ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KRAZATI 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg adagrazybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała do białawej, owalna tabletka powlekana, około 8 x 16 mm, oznaczone stylizowaną literą „M” z jednej strony i liczbą „200” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KRAZATI w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small cell lung cancer, NSCLC) z mutacją *KRAS* G12C i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym KRAZATI powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym KRAZATI należy potwierdzić występowanie mutacji *KRAS* G12C za pomocą zwalidowanego testu

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KRAZATI to 600 mg (trzy tabletki 200 mg) dwa razy na dobę.

Czas trwania leczenia
Leczenie produktem leczniczym KRAZATI jest zalecane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Opóźnione lub pominięte dawki
Pacjentów należy poinformować, że jeśli od planowanego czasu przyjęcia dawki upłynęło mniej niż 4 godziny, pacjent powinien przyjąć dawkę jak zwykle. Jeśli od planowanego czasu przyjęcia dawki upłynęło więcej niż 4 godziny, dawkę należy pominąć, a dawkowanie należy wznowić od następnej zaplanowanej dawki. Jeśli po przyjęciu dawki wystąpią wymioty, należy poinformować pacjentów, że nie powinni przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy przyjąć zgodnie z zaleceniami.

Dostosowanie dawki podczas leczenia
Zalecane poziomy zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.: Zalecane poziomy zmniejszenia dawki w przypadku działań niepożądanych

Poziom zmniejszenia dawki	Zmniejszone dawkowanie
Pierwsze zmniejszenie dawki	Dwie tabletki 200 mg (400 mg) dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	Trzy tabletki 200 mg (600 mg) raz na dobę

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych podano w tabeli 2. Ciężkie (np. stopnia 3.) lub przekraczające próg tolerancji działania niepożądane wymagają przerwania podawania produktu leczniczego KRAZATI do czasu zaobserwowania wystarczającej poprawy przed wznowieniem podawania dawki.

Tabela 2.: Zalecane modyfikacje dawkowania w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie[a]	Modyfikacja leczenia
Nudności lub wymioty pomimo odpowiedniego leczenia wspomagającego (w tym leczenia przeciwwymiotnego)	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KRAZATI do czasu powrotu do ≤ stopnia 1. lub powrotu do stanu wyjściowego Wznowić podawanie produktu leczniczego KRAZATI w następnej mniejszej dawce
Biegunka pomimo odpowiedniego leczenia wspomagającego (w tym leczenia przeciwbiegunkowego)	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KRAZATI do czasu powrotu do ≤ stopnia 1. lub powrotu do stanu wyjściowego Wznowić podawanie produktu leczniczego KRAZATI w następnej mniejszej dawce
Hepatotoksyczność	AspAT lub AlAT stopnia 2. (3- do 5-krotność GGN)	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego KRAZATI do następnego niższego poziomu
	AspAT lub AlAT stopnia 3. lub 4. (>5-krotność GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KRAZATI do czasu powrotu do ≤ stopnia 1. lub powrotu do stanu wyjściowego Wznowić podawanie produktu leczniczego KRAZATI w następnej mniejszej dawce
	AspAT lub AlAT >3 × GGN ze stężeniem bilirubiny całkowitej >2 × GGN przy braku alternatywnych przyczyn	Zaprzestać na stałe podawania produktu leczniczego KRAZATI

Działanie niepożądane	Nasilenie[a]	Modyfikacja leczenia
Wydłużenie odstępu QTc	Stopień 3. (QTc ≥501 ms lub >60 ms zmiany od punktu wyjściowego)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KRAZATI do czasu powrotu do ≤ stopnia 1. lub powrotu do stanu wyjściowego Wznowić podawanie produktu leczniczego KRAZATI w następnej mniejszej dawce
	Stopień 4. (arytmia komorowa)	Zaprzestać na stałe podawania produktu leczniczego KRAZATI
Inne działania niepożądane	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KRAZATI do czasu powrotu do ≤ stopnia 1. lub powrotu do stanu wyjściowego Wznowić podawanie produktu leczniczego KRAZATI w następnej mniejszej dawce

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy
[a] Klasyfikacja stopnia zdefiniowana na podstawie wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych opracowanych przez National Cancer Institute (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 5.0

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy pacjentami starszymi i młodszymi niż 65 lat. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Nie zaleca się dostosowywania dawki (patrz „Szczególne grupy pacjentów" w punkcie 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie oczekuje się istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce adagrazybu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (klasy A do C w klasyfikacji Childa-Pugha). Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności adagrazybu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy KRAZATI jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku i należy je połykać w całości, popijając wodą. Podawanie z posiłkiem może poprawić tolerancję.

Podawanie pacjentom mającym trudności z połykaniem pokarmów stałych
Pacjenci mogą rozpuścić tabletki w 120 ml niegazowanej wody o temperaturze pokojowej, bez rozgniatania ich. Nie wolno stosować innych płynów. Pacjenci powinni mieszać do momentu rozpuszczenia tabletek i natychmiast wypić. Mieszanina może być biała, z małymi kawałkami tabletek, których nie należy rozgryzać. Naczynie należy przepłukać dodatkowymi 120 ml wody, które należy natychmiast przyjąć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit

Podczas stosowania adagrazybu mogą wystąpić działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit, w tym biegunka, nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować i stosować odpowiednie leczenie wspomagające, w tym leki przeciwbiegunkowe, przeciwwymiotne lub uzupełnianie płynów zgodnie ze wskazaniami. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego KRAZATI, tymczasowo wstrzymać podawanie do momentu powrotu do ≤ stopnia 1. lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych adagrazybem występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8).

