediano časa trajanja 6 dni.

Podaljšanje intervala QT je privedlo do začasne prekinitve zdravljenja in/ali zmanjšanja odmerka pri 5,8 % bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Trajnih prekinitiv zdravljenja zaradi podaljšanja intervala QT niso opazili.

Anemija

O anemiji katere koli stopnje so poročali pri 33,5 % bolnikov, pri čemer je 11,2 % bolnikov imelo dogodke \geq 3 stopnje. Mediana časa do prvega pojava po prvem odmerku je bila 22 dni, z mediano trajanja 31 dni. Zaradi anemije sta bila potrebna zmanjšanje odmerka ali začasna prekinitve zdravljenja pri 5,0 % bolnikov. O trajnih prekinitvah zdravljenja zaradi anemije niso poročali.

Zvišan kreatinin v krvi

O zvišanem kreatininu v krvi katere koli stopnje so poročali pri 31,5 % bolnikov, pri čemer je $<$ 1 % bolnikov imelo dogodke \geq 3 stopnje. Mediana časa do prvega pojava po prvem odmerku je bila 10,5 dni, z mediano trajanja 23,0 dni. V večini primerov je šlo za laboratorijske ugotovitve, zaradi katerih je bila potrebna intervencija, in ni znano, ali ta zvišanja odsevajo zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije. Zvišan kreatinin v krvi bi lahko bil tudi posledica izgube tekočine iz prebavil, ki je lahko povezana tudi z dehidracijo in/ali hiponatriemijo.

Zaradi zvišanja kreatinina v krvi sta bila potrebna zmanjšanje odmerka ali začasna prekinitve zdravljenja pri 6,2 % bolnikov. Trajnih prekinitiv zdravljenja zaradi zvišanja kreatinina v krvi niso opazili.

Hiponatriemija

O hiponatriemiji so poročali pri 21,2 % (vse stopnje) in 6,2 % (stopnja ≥ 3) bolnikov, ki so se zdravili z adagrasibom. Zaradi hiponatriemije sta bila potrebna zmanjšanje odmerka ali začasna prekinitve zdravljenja pri 3,1 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava po prvem odmerku je bila 24 dni, z mediano trajanja 15 dni. Trajnih prekinitev zdravljenja zaradi hiponatriemije niso opazili.

Posebne populacije

Starejši

Adagrasib so proučili pri 117 bolnikih, starih ≥ 65 let. V primerjavi z bolniki, starimi < 65 let, niso opazili klinično pomembnih razlik v varnostnem profilu, z izjemo utrujenosti (62,4 % v primerjavi z 51,7 %), zmanjšane apetita (37,6 % v primerjavi s 23,8 %) in omotice (27,4 % v primerjavi s 15,4 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti zdravljenje in uvesti splošne podporne ukrepe, skladno s potrebami. Specifičnega antidota ali zdravljenja za preveliko odmerjanje adagrasiba ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX77

Mehanizem delovanja

Adagrasib je selektiven, ireverzibilen inhibitor Kirstenovega homologa virusnega onkogenega podganjega sarkoma (KRAS – Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) G12C, ki se kovalentno veže na mutirani cistein v KRAS G12C in zaklene mutirano molekulo KRAS v neaktivni, na GDP vezani konformaciji, kar preprečuje navzdolno signaliziranje, odvisno od KRAS. Adagrasib zavira rast tumorskih celic in viabilnost celic, v katerih so prisotne mutacije KRAS G12C, ter povzroči regresijo nekliničnih modelov tumorjev, pozitivnih na KRAS G12C, z minimalnim delovanjem zunaj cilja.

