

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KRAZATI 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg adagrasibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá oválná potahovaná tableta o velikosti přibližně 8 × 16 mm se stylizovaným písmenem „M“ na jedné straně a číslicí „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek KRAZATI v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s mutací *KRAS G12C* a progresí onemocnění po nejméně jedné předchozí systémové léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem KRAZATI má zahájit lékař se zkušenostmi s používáním cytostatik.

Před zahájením léčby přípravkem KRAZATI je nutné validovaným testem potvrdit přítomnost mutace *KRAS G12C*.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku KRAZATI je 600 mg (tři 200mg tablety) dvakrát denně.

Délka léčby

Léčba přípravkem KRAZATI se doporučuje do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Opožděné nebo vynechané dávky

Pacienty je třeba poučit, aby dávku užíli jako obvykle, pokud od plánového času užití uplynuly méně než 4 hodiny. Pokud je dávka vynechána déle než 4 hodiny, je třeba ji přeskočit a v užívání přípravku pokračovat další plánovanou dávkou. Pacienty je třeba poučit, aby neužívali dodatečnou dávku, pokud po užití dávky dojde ke zvracení. Další dávku je třeba užít podle předpisu.

Úpravy dávkování během léčby

Doporučené úrovně snížení dávky při léčbě nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úrovně snížení dávky při nežádoucích účincích

Úroveň snížení dávky	Snížená dávka
První snížení dávky	Dvě 200mg tablety (400 mg) dvakrát denně
Druhé snížení dávky	Tři 200mg tablety (600 mg) jednou denně

Doporučené úpravy dávky při nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 2. Pokud se vyskytnou těžké (např. stupeň 3) nebo netolerovatelné nežádoucí účinky, je přípravek KRAZATI nutné vysadit a v užívání pokračovat, teprve až bude pozorováno dostatečné zlepšení.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky při nežádoucích účincích

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava léčby
Nauzea nebo zvracení navzdory vhodné podpůrné péči (včetně léčby antiemetiky)	Stupeň 3 nebo 4	Přípravek KRAZATI vysad'te do zotavení na \leq stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu Obnovte podávání přípravku KRAZATI na nejbližší nižší úrovni dávkování
Průjem navzdory vhodné podpůrné péči (včetně léčby antidiaroiiky)	Stupeň 3 nebo 4	Přípravek KRAZATI vysad'te do zotavení na \leq stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu Obnovte podávání přípravku KRAZATI na nejbližší nižší úrovni dávkování
Hepatotoxicita	Stupeň 2 AST nebo ALT ($3 \times$ až $5 \times$ ULN)	Snižte dávku přípravku KRAZATI na nejbližší nižší úroveň
	Stupeň 3 nebo 4 AST nebo ALT ($> 5 \times$ ULN)	Přípravek KRAZATI vysad'te do zotavení na \leq stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu Obnovte podávání přípravku KRAZATI na nejbližší nižší úrovni dávkování
	AST nebo ALT $> 3 \times$ ULN s celkovým bilirubinem $> 2 \times$ ULN při nepřítomnosti alternativních příčin	Přípravek KRAZATI vysad'te trvale
Prodloužení intervalu QTc	Stupeň 3 (QTc ≥ 501 ms nebo změna oproti výchozímu stavu > 60 ms)	Přípravek KRAZATI vysad'te do zotavení na \leq stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu Obnovte podávání přípravku KRAZATI na nejbližší nižší úrovni dávkování
	Stupeň 4 (komorová arytmie)	Přípravek KRAZATI vysad'te trvale
Další nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo 4	Přípravek KRAZATI vysad'te do zotavení na \leq stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu Obnovte podávání přípravku KRAZATI na nejbližší nižší úrovni dávkování

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot

^a Definice stupňů podle terminologických kritérií pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verze 5.0

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi pacienty staršími a mladšími 65 let. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů ve věku od 75 let jsou omezené. Nedoporučuje se žádná úprava dávky (viz Zvláštní populace v bodu 4.8).