Badania laboratoryjne wątroby, w tym aktywność AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej i stężenie bilirubiny we krwi, należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc przez 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym KRAZATI oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, z częstszym wykonywaniem badań u pacjentów, u których występuje zwiększona aktywności aminotransferaz i (lub) fosfatazy alkalicznej. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy zmniejszyć dawkę adagrazybu, tymczasowo wstrzymać podawanie do momentu powrotu do ≤ stopnia 1. lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce lub trwale zaprzestać podawania. Szczegółowe wytyczne dotyczące dawkowania produktu leczniczego KRAZATI u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz podano w punkcie 4.2.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych adagrazybem może wystąpić wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów wykonać wyjściowy elektrokardiogram (EKG) i powtarzać go w czasie leczenia.

Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego KRAZATI u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, u pacjentów ze współistniejącym wydłużeniem odstępu QTc oraz u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła arytmia typu *torsades de pointes*. Należy rozważyć okresową kontrolę elektrokardiogramu i stężenia elektrolitów u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami elektrolitowymi lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. W zależności od nasilenia działania niepożądanego oraz po skorygowaniu ewentualnych zaburzeń elektrolitowych można kontynuować leczenie produktem leczniczym KRAZATI w zmniejszonej dawce lub tymczasowo zaprzestać jego stosowanie, a następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce po powrocie do ≤ stopnia 1. lub powrocie do stanu wyjściowego. U pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu QTc z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zagrażającej życiu arytmii, należy na stałe zaprzestać podawania produktu leczniczego KRAZATI (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8). Należy unikać stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP3A

Adagrazyb jest silnym inhibitorem CYP3A4. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie produktów leczniczych, których klirens jest w dużym stopniu zależny od CYP3A i których zwiększone stężenia w osoczu są związane z poważnymi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami (np. alfuzosyna, amiodaron, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, ergotamina, dihydroergotamina, kwetiapina, lowastatyna, symwastatyna, syldenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, tikagrelor i takrolimus).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions)

W związku ze stosowaniem produktu KRAZATI zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), które mogą być śmiertelne lub stanowić zagrożenie życia.

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u nich reakcje skórne. Jeśli podejrzewa się SCAR, należy wstrzymać leczenie produktem KRAZATI, a pacjenta skierować do wyspecjalizowanej jednostki w celu oceny i leczenia. W razie potwierdzenia zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka lub zespołu DRESS, występujących w związku ze stosowaniem adagrasibu, należy zaprzestać stosowania produktu KRAZATI.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że adagrazyb jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i jest odwracalnym inhibitorem CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4, jak również zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4. *In vitro* adagrazyb jest substratem BCRP i hamuje P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 i OCT1.

Wpływ innych produktów leczniczych na adagrazyb

Silne induktory CYP3A
Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny 600 mg raz na dobę (silny induktor CYP3A4) z pojedynczą dawką 600 mg adagrazybu zmniejszało C_{max} adagrazybu o 88% i AUC o 95% u osób zdrowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A.

Silne inhibitory CYP3A
C_{max} adagrazybu zwiększyło się 2,4-krotnie, a AUC 4-krotnie po jednoczesnym zastosowaniu pojedynczej dawki 200 mg (0,33-krotność zatwierdzonej zalecanej dawki) z itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A). Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A.

Wpływ adagrazybu na inne produkty lecznicze

Substraty enzymów cytochromu P450 (CYP)
Substraty CYP3A4: Jednoczesne podawanie doustne midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A4) z wielokrotnymi dawkami adagrazybu (400 mg dwa razy na dobę) zwiększało AUC midazolamu około 21-krotnie u osób zdrowych. Przewiduje się, że podawanie wielokrotnych dawek adagrazybu 600 mg dwa razy na dobę u pacjentów zwiększy AUC podawanego doustnie midazolamu 31-krotnie. Należy unikać jednoczesnego stosowania adagrazybu z wrażliwymi substratami CYP3A, chyba że w ChPL dla tych substratów zalecono inaczej.

Substraty CYP2C9: In vitro adagrazyb hamuje CYP2C9. Należy unikać jednoczesnego stosowania adagrazybu z wrażliwymi substratami CYP2C9, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, chyba że w ChPL dla tych substratów zalecono inaczej.

Substraty CYP2D6: Jednoczesne podawanie dekstrometorfanu (wrażliwego substratu CYP2D6) z wielokrotnymi dawkami adagrazybu (400 mg dwa razy na dobę) zwiększało AUC dekstrometorfanu

1,8-krotnie u osób zdrowych. Przewiduje się, że podawanie adagrazybu w dawce 600 mg dwa razy na dobę u pacjentów zwiększy AUC dekstrometorfanu 2,4-krotnie. Należy unikać jednoczesnego stosowania adagrazybu z wrażliwymi substratami CYP2D6, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, chyba że w ChPL dla tych substratów zalecono inaczej.

Systemy transporterów

Substraty glikoproteiny P (P-gp)
Podawanie adagrazybu w dawce pojedynczej 600 mg zwiększało C_{max} i AUC digoksyny (substratu P-gp) odpowiednio 1,1-krotnie i 1,4-krotnie u osób zdrowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania adagrazybu z substratami P-gp, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, chyba że w ChPL dla tych substratów zalecono inaczej.