Elektrofiziologija srca

Na podlagi razmerja med koncentracijo in QTcF je bila povprečna sprememba (90-% IZ) QTcF glede na izhodišče (Δ QTcF) 17,93 ms (15,13-20,73 ms) pri populacijski geometrični sredini največje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\max,ss}$) pri bolnikih po dajanju 600 mg adagrasiba dvakrat na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost adagrasiba so ocenili v multicentrični odprti kohortni študiji z enim krakom in več razširitvami KRYSTAL-1 (študija 849-001). V kohorto A, ki je bila ključna kohorta učinkovitosti, so bili vključeni bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC z mutacijo KRAS G12C, ki so predhodno prejeli zdravljenje s shemo na osnovi platine in inhibitorjem imunskih kontrolnih točk. Identifikacija mutacije KRAS G12C je bila prospektivno ugotovljena v tumorskem tkivu s strani

lokalnih laboratorijev z uporabo sekvenciranja naslednje generacije (NGS – next generation sequencing), verižne reakcije s polimerazo (PCR – polymerase chain reaction) ali Sangerjevimi sekvenciranjem. Bolniki z aktivnimi možganskimi metastazami, karcinomskim meningitisom, anamnezo nedavne pomembne hemoptize ali krvavitve ali predhodnega zdravljenja z inhibitorjem *KRAS* G12C so bili izključeni iz ključne kohorte. Bolniki so prejeli 600 mg adagrasiba peroralno dvakrat na dan kot monoterapijo do pojava nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni.

Primarni opazovani dogodek za kohorto A je bila stopnja objektivnega odziva (ORR – objective response rate) na podlagi RECIST v1.1, sekundarni opazovani dogodek pa je bilo trajanje odziva (DOR – duration of response). Oba opazovana dogodka sta bila ocenjena s slepljenim neodvisnim centralnim pregledom.

Skupno 116 bolnikov je bilo vključenih in zdravljenih z adagrasibom za mediano časa 5,7 meseca, s povprečjem 7,0 meseca.

Mediana starosti je bila 64,0 leta (razpon: 25 let do 89 let); 56,0 % je bilo žensk; 83,6 % je bilo belcev, 7,8 % je bilo črncev, 4,3 % je bilo azijskega porekla in 4,3 % je bilo drugega porekla. Stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) je bilo 0 (15,5 %) ali 1 (83,6 %). Histologija tumorja je bila adenokarcinom pri 97,4 % bolnikov in 88,8 % bolnikov je imelo metastatsko bolezen. Bolniki so predhodno prejeli mediano 2 sistemskih zdravljenj (razpon: 1 do 7); 43,1 % bolnikov je prejelo 1 linijo, 34,5 % bolnikov je prejelo 2 liniji, 10,3 % bolnikov je prejelo 3 linije in 12,1 % bolnikov je prejelo 4 linije ali več; 98,3 % bolnikov je predhodno prejelo zdravljenje na osnovi platine in zdravljenje anti-PD-1/PD-L1. Mesta bolezni so vključevala pljuča 86,2 %, limfne vozle 58,6 %, kosti 43,1 %. možgane 29,3 %, jetra 20,7 %, nadledvične žleze 19,8 % in drugo 30,2 %.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z napredovalim NSCLC z mutacijo *KRAS* G12C, predhodno zdravljenim s kemoterapijo na osnovi platine in inhibitorjem imunskih kontrolnih točk v študiji KRYSTAL-1

Opazovani dogodek	Adagrasib (n = 116)
Stopnja objektivnega odziva (95-% IZ)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Stopnja popolnega odziva, %	0,9
Stopnja delnega odziva, %	40,5
Trajanje odziva^{a,b}	
Število bolnikov z objektivnim odzivom	48
Mediana v mesecih (95-% IZ)	8,5 (6,2; 13,8)
Delež odzivov \geq 6 mesecev, % ^c	58,3

IZ = interval zaupanja

^a Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – Blinded Independent Central Review).

^b Na podlagi zbranih podatkov do dne 15. oktobra 2021.