Porucha funkce jater

Neočekávají se žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice adagrasibu u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce jater (třída A až C podle Childa a Pugh). U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost adagrasibu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek KRAZATI je určen k perorálnímu podání. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez něj, polykají se celé a zapíjejí vodou. Podávání s jídlem může zlepšit snášenlivost.

Podávání pacientům, kteří mají potíže s polykáním pevných látek

Pacienti mohou nechat tablety dispergovat (aniž by je rozdrtili) ve 120 ml nesyčené vody o pokojové teplotě. Jiné tekutiny se nesmí používat. Pacienti mají směs míchat, dokud se tablety nedispergují, a poté ihned vypít. Směs může být na pohled bílá s malými kousky tablet, které se nesmí kousat. Nádobu je třeba vypláchnout dalšími 120 ml vody, kterou je třeba ihned vypít.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné používání substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální nežádoucí účinky

S adagrasibem se mohou pojit gastrointestinální (GI) nežádoucí účinky, např. průjem, nauzea a zvracení (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat a poskytovat jim podpůrnou péči, která podle indikace může zahrnovat antidiaroeika, antiemetika nebo náhradu tekutin. V závislosti na závažnosti nežádoucích účinků je dávku přípravku KRAZATI třeba snížit, podávání dočasně vysadit do zotavení na ≤ stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu a potom ho obnovit na snížené dávce (viz bod 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientů léčených adagrasibem se vyskytly zvýšené aminotransferázy (viz bod 4.8).

Výsledky laboratorních testů jaterních funkcí, včetně AST, ALT, alkalické fosfatázy a krevního bilirubinu, je třeba sledovat před zahájením léčby a měsíčně po dobu 3 měsíců po zahájení léčby přípravkem KRAZATI a podle klinické indikace; testy je třeba provádět častěji u pacientů, u kterých dojde k elevacím aminotransferáz a/nebo alkalické fosfatázy. V závislosti na závažnosti nežádoucích účinků je dávku adagrasibu třeba snížit, podávání dočasně vysadit do zotavení na \leq stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu a potom ho obnovit na snížené dávce či podávání trvale ukončit. Specifické pokyny pro dávkování přípravku KRAZATI u pacientů s elevací aminotransferáz jsou uvedeny v bodu 4.2.

Prodloužení intervalu QT

U pacientů léčených adagrasibem může dojít k prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8). Doporučuje se u všech pacientů natočit výchozí elektrokardiogram (EKG) před zahájením léčby a vyšetření opakovat v průběhu léčby.

Pokud je to možné, používání přípravku KRAZATI je třeba se vyhnout u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT, pacientů se současným prodloužením intervalu QTc a pacientů s anamnézou arytmií *torsade de pointes*. U pacientů s kongestivním srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů nebo souběžným užíváním léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodloužují interval QTc, je třeba uvážit pravidelné monitorování elektrokardiogramů a elektrolytů. V závislosti na závažnosti nežádoucích účinků a po korekci případných poruch elektrolytů lze v léčbě přípravkem KRAZATI pokračovat při snížené dávce nebo ji dočasně vysadit a po zotavení na \leq stupeň 1 nebo návratu do výchozího stavu ji obnovit na snížené dávce. U pacientů, u kterých dojde k prodloužení intervalu QTc se známkami a příznaky život ohrožující arytmií, je třeba přípravek KRAZATI vysadit trvale (viz body 4.2, 4.5 a 4.8). Je třeba se vyhnout používání léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodloužují interval QTc (viz bod 4.5).

Substráty CYP3A

Adagrasib je silný inhibitor CYP3A4. Souběžné podávání s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A a u nichž jsou zvýšené plazmatické koncentrace spojovány se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami, je kontraindikováno (např. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, chinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, tikagrelor a takrolimus).

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s přípravkem KRAZATI byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální.