Substraty białka oporności raka piersi (BCRP) lub polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (OATP1B1)
Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozuwastatyny (substratu BCRP/OATP1B1) podczas jednoczesnego podawania z adagrazybem.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc

Nie jest znany wpływ jednoczesnego podawania z adagrazybem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Należy unikać stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania takich produktów leczniczych, należy przeprowadzać okresową kontrolę EKG (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Adagrazyb nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Pacjentki w wieku rozrodczym otrzymujące adagrazyb muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki adagrazybu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania adagrazybu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Adagrazyb nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności adagrazybu lub jego metabolitów w mleku ludzkim, wpływu adagrazybu na organizm dziecka karmionego piersią lub na wytwarzanie mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Adagrazyb nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące możliwego wpływu adagrazybu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Adagrazyb wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas podawania adagrazybu mogą występować zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i zmęczenie) (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i o tym, że jeśli to nastąpi, nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać innych czynności, które mogłyby stanowić zagrożenie dla nich samych lub innych osób.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka (65,2%), nudności (59,9%), zmęczenie (54,3%), wymioty (50,3%), zmniejszenie łaknienia (32,9%), niedokrwistość (32,4%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (31,7%), zwiększenie aktywności AspAT (29,0%), zwiększenie aktywności AlAT (28,3%), obrzęk obwodowy (23,0%), zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (18,1%), zawroty głowy (17,1%) i hiponatremia (17,1%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane (stopień NCI CTCAE ≥ 3) to: zmęczenie (9,0%), niedokrwistość (7,2%), zwiększenie aktywności AlAT (6,6%), zwiększenie aktywności lipazy (4,8%), zwiększenie aktywności AspAT (4,6%), hiponatremia (4,0%), zmniejszenie liczby limfocytów (3,7%) i wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (3,4%).

Najczęstsze poważne działania niepożądane to: wymioty (2,8%), nudności (2,1%), ostre uszkodzenie nerek (2,2%), biegunka (1,3%) i zwiększenie aktywności AlAT (1,0%).

Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia to: zapalenie płuc (<1%), nudności (<1%), zmęczenie (<1%), zwiększenie aktywności AlAT (<1%) i zwiększenie aktywności AspAT (<1%).

Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia to: nudności (14,7%), biegunka (13,3%), wymioty (13,4%), zmęczenie (10,2%), zwiększenie aktywności AlAT (10,2%), zwiększenie aktywności AspAT (7,3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (6,9%), niedokrwistość (3,5%) i wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (3,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych są wymienione według klasyfikacji układów i narządów, zalecanej terminologii i według częstości występowania.

Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych pochodzą od 821 pacjentów, którzy otrzymywali adagrazyb w dawce 600 mg dwa razy na dobę przez medianę czasu trwania 5,2 miesiąca w połączonych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z mutacją *KRAS* G12C w przypadku wszystkich guzów litych. Informacje na temat charakterystyki uczestników głównego badania klinicznego, patrz punkt 5.1.

Częstości działań niepożądanych z badań klinicznych są przedstawiane jako częstości zdarzeń niepożądanych ze wszystkich przyczyn; część zdarzeń uwzględnionych w oszacowaniu częstości działań niepożądanych może mieć inne przyczyny, takie jak leczona choroba, jednocześnie stosowane produkty lecznicze lub inne niepowiązane przyczyny.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych adagrazybem

	Wszyscy pacjenci leczeni adagrazybem w dawce 600 mg dwa razy na dobę w badaniach klinicznych N = 821		
Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	**Częstość występowania**	Wszystkie stopnie %	Stopień ≥3. %
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	32,4	7,2
Zmniejszenie liczby limfocytów[1]	Często	9,9	3,7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hiponatremia	Bardzo często	17,1	4,0
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	32,9	2,7
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy[2]	Bardzo często	17,1	1,5
Zaburzenia serca			
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Bardzo często	11,0	3,4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zapalenie płuc	Często	3,9	1,1
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	65,2	5,1
Nudności	Bardzo często	59,9	4,6
Wymioty	Bardzo często	50,3	3,3
Zwiększenie aktywności lipazy	Bardzo często	12,9	4,8
Zwiększenie aktywności amylazy	Bardzo często	10,7	1,7
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Hepatotoksyczność[3]	Bardzo często	41,1	11,3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często	31,7	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie[4]	Bardzo często	54,3	9,0
Obrzęk obwodowy	Bardzo często	23,0	<1

[1] Obejmuje zmniejszenie liczby limfocytów i limfocytopenię
[2] Obejmuje zawroty głowy i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
[3] Obejmuje zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie wyników testów czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej, polekowe uszkodzenie wątroby, cytolizę wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, hiperbilirubinemię, hipertransaminazemię, uszkodzenie wątroby oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz i mieszane uszkodzenie wątroby
[4] Obejmuje zmęczenie i astenię

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit
Działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit występują u 85,3% pacjentów przyjmujących adagrazyb i obejmują biegunkę (65,2%, ≥ stopnia 3. 5,1%), nudności (59,9%, ≥ stopnia 3. 4,6%) i wymioty (50,3%, ≥ stopnia 3. 3,3%). Zdarzenia te mogą prowadzić do potencjalnych konsekwencji, takich jak odwodnienie, hiponatremia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i ostre uszkodzenie nerek.

Biegunka, nudności i wymioty prowadziły do przerwania podawania lub zmniejszenia dawki odpowiednio u 13,3%, 14,7% i 13,4% pacjentów. Zaprzestanie leczenia z powodu nudności wynosiło 0,4%,z powodu biegunki wynosiło 0,2%, a z powodu wymiotów wynosiło 0,1%.