^c Opaženi delež bolnikov s trajanjem odziva dlje od ključne časovne točke.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z adagrasibom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje vseh čvrstih in hematoloških malignomov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet z zdravilom

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko adagrasiba so proučili pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih z mutacijo *KRAS G12C*. Zvečanje AUC in C_{max} adagrasiba je sorazmerno z odmerkom v razponu odmerkov od 400 mg do 600 mg. Pri shemi odmerjanja 600 mg dvakrat na dan pri bolnikih je bilo stanje dinamičnega ravnovesja adagrasiba doseženo v 8 dneh po odmerjanju, adagrasib pa se je kopičil približno 6-kratno glede na enkratni odmerek.

Absorpcija

Absolutna peroralna biološka razpoložljivost adagrasiba ni znana. Mediana T_{max} adagrasiba je približno 6 ur.

Vpliv hrane

Po dajanju obroka z veliko maščob in veliko kalorij niso opazili klinično pomembnih sprememb farmakokinetike adagrasiba.

Porazdelitev

Geometrična sredina (CV%) navideznega volumna porazdelitve adagrasiba (Vz/F) pri zdravih preiskovancih je 942 l (57 %). Vezava adagrasiba na človeške plazemske beljakovine je približno 99-%.

Izločanje

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike sta ocenjeni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) pri bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja približno 29 ur in navidezni peroralni očistek (CL/F) 25,8 l/h.

Presnova

Adagrasib se večinoma presnavlja s CYP3A4 in zavira svojo lastno presnovo CYP3A4.

Izločanje iz telesa

Po enkratnem peroralnem odmerku radiološko označenega adagrasiba so približno 75 % odmerka odkrili v blatu, 4,5 % pa v urinu.

Posebne populacije

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki adagrasiba na podlagi starosti (19-89 let), spola, rase (bela, črna in azijska rasa), telesne mase (36-139 kg), statusa zmogljivosti po ECOG (0, 1) ali tumorskega bremena. Klinično pomembne razlike v farmakokinetiki adagrasiba pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic (CLcr 15 do < 90 ml/min, ocenjeno z enačbo po Cockcroft-Gaultu) ali pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter (razredi A do C po Child-Pughu) niso pričakovane.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

V predkliničnih študijah varnosti s ponavljajočimi se odmerki adagrasiba so se pri podganah pojavili zgodnji pogini pri odmerku ≥ 300 mg/kg/dan (enakovredni odmerek pri človeku 2900 mg/dan). Pri živalih, ki so preživele, je bila glavna ugotovitev pri podganah in psih reverzibilna fosfolipidoza v več

organih. Pri podganah so ciljna tkiva vključevala pljuča, sapnik, srce, skeletne mišice, kostni mozeg, vranico, trebušno slinavko in spolne organe samic. Pri psih so ciljna tkiva vključevala kostni mozeg, pljuča, srce in vranico. Obseg vakuolizacije in prisotnost penastih makrofagov sta bila pri podganah bolj izražena v primerjavi s psi, ti učinki pa so pri obeh živalskih vrstah nastopili pri sistemskih izpostavljenostih (na podlagi AUC), nižjih od tistih pri ljudeh, ki prejemajo 600 mg adagrasiba dvakrat na dan. Raven brez opaženih neželenih učinkov v 13-tedenski študiji na podganah in psih je bila 150 mg/kg/dan (enakovredni odmerek pri človeku 1450 mg/dan) oziroma 15 mg/kg (enakovredni odmerek pri človeku 600 mg/dan).

Genotoksičnost/kancerogenost

Adagrasib v naboru preskusov *in vitro* ter *in vivo* ni bil mutagen ali genotoksičen. Študij kancerogenosti z adagrasibom niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Namenskih študij plodnosti na živalih z adagrasibom niso izvedli. V splošnih študijah toksičnosti na podganah in psih so našli dokaze vakuolizacije v spolnih organih samic, ki je kazala na fosfolipidozo, ki pa je izzvenela po prenehanju dajanja odmerka in ni bila ocenjena za škodljivo.