Pacienti musí být upozorněni na známky a příznaky těchto kožních nežádoucích účinků a tyto reakce musí být u nich pečlivě sledovány. Pokud existuje podezření na SCAR, léčba přípravkem KRAZATI musí být přerušena a pacient má být předán k posouzení a léčbě na specializované pracoviště. Pokud se SJS, TEN nebo DRESS v souvislosti s podáváním adagrasibu potvrdí, musí být léčba přípravkem KRAZATI trvale ukončena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* prokázaly, že adagrasib je metabolizován primárně prostřednictvím CYP3A4 a je reverzibilním inhibitorem CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 a časově závislým inhibitorem CYP3A4. *In vitro* je adagrasib substrátem BCRP a inhibuje P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 a OCT1.

Účinky jiných léčivých přípravků na adagrasib

Silné induktory CYP3A

Souběžné podávání opakovaných dávek rifampicinu 600 mg denně (silný induktor CYP3A4) s jednou dávkou 600 mg adagrasibu snížilo u zdravých subjektů C_{\max} adagrasibu o 88 % a plochu pod křivkou (AUC) o 95 %. Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných induktorů CYP3A.

Silné inhibitory CYP3A

C_{\max} adagrasibu se zvýšila 2,4násobně a AUC se zvýšila 4násobně po souběžném podání jedné dávky 200 mg (0,33násobek doporučené dávky) s itrakonazolem (silný inhibitor CYP3A). Souběžnému používání silných inhibitorů CYP3A je třeba se vyhnout.

Účinky adagrasibu na ostatní léčivé přípravky

Substráty enzymů cytochromu P450 (CYP)

Substráty CYP3A4: Souběžné podávání perorálního midazolamu (citlivý substrát CYP3A4) a opakovaných dávek adagrasibu (400 mg dvakrát denně) vedlo u zdravých subjektů k přibližně 21násobnému zvýšení AUC midazolamu. Při podávání opakovaných dávek adagrasibu (600 mg dvakrát denně) se předpokládá, že u pacientů dojde k 31násobnému zvýšení AUC perorálního midazolamu. Vyhněte se souběžnému používání adagrasibu s citlivými substráty CYP3A, pokud v souhrnu údajů o přípravku pro tyto substráty není doporučeno jinak.

Substráty CYP2C9: Adagrasib *in vitro* inhibuje CYP2C9. Vyhněte se souběžnému používání adagrasibu s citlivými substráty CYP2C9, jestliže minimální změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, pokud v souhrnu údajů o přípravku pro tyto substráty není doporučeno jinak.

Substráty CYP2D6: Souběžné podávání dextromethorfanu (citlivý substrát CYP2D6) a opakovaných dávek adagrasibu (400 mg dvakrát denně) vedlo u zdravých subjektů k přibližně 1,8násobnému zvýšení AUC dextromethorfanu. Při podávání adagrasibu v dávce 600 mg dvakrát denně se předpokládá, že u pacientů dojde k 2,4násobnému zvýšení AUC dextromethorfanu. Vyhněte se souběžnému používání adagrasibu s citlivými substráty CYP2D6, jestliže minimální změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, pokud v souhrnu údajů o přípravku pro tyto substráty není doporučeno jinak.

Transportní systémy

Substráty P-glykoproteinu (P-gp)

Podání jedné dávky adagrasibu 600 mg došlo u zdravých subjektů k 1,1násobnému zvýšení C_{\max} a 1,4násobnému zvýšení AUC digoxinu (substrát P-gp). Vyhněte se souběžnému používání adagrasibu s substráty P-gp, jestliže minimální změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, pokud v souhrnu údajů o přípravku pro tyto substráty není doporučeno jinak.

Substráty proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) nebo polypeptidů transportujících organické anionty 1B1 (OATP1B1)

Při souběžném podávání s adagrasibem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rosuvastatinu (substrát BCRP/OATP1B1).