Hepatotoksyczność
Reakcje związane z hepatotoksycznością zgłaszano u 41,0% (wszystkie stopnie) i 11,3% (stopień ≥3.) pacjentów leczonych adagrazybem. Zwiększenie aktywności AlAT wystąpiło u 28,3% pacjentów, a zwiększenie aktywności AspAT u 29,0% pacjentów. Zwiększenie aktywności stopnia ≥3. AlAT i AspAT wystąpiło u odpowiednio 6,6% i 4,6% pacjentów. Uszkodzenie wątroby zgłaszano u <1% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 22 dni w przypadku zwiększenia aktywności AlAT i AspAT, 63 dni w przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi i 22 dni w przypadku zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, z medianą czasu trwania odpowiednio 22, 13 i 35 dni.

Zwiększenie aktywności AlAT spowodowało przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki u 10,2% pacjentów, a zwiększenie aktywności AspAT spowodowało przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki u 7,3% pacjentów. Zaprzestanie leczenia z powodu zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT wynosiło odpowiednio 0,1% i 0,5%.

Wydłużenie odstępu QT
Zwiększenie odstępu QTcF dowolnego stopnia w stosunku do wartości początkowej wystąpiło u 43,9% pacjentów. Zwiększenie odstępu QTcF do stopnia 3. w stosunku do wartości początkowej wystąpiło u 5,2% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wydłużenia odstępu QT zgłoszonego jako ciężkie zdarzenie niepożądane (stopień 3. i powyżej według CTCAE) wynosiła 13 dni, a mediana czasu trwania 7 dni.

Wydłużenie odstępu QT prowadziło do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki u 3,4% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT prowadzącego do zaprzestania leczenia.

Niedokrwistość
Niedokrwistość dowolnego stopnia zgłaszano u 32,4% pacjentów, przy czym u 7,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia ≥3. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia od czasu podania pierwszej dawki wynosiła 27 dni, a mediana czasu trwania 28 dni. Niedokrwistość prowadziła do zmniejszenia dawki lub przerwania jej podawania u 3,5% pacjentów. Nie zgłaszano przypadków zaprzestania leczenia z powodu niedokrwistości.

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi dowolnego stopnia zgłaszano u 31,7% pacjentów, przy czym u <1% pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia ≥3. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia od czasu podania pierwszej dawki wynosiła 22 dni, a mediana czasu trwania 19 dni. W większości przypadków były to wyniki laboratoryjne, które wymagały interwencji, i nie wiadomo, czy zwiększenie to odzwierciedla zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi mogło również wynikać z utraty płynów z przewodu pokarmowego, co może być również związane z odwodnieniem i (lub) hiponatremią.

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi prowadziło do zmniejszenia dawki lub przerwania jej podawania u 6,9% pacjentów. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi prowadziło do zaprzestania leczenia u 0,1% pacjentów.

Hiponatremia
Hiponatremię zgłaszano u 17,1% (wszystkie stopnie) i 4,0% (stopień ≥3.) pacjentów leczonych adagrazybem. Hiponatremia prowadziła do zmniejszenia dawki lub przerwania jej podawania u 1,9% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia od czasu podania pierwszej dawki wynosiła 22 dni, a mediana czasu trwania 15 dni. Nie zaobserwowano hiponatremii prowadzącej do zaprzestania leczenia.

Zmniejszenie liczby limfocytów
Zmniejszenie liczby limfocytów (które odzwierciedla odsetek wyników badań laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych) lub jakiekolwiek pogorszenie w stosunku do wartości początkowej zgłaszano u 62,4% pacjentów, przy czym u 21,1% pacjentów wystąpiło pogorszenie do zdarzeń stopnia ≥ 3. w stosunku do wartości początkowej. Zmniejszenie liczby limfocytów prowadziło do zmniejszenia dawki lub przerwania jej podawania u 0,4% pacjentów. Nie zgłaszano przypadków zaprzestania leczenia z powodu zmniejszenia liczby limfocytów.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Adagrazyb był badany u 396 pacjentów w wieku ≥65 lat. W porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa, z wyjątkiem zmęczenia (46,0% wobec 41,4%); zmniejszonego apetytu (37,4% wobec 28,7%); zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi (36,1% wobec 27,5%); obrzęku obwodowego (27,8% wobec 18,6%) i zawrotów głowy (18,2% wobec 13,2%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie i, jeśli to konieczne, zastosować ogólne leczenie wspomagające. Nie ma swoistego antidotum ani leczenia przedawkowania adagrazybu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX77

Mechanizm działania

Adagrazyb jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) G12C, który kowalencyjnie wiąże się ze zmutowaną cysteiną w KRAS G12C i blokuje zmutowane białko KRAS w jego nieaktywnej, związanej z GDP konformacji, co zapobiega zależnemu od KRAS dokomórkowemu przekazywaniu sygnałów. Adagrazyb hamuje wzrost i żywotność komórek nowotworowych zawierających mutacje *KRAS* G12C i powoduje regresję w nieklinicznych modelach nowotworów *KRAS* G12C-dodatnich przy minimalnym działaniu poza celem.