Dajanje adagrasiba brejim podganam v odmerkih do 270 mg/kg/dan (enakovredni odmerek pri človeku 2600 mg/dan) v obdobju organogeneze je povzročilo toksičnost za samico, vendar pa pri odmerku 90 mg/kg/dan (enakovredni odmerek pri človeku 870 mg/dan) ni bilo neželenih učinkov na razvoj pri samici ali plodu. Pri kuncih pri odmerkih 30 mg/kg/dan (enakovredni odmerek pri človeku 580 mg/dan) ni bilo neželenih učinkov na samice in plode. Večji odmerki so pri kuncih povzročili toksičnost za samico ter embrio-fetalno smrtnost. Pri študijah na podganah in kuncih so bile ravni brez opaženih neželenih učinkov nižje (manj kot 1-kratnik) v primerjavi z ravnmi pri človeku pri dajanju kliničnega odmerka 600 mg dvakrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)
manitol (E 421)
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev oksid (E 551)
magnezijev stearat (rastlinski)

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E 171)
polidekstroza (E 1200)
smukec (E 553b)
maltodekstrin
srednjeveržni trigliceridi (rastlinski)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena kartonska škatla vsebuje eno belo neprozorno plastenko iz polietilena visoke gostote (HDPE) z belo, za otroke varno polipropilensko zaporko in termičnim indukcijskim tesnilom iz aluminijaste folije. Ena plastenka iz HDPE vsebuje dva vsebnika s po 1 g sušilnega sredstva iz silikagela.

Velikosti pakiranja: plastenke s po 120 in 180 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1744/001

EU/1/23/1744/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za namene nadaljnje potrditve učinkovitosti in varnosti adagrasiba pri zdravljenju bolnikov z NSCLC z mutacijo <i>KRAS</i> G12C bo imetnik dovoljenja za promet predložil poročilo klinične študije za študijo 3. faze KRYSTAL-12, ki proučuje adagrasib v primerjavi z docetakselom pri zdravljenju predhodno zdravljenih bolnikov z NSCLC z mutacijo <i>KRAS</i> G12C. Poročilo klinične študije bo predloženo:	3. četrletje 2024

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA IN NALEPKA PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

KRAZATI 200 mg filmsko obložene tablete
adagrasib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg adagrasiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenke shranjujte tesno zaprto.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1744/001 120 filmsko obloženih tablet
EU/1/23/1744/002 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

KRAZATI 200 mg [samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo zunanja ovojnina]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN[samo zunanja ovojnina]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

KRAZATI 200 mg filmsko obložene tablete adagrasib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo KRAZATI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo KRAZATI
3. Kako jemati zdravilo KRAZATI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila KRAZATI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo KRAZATI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo KRAZATI vsebuje učinkovino adagrasib in spada v skupino zdravil, ki jim pravimo zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); to so zdravila proti raku.

Zdravilo KRAZATI se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto raka, ki ji pravimo nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer), če je napredoval ali se razširil v druge dele telesa.

Zdravilo KRAZATI se uporablja, če prejšnja zdravljenja niso bila učinkovita pri zaustavljanju rasti raka in če imajo rakave celice mutacije (spremembe), ki jim omogočajo, da proizvajajo nenormalno vrsto beljakovin, imenovano KRAS G12C. Vaš zdravnik bo pred začetkom zdravljenja opravil preiskave, da potrdi te spremembe v vaših rakavih celicah in se prepriča, da je zdravilo KRAZATI pravo za vas.

Kako deluje zdravilo KRAZATI?