Léčivé přípravky prodlužující interval QTc

Účinek souběžného podávání léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují interval QTc, s adagrasibem, není znám. Je třeba se vyhnout používání léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují interval QTc. Pokud se souběžnému podávání těchto léčivých přípravků nelze vyhnout, je třeba provádět pravidelné kontroly EKG (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Používání adagrasibu se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Pacientky ve fertilním věku, které dostávají adagrasib, musí v průběhu léčby a nejméně 5 dní po poslední dávce adagrasibu používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání adagrasibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Adagrasib není během těhotenství doporučován.

Kojení

Údaje o přítomnosti adagrasibu nebo jeho metabolitů v lidském mateřském mléce ani o účincích adagrasibu na kojené dítě nebo tvorbu mléka nejsou k dispozici. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Adagrasib se nemá používat v období kojení.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje o možných účincích adagrasibu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Adagrasib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání adagrasibu se mohou vyskytnout závratě (včetně vertiga a únavy) (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba poučit, že se mohou vyskytnout závratě a že v takovém případě nemají řídit, obsluhovat stroje ani vykonávat jiné činnosti, které by ohrozily je samotné nebo ostatní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem (71,5 %), nauzea (68,1 %), zvracení (57,7 %), únava (57,3 %), anémie (33,5 %), zvýšení kreatininu v krvi (31,5 %), snížení chuti k jídlu (30,0 %), periferní edém (30,0 %), zvýšení AST (28,5 %), zvýšení ALT (27,7 %), závratě (21,5 %), hyponatremie (21,2 %) a zvýšení alkalické fosfatázy v krvi (20,0 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 3 . stupeň dle NCI CTCAE) jsou anémie (11,2 %), únava (8,8 %), hyponatremie (6,2 %), zvýšení lipázy (5,8 %), snížení počtu lymfocytů (5,0 %), prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (5,0 %), zvýšení ALT (5,0 %) a zvýšení AST (5,0 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou zvýšení kreatininu v krvi (2,7 %), hyponatremie (2,7 %) a nauzea (2,3 %).

Nežádoucími účinky vedoucími k vysazení léčby jsou pneumonitida (< 1 %), nauzea (< 1 %), únava (< 1 %), zvýšení ALT (< 1 %) a zvýšení AST (< 1 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k snížení dávky nebo přerušení léčby jsou nauzea (20,4 %), únava (14,6 %), průjem (14,2 %), zvracení (13,5 %), zvýšení ALT (11,2 %), zvýšení AST (9,2 %), zvýšení kreatininu v krvi (6,2 %), prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (5,8 %) a anémie (5,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené z klinických hodnocení jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů, preferovaných termínů a frekvence.

Odhady frekvence nežádoucích účinků jsou odvozeny od 260 pacientů vystavených adagrasibu v dávce 600 mg dvakrát denně s mediánem trvání léčby 7,3 měsíce ve sdružených klinických hodnoceních s pacienty pozitivními na mutaci *KRAS* G12C, s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC (n = 188), kolorektálním karcinomem (n = 46) a dalšími solidními nádory (n = 26). Údaje o subjektech v hlavní klinické studii viz bod 5.1.

Frekvence nežádoucích účinků z klinických hodnocení jsou zobrazeny jako frekvence nežádoucích účinků ze všech příčin; část příhod zahrnutých do odhadu frekvence daného nežádoucího účinku může mít jiné příčiny, např. léčené onemocnění, souběžnou medikaci nebo jiné nesouvisející příčiny.

Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených adagrasibem

	Všechny subjekty, kterým byl v klinických hodnoceních podáván adagrasib v dávce 600 mg dvakrát denně n = 260		
Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Všechny stupně %	≥ 3 . stupeň %
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie	velmi časté	33,5	11,2
Snížení počtu lymfocytů ¹	velmi časté	10,8	5,0
Poruchy metabolismu a výživy			
Hyponatremie	velmi časté	21,2	6,2
Snížení chuti k jídlu	velmi časté	30,0	2,3
Poruchy nervového systému			
Závrat ²	velmi časté	21,5	1,5
Srdeční poruchy			
Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu	velmi časté	17,3	5,0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Pneumonitida	časté	5,4	1,9
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	velmi časté	71,5	4,6
Nauzea	velmi časté	68,1	4,2
Zvracení	velmi časté	57,7	1,9
Zvýšení lipázy	velmi časté	13,1	5,8
Zvýšení amylázy	velmi časté	11,9	< 1
Poruchy jater a žlučových cest			
Hepatotoxicita ³	velmi časté	39,2	7,7
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšení kreatininu v krvi	velmi časté	31,5	< 1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava ⁴	velmi časté	57,3	8,8
Periferní edém	velmi časté	30,0	< 1

¹ Zahrnuje snížení počtu lymfocytů a lymfopenii

² Zahrnuje závrať a vertigo

³ Zahrnuje zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení gama glutamyltransferázy, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení funkčních jaterních testů a smíšené poranění jater

⁴ Zahrnuje únavu a astenii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Gastrointestinální (GI) nežádoucí účinky se vyskytují u 90,0 % pacientů užívajících adagrasib a zahrnují průjem (71,5 %, ≥ 3 . stupeň u 4,6 %), nauzeu (68,1 %, ≥ 3 . stupeň u 4,2 %) a zvracení (57,7 %, ≥ 3 . stupeň u 1,9 %). Tyto nežádoucí účinky mohou vést k potenciálním následkům, např. dehydrataci, hyponatremii, zvýšení kreatininu v krvi a akutnímu poškození ledvin.

Průjem vedl k přerušení léčby nebo snížení dávky u 14,2 % pacientů, nauzea u 20,4 % pacientů a zvracení u 13,5 % pacientů. Nauzea byla příčinou vysazení u 0,4 % případů. Nebyla hlášena žádná vysazení léčby kvůli průjmu nebo zvracení.

Hepatotoxicita

Nežádoucí účinky související s hepatotoxicitou byly hlášeny u 39,2 % (všechny stupně) a 7,7 % (≥ 3 . stupeň) pacientů léčených adagrasibem. Elevace ALT se vyskytly u 27,7 % pacientů a elevace AST u 28,5 % pacientů. Elevace ALT i AST ≥ 3 . stupně se vyskytly u 5,0 %. Poškození jater bylo hlášeno u < 1 % pacientů. Medián doby do prvního nástupu nežádoucích účinků byl 22 dní pro zvýšení ALT a AST, 39,5 dne pro zvýšení bilirubinu v krvi a 25,5 dne pro zvýšení alkalické fosfatázy v krvi; medián jejich trvání byl 17, 15, 7,5 respektive 22 dní.

Elevace ALT vedly k přerušení léčby a/nebo snížení dávky u 11,2 % pacientů a elevace AST vedly k přerušení léčby a/nebo snížení dávky u 9,2 % pacientů. Elevace AST i elevace ALT byla příčinou vysazení u 0,4 % případů.

Prodloužení intervalu QT

Prodloužení korigovaného intervalu QT (QTcF) větší než 500 ms se vyskytlo u více než 6,6 % z 257 pacientů, kteří podstoupili vyšetření EKG jak na počátku, tak během studie. K prodloužení intervalu QTcF > 60 ms oproti výchozímu stavu došlo u 13,2 % pacientů. Medián doby do prvního nástupu prodloužení intervalu QT hlášeného jako závažný nežádoucí účinek (3. a vyšší stupeň dle CTCAE) byl 8 dní a medián trvání byl 6 dní.

Prodloužení intervalu QT vedlo k přerušení léčby a/nebo snížení dávky u 5,8 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4). Nebyla hlášena žádná vysazení léčby kvůli prodloužení intervalu QT.