Elektrofizjologia serca
Na podstawie zależności stężenie-QTcF średnia (90% CI) zmiana QTcF w stosunku do wartości wyjściowej (ΔQTcF) wynosiła 17,93 ms (15,13-20,73 ms) przy populacyjnej średniej geometrycznej maksymalnego stężenia w stanie stacjonarnym ($C_{max,ss}$) u pacjentów po podaniu adagrazybu w dawce 600 mg dwa razy na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność adagrazybu oceniano w KRYSTAL-1 (badanie 849-001), wieloośrodkowym, prowadzonym w jednej grupie, otwartym badaniu kohortowym z wielokrotną ekspansją. Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją *KRAS* G12C, którzy wcześniej byli

leczeni schematem opartym na platynie i inhibitorem punktu kontroli odpowiedzi immunologicznej, zostali włączeni do kohorty A. Identyfikacja mutacji *KRAS* G12C została prospektywnie określona w tkance guza przez lokalne laboratoria przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji (ang. next generation sequencing, NGS), łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) lub sekwencjonowania metodą Sangera. Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu, nowotworowym zapaleniem opon mózgowych, niedawno przebytym znacznym krwiopluciem lub krwotokiem lub wcześniejszym leczeniem inhibitorem *KRAS* G12C zostali wykluczeni z kohorty głównej. Pacjenci otrzymywali adagrazyb w dawce 600 mg doustnie dwa razy na dobę w monoterapii do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w kohorcie A był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) zgodnie z RECIST v1.1, a drugorzędowym punktem końcowym był czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR). Oba punkty końcowe zostały ocenione przez zaślepioną, niezależną komisję centralną.

Do badania włączono ogółem 116 pacjentów, którzy byli leczeni adagrazybem przez medianę 5,7 miesiąca i średnią 7,0 miesięcy.

Mediana wieku wynosiła 64,0 lat (zakres: 25-89 lat); 56,0% stanowiły kobiety; 83,6% stanowiły osoby rasy białej; 7,8% osoby rasy czarnej; 4,3% osoby rasy azjatyckiej i 4,3% osoby rasy innej. Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (15,5%) lub 1 (83,6%). Według badań histologicznych u 97,4% pacjentów stwierdzono gruczolakoraka, a u 88,8% pacjentów wystąpiły przerzuty. Pacjenci otrzymali medianę 2 wcześniejszych terapii systemowych (zakres: 1-7); 43,1% otrzymało 1 linię, 34,5% otrzymało 2 linie, 10,3% otrzymało 3 linie, a 12,1% otrzymało 4 lub więcej linii; 98,3% otrzymało wcześniej zarówno platynę, jak i terapię anty-PD-1/PD-L1. Miejsca występowania choroby to: płuca 86,2%, węzły chłonne 58,6%, kości 43,1%, mózg 29,3%, wątroba 20,7%, nadnercza 19,8% i inne 30,2%.

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4.: Wyniki skuteczności u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *KRAS* G12C, leczonych wcześniej chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorem punktu kontroli odpowiedzi immunologicznej w badaniu KRYSTAL-1

Punkt końcowy	**Adagrazyb (n = 116)**
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (95% CI)[a,b]	41,4 (32,3; 50,9)
Odsetek całkowitych odpowiedzi, %	0,9
Odsetek częściowych odpowiedzi, %	40,5
Czas trwania odpowiedzi[a,b]	
Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią	48
Mediana w miesiącach (95% CI)	8,5 (6,2; 13,8)
Odsetek odpowiedzi ≥ 6 miesięcy, %[c]	58,3

CI = przedział ufności (ang. confidence interval)
[a] Ocena przez zaślepioną, niezależną komisję centralną
[b] Na podstawie odcięcia danych na dzień 15 października 2021
[c] Zaobserwowany odsetek pacjentów, u których czas trwania odpowiedzi wykracza poza punkt graniczny

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań adagrazybu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wszystkich litych i hematologicznych nowotworów złośliwych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka adagrazybu została scharakteryzowana u osób zdrowych i u pacjentów z mutacją *KRAS* G12C. AUC i C_{max} adagrazybu zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 400 mg do 600 mg. W przypadku schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę u pacjentów stan stacjonarny adagrazybu osiągnięto w ciągu 8 dni od podania, a kumulacja adagrazybu była około 6-krotna w stosunku do dawki pojedynczej.

Wchłanianie

Całkowita biodostępność adagrazybu po podaniu doustnym jest nieznana. Mediana t_{max} adagrazybu wynosi około 6 godzin.

Wpływ pokarmu
Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce adagrazybu po podaniu posiłku wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (CV%) pozornej objętości dystrybucji adagrazybu (Vz/F) u osób zdrowych wynosi 942 l (57%). Adagrazyb wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 99%.

Eliminacja

Na podstawie populacyjnej analizy PK, szacowany okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) i pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) w stanie stacjonarnym u pacjentów wynoszą odpowiednio około 29 godzin i 25,8 l/h.

Metabolizm

Adagrazyb jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i hamuje własny metabolizm CYP3A4.

