

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

KRAZATI 200 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg adagrasib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvid til off-white, oval, filmovertrukket tablet på ca. 8 x 16 mm med et stiliseret "M" på den ene side og "200" præget på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

KRAZATI som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med *KRAS-G12C*-mutation og sygdomsprogression efter mindst én tidligere systemisk terapi.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med KRAZATI skal initieres af en læge med erfaring i anvendelsen af anticancerlægemidler.

Tilstedeværelsen af en *KRAS-G12C*-mutation skal bekræftes ved anvendelse af en valideret test før initiering af terapi med KRAZATI.

#### Dosering

Den anbefalede dosis af KRAZATI er 600 mg (tre 200 mg tabletter) to gange dagligt.

#### *Behandlingsvarighed*

Behandling med KRAZATI anbefales indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

#### *Forsinkede eller glemte doser*

Patienterne skal informeres om, at hvis der er gået mindre end 4 timer siden det planlagte doseringstidspunkt, skal patienten tage dosen som normalt. Hvis en dosis er glemt i mere end 4 timer, skal dosen springes over, og dosering skal genoptages med den næste planlagte dosis. I tilfælde af opkastning, efter at der er taget en dosis, skal patienten informeres om ikke at tage en yderligere dosis. Den næste dosis skal tages som planlagt.

#### *Dosisjusteringer under behandling*

De anbefalede dosisreduktionsniveauer til håndtering af bivirkninger er anført i tabel 1.

**Tabel 1: Anbefalede dosisreduktionsniveauer ved bivirkninger**

Dosisreduktionsniveau	Reduceret dosering
Første dosisreduktion	To 200 mg tabletter (400 mg) to gange dagligt
Anden dosisreduktion	Tre 200 mg tabletter (600 mg) én gang dagligt

De anbefalede dosismodifikationer ved bivirkninger er vist i tabel 2. Svære (f.eks. grad 3) eller uudholdelige bivirkninger kræver afbrydelse af KRAZATI, indtil der er observeret en tilstrækkelig bedring, før dosering genoptages.

**Tabel 2: Anbefalede doseringsmodifikationer ved bivirkninger**

Bivirkning	Sværhedsgrad <sup>a</sup>	Behandlingsmodifikation
Kvalme eller opkastning trods passende støttende behandling (herunder antiemetisk behandling)	Grad 3 eller 4	Afbryd KRAZATI indtil restitution til ≤ grad 1 eller returnering til baseline Genoptag KRAZATI ved det næste lavere dosisniveau
Diarré trods passende støttende behandling (herunder antidiarretisk behandling)	Grad 3 eller 4	Afbryd KRAZATI indtil restitution til ≤ grad 1 eller returnering til baseline Genoptag KRAZATI ved det næste lavere dosisniveau
Hepatotoksicitet	Grad 2 ASAT eller ALAT (3 til 5 gange ULN)	Sænk KRAZATI til det næste lavere niveau
	Grad 3 eller 4 ASAT eller ALAT (> 5 gange ULN)	Afbryd KRAZATI indtil restitution til ≤ grad 1 eller returnering til baseline Genoptag KRAZATI ved det næste lavere dosisniveau
	ASAT eller ALAT > 3 × ULN med total bilirubin > 2 × ULN i fravær af alternative årsager	Permanent seponering af KRAZATI
QTc-forlængelse	Grad 3 (QTc ≥ 501 ms eller > 60 ms ændring fra baseline)	Afbryd KRAZATI indtil restitution til ≤ grad 1 eller returnering til baseline Genoptag KRAZATI ved det næste lavere dosisniveau
	Grad 4 (ventrikulær arytmi)	Permanent seponering af KRAZATI
Andre bivirkninger	Grad 3 eller 4	Afbryd KRAZATI indtil restitution til ≤ grad 1 eller returnering til baseline Genoptag KRAZATI ved det næste lavere dosisniveau

ALAT = alaninaminotransferase, ASAT = aspartataminotransferase, ULN = øvre normalgrænse (*upper limit of normal*)

<sup>a</sup> gradinddeling defineret af *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) version 5.0

### Specielle populationer

#### *Ældre population*

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant forskel blandt patienter, der var ældre og yngre end 65 år. Der er begrænsede data vedrørende sikkerhed og virkning hos patienter i alderen 75 år eller ældre. Der er ingen anbefalet dosisjustering (se Specielle populationer i pkt. 4.8).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der forventes ingen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for adagrasib hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A til C). Der er ingen anbefalet dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen anbefalet dosisjustering for patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Adagrasibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

### Administration

KRAZATI er til oral anvendelse. Tabletterne kan tages med eller uden mad og skal sluges hele med vand. Administration sammen med mad kan forbedre tolerabiliteten.