Nenormalna beljakovina KRAS G12C povzroči, da se rakave celice nekontrolirano razraščajo. Adagrasib, ki je učinkovina v zdravilu KRAZATI, se pritrdi na to nenormalno beljakovino in ji prepreči delovanje, kar lahko upočasni ali zaustavi rast raka.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako to zdravilo deluje ali zakaj vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo KRAZATI

Ne jemljite zdravila KRAZATI:

- če ste alergični na adagrasib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj lahko povzročijo resne in/ali življenjsko nevarne neželene učinke:
 - alfuzosin (uporablja se za zdravljenje benigne hiperplazije prostate);
 - amiodaron (uporablja se za zdravljenje težav s srcem);
 - cisaprid (uporablja se za zdravljenje simptomov nočne zgage in drugih težav s prebavili);
 - pimozid, kvetiapin (zdravili proti psihozi);
 - kvinidin (uporablja se za zdravljenje malarije in težav s srcem);
 - ergotamin, dihidroergotamin (uporabljata se za zdravljenje migren);
 - lovastatin, simvastatin (uporabljata se za zniževanje holesterola);
 - sildenafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije);
 - triazolam (uporablja se za zdravljenje nespečnosti);
 - sirolimus, takrolimus (uporablja se za preprečevanje zavrnitve presajenih organov);
 - ticagrelor (uporablja se za preprečevanje srčnega infarkta in možganske kapi).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila KRAZATI se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo KRAZATI lahko vpliva na jetra. Zdravnik bo morda naredil nekatere preiskave, preden začnete jemati zdravilo KRAZATI, enkrat na mesec prve 3 mesece vašega zdravljenja ter tudi sicer, kadar bo to ocenil za potrebno. Na podlagi rezultatov teh preiskav bo morda zmanjšal vaš odmerek zdravila KRAZATI ali pa zdravljenje začasno ali trajno prekinil.

Obvestite zdravnika, **preden** vzamete zdravilo KRAZATI, če:

- imate težave s srcem ali krvnim obtokom;
- imate ali ste kdaj imeli nenormalno električno aktivnost srca, ki vpliva na njegov ritem, ali jemljete katero koli zdravilo, ki je povezano s tveganjem za težave s srčnim ritmom, glejte »**Druga zdravila in zdravilo KRAZATI**«.

Zdravnik se bo odločil, ali je to zdravilo primerno za vas, in bo morda spremljal vaše srce z elektrokardiogramom (EKG; to je preiskava, s katero merijo električno aktivnost vašega srca) ter na podlagi tega prilagodil odmerek zdravila KRAZATI.

Posvetujte se z zdravnikom **med** zdravljenjem:

- če se pri vas pojavijo težave, kot so driska, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) in bruhanje. Zdravnik bo morda zmanjšal odmerek zdravila KRAZATI ali pa začasno ali trajno prekinil zdravljenje;
- če postanete omotični ali se pri vas pojavijo kakršne koli težave s srcem, kot na primer hiter ali nereden srčni utrip.

Otroci in mladostniki

Zdravila KRAZATI pri otrocih in mladostnikih niso proučili. Zdravljenje z zdravilom KRAZATI se ne priporoča pri osebah, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo KRAZATI

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zeliščne pripravke in zdravila, ki jih dobite brez recepta. To je zato, ker lahko zdravilo KRAZATI vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, prav tako pa lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila KRAZATI.

Glejte »**Ne jemljite zdravila KRAZATI**«, če jemljete katero koli zdravilo, ki bi lahko medsebojno delovalo z zdravilom KRAZATI.

Nekatera zdravila in zeliščni pripravki lahko poslabšajo delovanje zdravila KRAZATI, tako da zmanjšajo količino zdravila KRAZATI v krvi. Ta zdravila vključujejo:

- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb);
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije);
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*); na voljo je v obliki zdravil in zeliščnih pripravkov ter se uporablja za zdravljenje depresije).

Določena zdravila lahko zvečajo tveganje za neželene učinke zdravila KRAZATI, tako da zvečajo količino zdravila KRAZATI v krvi. Ta zdravila vključujejo:

- itraconazol, ketokonazol, posakonazol ali vorikonazol (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb);
- klaritromicin, telitromicin ali troleandomicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb);
- ritonavir (uporablja se skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV).