Anémie

Anémie jakéhokoli stupně byla hlášena u 33,5 % pacientů, přičemž u 11,2 % pacientů se jednalo o nežádoucí účinek ≥ 3 . stupně. Medián doby do prvního nástupu po první dávce byl 22 dní a medián trvání byl 31 dní. Anémie vedla k snížení dávky nebo přerušení léčby u 5,0 % pacientů. Nebyla hlášena žádná ukončení léčby kvůli anémii.

Zvýšení kreatininu v krvi

Zvýšení kreatininu v krvi jakéhokoli stupně bylo hlášeno u 31,5 % pacientů, přičemž u < 1 % pacientů se jednalo o nežádoucí účinek ≥ 3 . stupně. Medián doby do prvního nástupu po první dávce byl 10,5 dne a medián trvání byl 23,0 dní. Ve většině případů se jednalo o laboratorní nálezy, které vyžadovaly intervenci, a není známo, zda tato zvýšení odrážela snížení rychlosti glomerulární filtrace. Kreatinin v krvi mohl také být výsledkem gastrointestinálních ztrát tekutin, které též mohou být spojeny s dehydratací a/nebo hyponatremií.

Zvýšení kreatininu v krvi vedlo k snížení dávky nebo přerušení podávání u 6,2 % pacientů. Nebyla hlášena žádná ukončení léčby kvůli zvýšení kreatininu v krvi.

Hyponatremie

Hyponatremie byla hlášena u 21,2 % (všechny stupně) respektive 6,2 % (≥ 3 . stupeň) pacientů léčených adagrasibem. Hyponatremie vedla k snížení dávky nebo přerušení léčby u 3,1 % pacientů. Medián doby do prvního nástupu po první dávce byl 24 dní a medián trvání byl 15 dní. Nebyla hlášena žádná ukončení léčby kvůli hyponatremii.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Adagrasib byl hodnocen u 117 pacientů ve věku ≥ 65 let. Ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly bezpečnostního profilu s výjimkou únavy (62,4 % vs. 51,7 %), snížení chuti k jídlu (37,6 % vs. 23,8 %) a závratí (27,4 % vs. 15,4 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba léčbu přerušit a zahájit vhodná obecná podpůrná opatření. Pro předávkování adagrasibem není specifické antidotum ani léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX77

Mechanismus účinku

Adagrasib je selektivní, ireverzibilní inhibitor KRAS (homolog virového onkogenu odvozeného od Kirstenova potkaního sarkomu) G12C, který se kovalentně váže na mutovaný cystein v KRAS G12C a uzamyká mutovaný KRAS protein v jeho neaktivní konformaci vázané na GDP, což zabraňuje navazující signalizaci závislé na KRAS. Adagrasib inhibuje růst a viabilitu nádorových buněk v buňkách obsahujících mutace *KRAS* G12C a vede k regresi u *KRAS* G12C pozitivních neklinických modelů nádorů s minimální aktivitou mimo cíl.

Srdeční elektrofyziologie

Na základě vztahu koncentrace-QTcF byla průměrná (90% CI) změna QTcF (Δ QTcF) oproti výchozímu stavu 17,93 ms (15,13–20,73 ms) při populačním geometrickém průměru maximální koncentrace v ustáleném stavu ($C_{\max,ss}$) u pacientů po podávání adagrasibu v dávce 600 mg dvakrát denně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost adagrasibu byla hodnocena ve studii KRYSTAL-1 (studie 849-001), multicentrické, jednoramenné otevřené vícečetné expanzní kohortové studii. Pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací *KRAS* G12C, kteří dříve podstoupili léčbu v režimu s platinou a inhibitorem kontrolních bodů imunitní odpovědi byli zařazeni do pivotní kohorty účinnosti, kohorty A. Identifikace mutace *KRAS* G12C byla prospektivně provedena z nádorové tkáně v místních laboratořích pomocí sekvenování nové generace (NGS), polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo Sangerova sekvenování. Pacienti s aktivními mozgovými metastázami, karcinomatózní meningitidou, anamnézou významné hemoptýzy nebo krvácení z poslední doby nebo předchozí léčbou inhibitorem

KRAS G12C byli z pivotní kohorty vyloučeni. Pacienti užívali adagrasib v dávce 600 mg perorálně dvakrát denně v monoterapii až do nepřijatelné toxicity nebo progresu onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti pro kohortu A byla míra objektivní odpovědi (*objective response rate*, ORR) v souladu s RECIST v1.1. a sekundárním cílovým parametrem bylo trvání odpovědi (*duration of response*, DOR). Oba cílové parametry byly vyhodnoceny v zaslepeném nezávislém centrálním hodnocení.