#### *Administration til patienter, der har svært ved at sluge tabletter*

Patienterne kan dispergere tabletterne i 120 ml ikke-kulsyreholdigt vand ved stuetemperatur uden at knuse dem. Der må ikke anvendes andre væsker. Patienterne skal røre rundt, indtil tabletterne er dispergeret, og straks drikke vandet. Dispersionen kan være hvid med små stykker af tabletterne, der ikke må tygges. Beholderen skal skylles med yderligere 120 ml vand, som skal indtages straks.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anvendelse sammen med CYP3A-substrater med et smalt terapeutisk indeks (se pkt. 4.4 og 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale (GI) bivirkninger, herunder diarré, kvalme og opkastning, kan forekomme med adagrasib (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges og håndteres ved anvendelse af støttende behandling, herunder antidiarretiske midler, antiemetika eller væskeerstatning, efter behov. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen skal dosen af KRAZATI enten reduceres, afbrydes midlertidigt indtil en returnering til  $\leq$  grad 1 eller returnering til baseline, og herefter genoptages ved en reduceret dosis (se pkt. 4.2).

#### Hepatotoksicitet

Forhøjede transaminaser er forekommet hos patienter behandlet med adagrasib (se pkt. 4.8).

Leverlaboratorietests, herunder ASAT, ALAT, alkalisk phosphatase og bilirubin i blodet, skal overvåges før start på behandling og månedligt i 3 måneder efter start på behandling med KRAZATI samt ved klinisk indikation, med hyppigere tests hos patienter, der udvikler forhøjede niveauer af transaminaser og/eller alkalisk phosphatase. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen skal adagrasibdosen enten reduceres, afbrydes midlertidigt indtil en returnering til  $\leq$  grad 1 eller returnering til baseline og herefter genoptages ved en reduceret dosis eller seponeres permanent. I pkt. 4.2 findes en specifik vejledning vedrørende dosishåndtering af KRAZATI hos patienter med forhøjede transaminaser.

## QT-forlængelse

QTc-intervalforlængelse kan forekomme hos patienter behandlet med adagrasib (se pkt. 4.8). Det anbefales, at der laves et baseline-elektrokardiogram (EKG) før initiering af behandling hos alle patienter, og at dette gentages i løbet af behandlingen.

Om muligt skal anvendelse af KRAZATI undgås hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hos patienter med samtidig QTc-forlængelse og hos patienter, der tidligere har oplevet *torsades de pointes*-arytmi. Periodisk overvågning med elektrokardiogrammer og elektrolytter bør overvejes hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, elektrolyt-abnormaliteter eller patienter, der tager lægemidler, som man ved forlænger QTc-intervallet. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen og efter korrektion af eventuelle mulige elektrolytforstyrrelser kan behandling med KRAZATI fortsættes med en reduceret dosis eller afbrydes midlertidigt efterfulgt af genoptagelse ved reduceret dosis efter en returnering til  $\leq$  grad 1 eller returnering til baseline. Hos patienter, der udvikler QTc-intervalforlængelse med tegn eller symptomer på livstruende arytmie, skal KRAZATI seponeres permanent (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8). Anvendelse af lægemidler, som man ved forlænger QTc-intervallet, bør undgås (se pkt. 4.5).

## CYP3A-substrater

Adagrasib er en potent CYP3A4-hæmmer. Administration sammen med lægemidler, der er stærkt afhængige af CYP3A for clearance, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser, er kontraindiceret (f.eks. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, quinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, ticagrelor og tacrolimus).

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro*-studier har vist, at adagrasib primært metaboliseres af CYP3A4 og er en reversibel hæmmer af CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4 samt en tidsafhængig hæmmer af CYP3A4. *In vitro* er adagrasib et substrat for BCRP og hæmmer P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 og OCT1.

#### Virksomheder af andre lægemidler på adagrasib

##### *Potente CYP3A-induktorer*

Administration af flere doser af rifampicin 600 mg QD (potent CYP3A4-induktor) sammen med en enkelt 600 mg dosis af adagrasib sænkede adagrasibs  $C_{max}$  med 88 % og AUC med 95 % hos raske forsøgspersoner. Samtidig anvendelse af potente CYP3A-induktorer bør undgås.

##### *Potente CYP3A-hæmmere*

Adagrasibs  $C_{max}$  steg 2,4 gange, og AUC steg 4 gange efter anvendelse af en enkelt dosis på 200 mg (0,33 gange den godkendte anbefalede dosis) sammen med itraconazol (en potent CYP3A-hæmmer). Samtidig anvendelse af potente CYP3A-hæmmere bør undgås.

#### Virksomheder af adagrasib på andre lægemidler

##### *Substrater for cytochrom P450 (CYP)-enzymet*

*CYP3A4-substrater:* Administration af oral midazolam (et følsomt CYP3A4-substrat) sammen med flere doser af adagrasib (400 mg BID) forhøjede midazolams AUC ca. 21 gange hos raske forsøgspersoner. Administration af flere doser af adagrasib ved 600 mg BID hos patienter forudsiges at øge oral midazolams AUC 31 gange. Undgå anvendelse af adagrasib samtidig med følsomme CYP3A-substrater, medmindre andet er anbefalet i produktresuméet for disse substrater.