Wydalanie

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki adagrazybu znakowanego radioaktywnie około 75% dawki zostało wydalone z kałem, a 4,5% w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce adagrazybu w zależności od wieku (19 do 89 lat), płci, rasy (biała, czarna i azjatycka), masy ciała (36 do 139 kg), stanu sprawności ECOG (0, 1) lub obciążenia nowotworem. Nie przewiduje się istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce adagrazybu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (CLcr 15 do <90 ml/min oceniane według równania Cockcrofta-Gaulta) lub u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (klasy A do C w klasyfikacji Childa-Pugha).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa adagrazybu po podaniu wielokrotnym u szczurów wystąpiły wczesne zgony po podaniu dawki ≥300 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna dla człowieka 2900 mg/dobę). U zwierząt, które przeżyły, stwierdzono przede wszystkim odwracalną fosfolipidozę w wielu narządach u szczurów i psów. U szczurów tkankami docelowymi były: płuca, tchawica, serce, mięśnie szkieletowe, szpik kostny, śledziona, trzustka i żeńskie narządy płciowe. U psów tkankami docelowymi był: szpik kostny, płuca, serce i śledziona. Zakres wakuolizacji i obecność makrofagów piankowatych były bardziej widoczne u szczurów niż u psów, a efekty te występowały przy narażeniu ogólnoustrojowym (na podstawie AUC) mniejszym niż u ludzi, przy podawaniu adagrazybu w dawce 600 mg dwa razy na dobę u obu gatunków. Dawka, po której nie zaobserwowano działań niepożądanych w 13-tygodniowym badaniu na szczurach i psach wynosiła odpowiednio 150 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna dla człowieka 1450 mg/dobę) i 15 mg/kg mc. (dawka równoważna dla człowieka 600 mg/dobę).

Genotoksyczność/rakotwórczość

Adagrazyb nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w zestawie testów *in vitro* i *in vivo*. Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania adagrazybu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono dedykowanych badań dotyczących wpływu adagrazybu na płodność u zwierząt. W badaniach toksyczności ogólnej, przeprowadzonych na szczurach i psach, stwierdzono występowanie wakuolizacji w narządach płciowych samic, co sugerowało fosfolipidozę, która ustępowała się po zaprzestaniu podawania dawek i nie została uznana za szkodliwą.

Podawanie adagrazybu ciężarnym szczurom w dawkach do 270 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna dla człowieka 2600 mg/dobę) w okresie organogenezy prowadziło do działań toksycznych u matek, jednak przy dawce 90 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna dla człowieka 870 mg/dobę) nie stwierdzono szkodliwego wpływu na matki lub rozwój płodu. U królików przy dawkach 30 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna dla człowieka 580 mg/dobę) nie stwierdzono szkodliwego wpływu na matki i płody. Większe dawki u królików prowadziły do działania toksycznego na matkę i śmiertelności zarodka i płodu. Zarówno w badaniach na szczurach, jak i na królikach, ekspozycje związane z dawkami niepowodującymi działań niepożądanych były mniejsze (mniej niż 1-krotnie) w porównaniu z ekspozycjami uzyskanymi u ludzi po klinicznej dawce 600 mg dwa razy na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Mannitol (E 421)
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
Magnezu stearynian (roślinny)

Otoczka
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Polidekstroza (E 1200)
Talk (E 553b)
Maltodekstryna
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha (roślinne)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną, białą, nieprzezroczystą butelkę z HDPE z białym zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed dostępem dzieci i zgrzewem indukcyjnym z folii aluminiowej. Każda butelka z HDPE zawiera dwa pojemniki z osuszającym żelem krzemionkowym po 1 g.

Wielkości opakowań: butelki zawierające 120 i 180 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 stycznia 2024
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu leczniczego w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adagrazybu w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją *KRAS* G12C podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić raport końcowy, w tym analizę końcową OS, z badania klinicznego fazy III KRYSTAL-12, porównującego adagrazyb z docetakselem w leczeniu uprzednio leczonych pacjentów z NDRP z mutacją *KRAS* G12C. Raport z badania klinicznego zostanie złożony do:	II kw. 2027

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KRAZATI 200 mg tabletki powlekane
adagrazyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg adagrazybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

120 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1744/001 120 tabletek powlekanych
EU/1/23/1744/002 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

KRAZATI 200 mg [Tylko opakowanie zewnętrzne]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko opakowanie zewnętrzne]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN [Tylko opakowanie zewnętrzne]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

KRAZATI 200 mg tabletki powlekane
adagrazyb

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KRAZATI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KRAZATI
3. Jak przyjmować lek KRAZATI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KRAZATI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KRAZATI i w jakim celu się go stosuje

Lek KRAZATI zawiera substancję czynną adagrazyb i należy do grupy leków nazywanych lekami przeciwnowotworowymi lub lekami na raka.

Lek KRAZATI stosuje się w leczeniu dorosłych z rodzajem raka płuc o nazwie niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP), gdy jest on zaawansowany lub rozprzestrzenił się na inne części ciała.

Lek KRAZATI jest stosowany, gdy poprzednie leczenie nie zatrzymało skutecznie rozwoju raka i gdy w komórkach nowotworowych występują mutacje (zmiany), które umożliwiają im wytwarzanie nieprawidłowej postaci białka o nazwie KRAS G12C. Lekarz najpierw zleci badanie, czy w komórkach nowotworowych występuje taka zmiana, aby upewnić się, że lek KRAZATI jest odpowiedni dla pacjenta.