Celkem 116 pacientů bylo zařazeno a léčeno adagrasibem s mediánem 5,7 měsíce a průměrně 7,0 měsíce.

Medián věku byl 64,0 roku (rozmezí: 25 až 89 let), 56,0 % bylo žen, 83,6 % bylo bělochů, 7,8 % bylo černochů, 4,3 % bylo Asijců a 4,3 % bylo ostatních. Výkonnostní stav dle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) byl 0 (15,5 %) nebo 1 (83,6 %). Histologicky byl nádor u 97,4 % pacientů adenokarcinom a 88,8 % pacientů mělo metastazující onemocnění. Medián počtu předchozích systémových terapií byl 2 (rozmezí: 1 až 7), 43,1 % bylo léčeno 1 linií, 34,5 % bylo léčeno 2 liniemi, 10,3 % bylo léčeno 3 liniemi a 12,1 % bylo léčeno 4 nebo více liniemi; 98,3 % podstoupilo předchozí léčbu platinou i přechází léčbu protilátkami proti PD-1/PD-L1. Místem onemocnění byly plíce 86,2 %, lymfatické uzliny 58,6 %, kost 43,1 %, mozek 29,3 %, játra 20,7 %, nadledviny 19,8 % a jiné 30,2 %.

Výsledky účinnosti shrnuje tabulka 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii KRYSTAL-1 u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací *KRAS G12C*, kteří dříve podstoupili léčbu v režimu s platinou a inhibítorem kontrolních bodů imunitní odpovědi

Cílový parametr	Adagrasib (n = 116)
Míra objektivní odpovědi (95% CI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Míra kompletní odpovědi, %	0,9
Míra částečné odpovědi, %	40,5
Trvání odpovědi^{a,b}	
Počet pacientů s objektivní odpovědí	48
Medián v měsících (95% CI)	8,5 (6,2; 13,8)
Podíl odpovědi \geq 6 měsíců, % ^c	58,3

CI = interval spolehlivosti

^a Vyhodnoceno v zaslepeném nezávislém centrálním hodnocení

^b Uzávěrka sběru údajů: 15. říjen 2021

^c Hlášený podíl pacientů s trváním odpovědi přesahující stanovený čas

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s adagrasibem u všech podskupin pediatrické populace k léčbě všech solidních a hematologických malignit (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečná registrace přípravku

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika adagrasibu byla popsána u zdravých subjektů a u pacientů s mutací *KRAS* G12C. AUC a C_{max} adagrasibu rostou v rozsahu dávek od 400 mg do 600 mg úměrně dávce. U pacientů v dávkovacím režimu 600 mg dvakrát denně bylo ustáleného stavu adagrasibu dosaženo do 8 dnů od zahájení podávání a adagrasib se akumuloval přibližně šestinásobně v porovnání s jednotlivou dávkou.

Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost adagrasibu není známa. Medián T_{max} adagrasibu je přibližně 6 hodin.

Vliv jídla

Po podávání jídla s vysokým obsahem tuků a vysoce kalorického jídla nebyly hlášeny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice adagrasibu.

Distribuce

Geometrický průměr (CV %) zdánlivého distribučního objemu adagrasibu (V_z/F) u zdravých subjektů je 942 l (57 %). Adagrasib je vázán na lidské plazmatické proteiny přibližně z 99 %.