Zdravilo KRAZATI lahko zveča neželene učinke nekaterih zdravil, tako da zveča količino teh zdravil v krvi. Ta zdravila vključujejo na primer:

- varfarin (uporablja se za zdravljenje krvnih strdkov). Zdravnik bo morda moral spremljati čas, ki ga kri potrebuje za strjevanje (preiskava protrombinskega časa ali INR).

Nekatera zdravila lahko povzročijo spremembo električnega prevajanja v vašem srcu, še zlasti če se jemljejo skupaj z zdravilom KRAZATI. Med njimi so na primer:

- nekatera zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, hidrokvindin, ibutilid, nifekalant, prokainamid, kvinidin, sotalol);
- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih ali glivičnih okužb (npr. azitromicin, ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, roksitromicin, flukonazol) ali malarije (npr. klorokin, halofantrin, hidroksiklorokin);
- nekatera zdravila za zdravljenje boleznih prebavil (npr. klorpromazin, domperidon, droperidol in ondansetron za slabost s siljenjem na bruhanje; loperamid za drisko);
- nekatera zdravila za zdravljenje shizofrenije in motenj razpoloženja (npr. klorprotiksen, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpirid);
- druga zdravila (npr. anagrelid in cilostazol za preprečevanje krvnih strdkov; bepridil za visok krvni tlak; donepezil za Alzheimerjevo bolezen; metadon za bolečino in zasvojenost z opiodi; pimozid za trzljaje, povezane s Touretteovim sindromom; terfenadin za alergijski rinitis; terodilin za urinsko inkontinenco).

Posvetujte se z zdravnikom, če jemljete katero koli od teh zdravil.

Zdravilo KRAZATI skupaj s hrano in pijačo

Pitje določenih blagovnih znamk grenivkinega soka v velikih količinah, ko začinjate jemati zdravilo KRAZATI, lahko zveča tveganje za neželene učinke, tako da zveča količino zdravila KRAZATI v krvi.

Nosečnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ne jemljite zdravila KRAZATI, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, razen če vam tako svetuje zdravnik. Učinki zdravila KRAZATI pri nosečnicah niso znani.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom KRAZATI in še vsaj 5 dni po zadnjem odmerku, da preprečijo zanositev. Z zdravnikom se posvetujte o najprimernejši kontracepciji za vas.

Dojenje

Ne smete dojiti, ko se zdravite z zdravilom KRAZATI. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

Upravljanje vozil in strojev

Zdravilo KRAZATI ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se počutite omotični, se vam vrtili ali ste utrujeni, ne smete voziti, uporabljati strojev ali sodelovati v dejavnostih, kjer bi to lahko ogrozilo vas ali druge.

3. Kako jemati zdravilo KRAZATI

To zdravilo vam bo predpisal zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Priporočeni odmerek so **tri 200-mg tablete (skupno 600 mg) dvakrat na dan**.

Ne spremenite svojega odmerka, razen če vam tako naroči zdravnik ali farmacevt. Zdravnik bo morda zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje, odvisno od tega, kako ga prenašate.

Kako jemati zdravilo

Vzemite zdravilo vsak dan ob istem času.

Zdravilo lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Tablete pogoltnite cele z vodo.

Če ne morete pogoltniti celih tablet:

- dajte svoj odmerek zdravila KRAZATI v polovico kozarca (ne manj kot 120 ml) negazirane pitne vode na sobni temperaturi, pri čemer pa tablet ne zdrobite. Ne uporabljajte nobenih drugih tekočin, vključno s kislimi pijačami (npr. sadnimi sokovi).
- Nežno mešajte, dokler ni raztopina videti bela z majhnimi koščki tablet. Teh koščkov ne žvečite.
- Raztopino takoj popijte.
- Kozarec nato zopet do polovice napolnite z vodo, pomešajte in vodo takoj popijte, da tako zagotovite, da ste vzeli celoten odmerek zdravila KRAZATI.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila KRAZATI, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot je priporočeno, takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če bruhate, potem ko ste vzeli zdravilo KRAZATI

Če po jemanju odmerka bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka. Vzemite svoj naslednji odmerek ob načrtovanem času.