Jak działa lek KRAZATI

Nieprawidłowe białko KRAS G12C sprawia, że komórki nowotworowe rozwijają się bez kontroli. Substancja czynna leku KRAZATI, adagrazyb, przyłącza się do tego nieprawidłowego białka i powstrzymuje jego działanie, co może spowolnić lub zatrzymać rozwój raka.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania tego leku lub powodu jego przepisania pacjentowi należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KRAZATI

Kiedy nie przyjmować leku KRAZATI
- jeśli pacjent ma uczulenie na adagrazyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ mogą one spowodować ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania niepożądane:
  - alfuzosyna (stosowana w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego)
  - amiodaron (stosowany w leczeniu chorób serca)
  - cyzapryd (stosowany w leczeniu objawów nocnej zgagi i innych zaburzeń żołądkowo-jelitowych
  - pimozyd, kwetiapina (leki przeciwpsychotyczne)
  - chinidyna (stosowana w leczeniu malarii i chorób serca)
  - ergotamina, dihydroergotamina (stosowane w leczeniu migreny)
  - lowastatyna, symwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu)
  - syldenafil (w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)
  - triazolam (stosowany w leczeniu bezsenności)
  - sirolimus, takrolimus (stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionych narządów)
  - tikagrelor (stosowany w celu zapobiegania zawałowi serca i udarowi)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KRAZATI należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

Lek KRAZATI może wpływać na wątrobę. Lekarz może przeprowadzać określone badania przed rozpoczęciem przyjmowania leku KRAZATI przez pacjenta, raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące leczenia oraz w przypadku, gdy lekarz uzna to za konieczne. Na podstawie wyników tych badań dawka leku KRAZATI może być zmniejszona, jej podawanie może być przerwane lub leczenie może być zaprzestane.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KRAZATI należy omówić to z lekarzem, jeśli:
- pacjent ma problemy z sercem lub układem krążenia,
- u pacjenta występuje lub występowała nieprawidłowa aktywność elektryczna serca, która wpływa na jego rytm lub
- pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki na serce, które są powiązane z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca, patrz punkt „**Lek KRAZATI a inne leki**”.

Lekarz zdecyduje, czy ten lek jest odpowiedni dla pacjenta, i może monitorować pracę serca za pomocą elektrokardiogramu (EKG; badanie oceniające aktywność elektryczną serca) i odpowiednio dostosować dawkę leku KRAZATI.

W czasie leczenia należy omówić to z lekarzem, jeśli:
- u pacjenta wystąpią objawy, takie jak biegunka, nudności i wymioty. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki lub przerwaniu jej podawania, lub zaprzestaniu leczenia lekiem KRAZATI.
- u pacjenta występują zawroty głowy lub wystąpią jakiekolwiek problemy z sercem, takie jak szybkie lub nieregularne bicie serca.

W związku ze stosowaniem leku KRAZATI notowano występowanie ciężkich, mogących zakończyć się śmiercią, reakcji skórnych (takich jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi).

Należy przerwać stosowanie leku KRAZATI i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi poważnymi reakcjami skórnymi (w tym czerwonawe, nieuwypuklone, tarczowe lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami w środku,

łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu, rozległa wysypka oraz powiększone węzły chłonne). Występowanie takich poważnych wysypek skórnych mogą poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne.

Dzieci i młodzież

Leku KRAZATI nie badano u dzieci ani młodzieży. Leczenie lekiem KRAZATI nie jest zalecane u osób w wieku poniżej 18 lat.

Lek KRAZATI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również suplementów ziołowych i leków wydawanych bez recepty. Wynika to z tego, że lek KRAZATI może wpływać na działanie niektórych innych leków, a niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku KRAZATI.

Jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem KRAZATI, należy zapoznać się z punktem „**Kiedy nie przyjmować leku KRAZATI**”.

Niektóre leki i suplementy ziołowe mogą zmniejszyć skuteczność działania leku KRAZATI poprzez zmniejszenie stężenia leku KRAZATI we krwi. Do takich leków należą:
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy i innych zakażeń)
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki)
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*; dostępny jako lek lub suplement ziołowy, stosowany w leczeniu depresji)

Niektóre leki mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych leku KRAZATI poprzez zwiększenie stężenia leku KRAZATI we krwi. Te leki to:
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol lub worykonazol (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- klarytromycyna, telitromycyna lub troleandomycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- rytonawir (stosowany z innymi lekami w leczeniu zakażenia wirusem HIV)

Lek KRAZATI może nasilać działania niepożądane niektórych leków poprzez zwiększenie stężenia tych leków we krwi. Przykłady takich leków to:
- warfaryna (stosowana w leczeniu zakrzepów krwi). Lekarz może zlecić kontrolę czasu krzepnięcia krwi (badanie czasu protrombinowego lub INR).

Niektóre leki mogą powodować zmiany w przewodzeniu elektrycznym w sercu, szczególnie gdy są przyjmowane razem z lekiem KRAZATI. Przykłady to:
- niektóre leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca (np. amiodaron, dyzopiramid, dofetylid, dronedaron, flekainid, hydrochinidyna, ibutylid, nifekalant, prokainamid, chinidyna, sotalol)
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych (np. azytromycyna, cyprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna, roksytromycyna, flukonazol) lub malarii (np. chlorochina, halofantryna, hydroksychlorochina)
- niektóre leki stosowane w leczeniu zaburzeń żołądka i jelit (np. chloropromazyna, domperydon, droperydol i ondansetron na nudności; loperamid na biegunkę)
- niektóre leki stosowane w leczeniu schizofrenii i zaburzeń nastroju (np. chloroprotyksen, cytalopram, escytalopram, haloperydol, sulpiryd)

- inne (np. anagrelid i cilostazol stosowane w celu zapobiegania zakrzepom krwi; beprydyl na wysokie ciśnienie krwi; donepezil stosowany w chorobie Alzheimera; metadon na ból i uzależnienie od opioidów; pimozyd na tiki związane z zespołem Tourette'a; terfenadyna na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; terodilina na nietrzymanie moczu)

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje wymienione lub jakiekolwiek inne leki.