Eliminace

Na základě populační PK analýzy je odhadovaný terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) a zdánlivá perorální clearance (Cl/F) u pacientů v ustáleném stavu přibližně 29 hodin, respektive 25,8 l/h.

Metabolismus

Adagrasib je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 a inhibuje svůj vlastní metabolismus prostřednictvím CYP3A4.

Exkrece

Po podání jedné dávky radioaktivně značeného adagrasibu bylo přibližně 75 % dávky vyloučeno do stolice a 4,5 % vyloučeno do moči.

Zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice adagrasibu v závislosti na věku (19 až 89 let), pohlaví, rase (běloši, černoši a Asijci), tělesné hmotnosti (36 až 139 kg), výkonnostním stavu dle ECOG (0, 1) nebo tumorózní mase. Neočekávají se žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice adagrasibu u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{kr} 15 až < 90 ml/min odhadnutá dle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) ani u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce jater (třída A až C podle Childa a Pugh).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaných dávkách

V neklinických studiích bezpečnosti opakovaných dávek adagrasibu došlo k časným úmrtím u potkanů při dávce ≥ 300 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 2 900 mg/den u člověka). U přeživších potkanů a psů byla primárním nálezem víceorgánová reverzibilní fosfolipidóza. U potkanů zahrnovaly cílové tkáně plíce, tracheu, srdce, kosterní svalstvo, kostní dřev, slezinu, pankreas a samičí pohlavní orgány. U psů cílové tkáně zahrnovaly kostní dřev, plíce, srdce a slezinu. Rozsah vakuolizace a přítomnost pěnitých buněk byly výraznější u potkanů než u psů a tyto účinky se u obou druhů vyskytovaly při systémových expozicích (podle AUC) nižších než u člověka, kterým byl adagrasib podáván v dávce 600 mg dvakrát denně. Nejvyšší dávka bez pozorovatelného nepříznivého účinku ve 13týdenní studii na potkanech

a psech byla 150 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 1 450 mg/den u člověka) respektive 15 mg/kg (ekvivalentní dávce 600 mg/den u člověka).

Genotoxicita / kancerogenita

Sérií *in vitro* a *in vivo* testů nebyla zjištěna mutagenita ani genotoxicita adagrasibu. Hodnocení kancerogenity nebylo u adagrasibu prováděno.

Reprodukční toxicita

S adagrasibem nebyly provedeny žádné samostatné studie reprodukční toxicity na zvířatech. V obecných studiích toxicity na potkanech a psech byly prokázány vakuolizace v samičích pohlavních orgánech, které svědčily pro fosfolipidózu, která byla reverzibilní po ukončení léčby a nebyla považována za nepříznivou.

Podávání adagrasibu březím samicím potkana při dávkách 270 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 2 600 mg/den u člověka) během organogeneze vedlo k mateřské toxicitě, avšak při dávce 90 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 870 mg/den u člověka) nedocházelo k žádným nežádoucím účinkům na vývoj u matky ani plodu. U králíků nedocházelo při dávkách 30 mg/kg/den (ekvivalentní dávce 580 mg/den u člověka) k žádným nežádoucím účinkům na samice ani plody. Vyšší dávky u králíků vedly k mateřské toxicitě a embryofetální letalitě. Ve studiích na potkanech i králících byly expozice spojované s dávkami bez nežádoucích účinků nižší (méně než 1násobně) ve srovnání s expozicemi u člověka při klinické dávce 600 mg dvakrát denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Mannitol (E 421)

Krosповidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Magnesium-stearát (rostlinného původu)

Potahová vrstva

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Polydextróza (E 1200)

Mastek (E 553b)

Maltodextrin

Triacylglyceroly se středním řetězcem(rostlinného původu)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahuje jednu bílou neprůhlednou HDPE lahvičku s bílým dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a indukčním těsněním z hliníkové fólie. HDPE lahvička obsahuje dvě 1g nádoby se silikagelovým vysoušečem.

Velikosti balení: lahvičky se 120 a 180 potahovanými tabletami.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.