Če ste pozabili vzeti zdravilo KRAZATI

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite, takoj ko je možno. Če odmerek zamudite za več kot 4 ure, izpustite ta odmerek in vzemite naslednji odmerek ob načrtovanem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo KRAZATI

Ne prenehajte jemati tega zdravila. Prej se posvetujte z zdravnikom. Pomembno je, da to zdravilo jemljete vsak dan, tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb) in možni resni neželeni učinki zdravila KRAZATI:

- podaljšanje intervala QT, nepravilnost srčnega prevajanja, ki lahko privede do življenjsko nevarnega srčnega ritma.

Takoj obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo:

- bolečine v prsnem košu;
- kratka sapa;
- hiter srčni utrip ali razbijanje srca;

Zdravnik bo morda spremljal vaše srce z EKG (elektrokardiogramom) in morda se bo odločil, da zmanjša odmerek zdravila KRAZATI ali prekine zdravljenje (glejte poglavje 2).

- Zvišane ravni določenih jetrnih encimov (ALT, AST) in bilirubina (snovi v jetrih, ki lahko povzročijo porumenelost kože in oči) so znaki težav z jetri. Zdravnik bo moral narediti krvne preiskave, da preveri, kako dobro delujejo vaša jetra, in morda se bo odločil, da zmanjša odmerek zdravila KRAZATI ali prekine zdravljenje (glejte poglavje 2).

Drugi možni neželeni učinki zdravila KRAZATI lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), ki lahko povzroči utrujenost in blede kožo;
- majhno število limfocitov (vrsta bele krvne celice; limfocitopenija);
- nizke ravni natrija v krvi, ki lahko povzročijo glavobol, utrujenost, epileptične krče in komo;
- izguba apetita;
- občutek omotice, občutek vrtenja;
- znak poslabšanja težav z ledvicami (zvišan kreatinin);
- siljenje na bruhanje (navzea);
- driska;
- bruhanje;
- nenormalni rezultati krvnih preiskav, ki kažejo visoke ravni lipaze in/ali amilaze v vaši krvi;
- utrujenost, šibkost;
- otekanje, še zlasti gležnjeve in stopal zaradi zastajanja tekočine.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- vnetje v pljučih, ki povzroči pomanjkanje sape in kašelj (pnevmonitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila KRAZATI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki platenke in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo KRAZATI

- Učinkovina je adagrasib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg adagrasiba.
- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460), manitol (E 421), krospovidon, koloidni brezvodni silicijev oksid (E 551), magnezijev stearat (rastlinski).

Filmska obloga

hipromeloza, titanov dioksid (E 171), polidekstroza (E 1200), smukec (E 553b), maltodekstrin, srednjeveržni trigliceridi (rastlinski).

Izgled zdravila KRAZATI in vsebina pakiranja

Zdravilo KRAZATI filmsko obložene tablete so bele do belkaste ovalne tablete s stilizirano črko »M« na eni strani in oznako »200« na drugi strani.

Zdravilo je v belih neprozornih platenkah z belo, za otroke varno zaporko in termičnim indukcijskim tesnilom iz aluminijaste folije. Ena platenka vsebuje dva zavojčka s sušilnim sredstvom iz silikagela, ki morata ostati v platenki, da pomagata zaščititi tablete pred vlago. Ne smete ju pogoltniti.

Velikosti pakiranja so platenke s po 120 ali 180 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Mirati Therapeutics B.V.

Locatellikade 1

1076 AZ Amsterdam

Nizozemska

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano meseca LLLL.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo treba, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.