Stosowanie leku KRAZATI z jedzeniem i piciem

Picie niektórych gatunków soku grejpfrutowego i w dużych ilościach na początku przyjmowania leku KRAZATI może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w wyniku zwiększenia stężenia leku KRAZATI we krwi.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przyjmować leku KRAZATI, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, chyba że lekarz zaleci inaczej. Działanie leku KRAZATI u kobiet w ciąży nie jest znane.

Antykoncepcja

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec ciąży podczas leczenia lekiem KRAZATI i przez co najmniej 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Należy porozmawiać z lekarzem o najodpowiedniejszej metodzie antykoncepcji dla pacjentki.

Karmienie piersią

Nie karmić dziecka piersią w czasie leczenia lekiem KRAZATI. Nie wiadomo, czy lek ten przenika do organizmu dziecka z mlekiem ludzkim.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

KRAZATI wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli u pacjenta występują zawroty głowy, uczucie wirowania lub zmęczenie, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani brać udziału w czynnościach, w których naraża siebie lub innych na niebezpieczeństwo.

3. Jak przyjmować lek KRAZATI

Ten lek zostanie przepisany pacjentowi przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy przyjmować

Zalecana dawka to **trzy tabletki 200 mg (600 mg łącznie), przyjmowane dwa razy na dobę**.

Nie należy zmieniać dawki leku, dopóki nie zaleci tego lekarz lub farmaceuta.
Lekarz może zmniejszyć dawkę lub zaprzestać stosowania leku w zależności od tego, jak dobrze pacjent go toleruje.

Jak przyjmować lek

Lek należy przyjmować codziennie o tej samej porze.
Tabletki można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od posiłków.
Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Jeśli pacjent nie może połykać tabletek w całości:
- Umieścić dawkę leku KRAZATI w połowie szklanki (nie mniej niż 120 ml) niegazowanej wody pitnej o temperaturze pokojowej, bez rozdrabniania tabletek. Nie używać żadnych innych płynów, w tym kwaśnych napojów (np. soków owocowych).
- Delikatnie mieszać, aż mieszanina będzie biała z małymi kawałkami tabletki. Nie należy rozgryzać kawałków.
- Mieszaninę należy natychmiast wypić.
- Wypłukać szklankę dodatkową połową szklanki wody i natychmiast wypić, aby mieć pewność, że pacjent przyjął pełną dawkę leku KRAZATI.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku KRAZATI

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Wymioty po przyjęciu leku KRAZATI

Jeśli po przyjęciu dawki wystąpią wymioty, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o następnej wyznaczonej porze.

Pominięcie przyjęcia leku KRAZATI

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć lek jak najszybciej. W przypadku pominięcia dawki o więcej niż 4 godziny należy ominąć tę dawkę i przyjąć zwykłą dawkę o następnej wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku KRAZATI

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku. Należy najpierw porozmawiać z lekarzem. Ważne jest przyjmowanie tego leku codziennie, przez okres zalecony przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) i ciężkie możliwe działania niepożądane leku KRAZATI to:

- wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodzenia w sercu, które może prowadzić do zagrażającego życiu rytmu serca.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy:
- ból w klatce piersiowej
- duszność
- szybkie bicie serca lub kołatanie serca.

Lekarz może kontrolować pracę serca pacjenta za pomocą EKG (elektrokardiogramu) i może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku KRAZATI lub o zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 2).

- Zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) i stężenia bilirubiny (substancji w wątrobie, która może powodować zażółcenie skóry i oczu) są oznakami problemów z wątrobą. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań krwi, aby sprawdzić czynność wątroby i może zdecydować o zmniejszeniu dawki lub przerwaniu jej podawania albo o zaprzestaniu leczenia lekiem KRAZATI (patrz punkt 2).

Inne możliwe działania niepożądane leku KRAZATI to:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość), co może powodować zmęczenie i bladość skóry
- małe stężenie sodu we krwi, co może powodować bóle głowy, zmęczenie, drgawki i śpiączkę
- utrata apetytu
- zawroty głowy, uczucie wirowania
- oznaka pogorszenia czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny)
- nudności
- biegunka
- wymioty
- nieprawidłowe wyniki badań krwi wskazujące na zwiększoną aktywność lipazy i (lub) amylazy we krwi
- zmęczenie, osłabienie
- obrzęki, zwłaszcza kostek i stóp, spowodowane zatrzymywaniem płynów

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- stan zapalny w płucach powodujący duszność i kaszel (zapalenie płuc)
- mała liczba limfocytów (rodzaj białych krwinek; limfocytopenia)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KRAZATI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KRAZATI
- Substancją czynną leku jest adagrazyb. Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg adagrazybu.
- Pozostałe składniki to:
  Rdzeń tabletki
  Celuloza mikrokrystaliczna (E 460), mannitol (E 421), krospowidon, krzemionka koloidalna bezwodna (E 551), magnezu stearynian (roślinny).
  Otoczka
  Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), polidekstroza (E 1200), talk (E 553b), maltodekstryna, triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha (roślinne).

Jak wygląda lek KRAZATI i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane KRAZATI są białe do białawych, owalne, oznaczone stylizowaną literą „M” z jednej strony i liczbą „200” z drugiej strony.

Lek jest dostarczany w białych, nieprzezroczystych, plastikowych butelkach z białym, zabezpieczającym przed dostępem dzieci wieczkiem i zgrzewem indukcyjnym. Każda butelka zawiera dwa opakowania osuszającego żelu krzemionkowego, który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki przed wilgocią. Nie wolno ich połykać.

Wielkości opakowań to butelki zawierające 120 lub 180 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.