*CYP2C9-substrater:* Adagrasib hæmmer CYP2C9 *in vitro*. Undgå samtidig anvendelse af adagrasib og følsomme CYP2C9-substrater, hvor minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige bivirkninger, medmindre andet er anbefalet i produktresuméet for disse substrater.

*CYP2D6-substrater:* Administration af dextromethorphan (et følsomt CYP2D6-substrat) sammen med flere doser af adagrasib (400 mg BID) øgede dextromethorphans AUC 1,8 gange hos raske forsøgspersoner. Administration af adagrasib ved 600 mg BID hos patienter forventes at øge dextromethorphans AUC 2,4 gange. Undgå samtidig anvendelse af adagrasib og følsomme CYP2D6-substrater, hvor minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige bivirkninger, medmindre andet er anbefalet i produktresuméet for disse substrater.

#### *Transportersystemer*

##### *P-glycoprotein (P-gp)-substrater*

Administration af en enkelt dosis adagrasib 600 mg øgede digoxins (et P-gp-substrat)  $C_{max}$  og AUC henholdsvis 1,1 gange og 1,4 gange hos raske forsøgspersoner. Undgå samtidig anvendelse af adagrasib og P-gp-substrater, hvor minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige bivirkninger, medmindre andet er anbefalet i produktresuméet for disse substrater.

##### *Brystcancerresistensprotein (BCRP)- eller organisk anion-transporterende polypeptider 1B1 (OATP1B1)-substrater*

Der er ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for rosuvastatin (et BCRP/OATP1B1-substrat), når det blev administreret sammen med adagrasib.

#### Lægemidler, der forlænger QTc-intervallet

Virkingen af administration af lægemidler, som man ved forlænger QTc-intervallet, sammen med adagrasib er ukendt. Anvendelse af lægemidler, som man ved forlænger QTc-intervallet, bør undgås. Hvis samtidig administration af sådanne lægemidler ikke kan undgås, skal der udføres periodisk EKG-overvågning (se pkt. 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception

Adagrasib bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Fertile kvindelige patienter, der får adagrasib, skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 5 dage efter den sidste dosis af adagrasib.

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af adagrasib til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Adagrasib bør ikke anvendes under graviditet.

##### Amning

Der er ingen data om tilstedeværelse af adagrasib eller dets metabolitter i human mælk, virkninger af adagrasib på ammede børn eller på mælkeproduktionen. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Adagrasib bør ikke anvendes under amning.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om mulige virkninger af adagrasib på fertilitet.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Adagrasib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed (herunder vertigo og udmattelse) efter administration af adagrasib (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om, at der kan forekomme svimmelhed, og at de, hvis dette forekommer, ikke bør føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i andre aktiviteter, hvor dette vil kunne bringe dem selv eller andre i fare.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er diarré (71,5 %), kvalme (68,1 %), opkastning (57,7 %), udmattelse (57,3 %), anæmi (33,5 %), forhøjet kreatinin i blodet (31,5 %), nedsat appetit (30,0 %), perifert ødem (30,0 %), forhøjet ASAT (28,5 %), forhøjet ALAT (27,7 %), svimmelhed (21,5 %), hyponatriæmi (21,2 %) og forhøjet alkalisk phosphatase i blodet (20,0 %).

De mest almindelige svære bivirkninger (NCI CTCAE grad  $\geq 3$ ) er anæmi (11,2 %), udmattelse (8,8 %), hyponatriæmi (6,2 %), forhøjet lipase (5,8 %), reduceret lymfocytantal (5,0 %), QT-forlængelse på elektrokardiogram (5,0 %), forhøjet ALAT (5,0 %) og forhøjet ASAT (5,0 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger er forhøjet kreatinin i blodet (2,7 %), hyponatriæmi (2,7 %) og kvalme (2,3 %).

Bivirkninger, der har ført til behandlingsseponering, er pneumonitis ( $< 1$  %), kvalme ( $< 1$  %), udmattelse ( $< 1$  %), forhøjet ALAT ( $< 1$  %) og forhøjet ASAT ( $< 1$  %).

De mest almindelige bivirkninger, der har ført til dosisreduktion eller -afbrydelse, er kvalme (20,4 %), udmattelse (14,6 %), diarré (14,2 %), opkastning (13,5 %), forhøjet ALAT (11,2 %), forhøjet ASAT (9,2 %), forhøjet kreatinin i blodet (6,2 %), QT-forlængelse på elektrokardiogram (5,8 %) og anæmi (5,0 %).

### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger indberettet i kliniske studier er opført efter systemorganklasse, foretrukne terminologier og hyppighed.

Estimer af bivirkningshyppigheder er opnået fra 260 patienter, der blev eksponeret for adagrasib 600 mg to gange dagligt i en medianvarighed på 7,3 måneder, i puljede kliniske studier, der inkluderede patienter med *KRAS*-G12C-mutationspositiv, lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (n = 188), kolorektal cancer (n = 46) og andre solide tumorer (n = 26). Se pkt. 5.1 for information om karakteristikaene for deltagerne i det kliniske hovedstudie.

Bivirkningshyppighederne fra kliniske studier er vist som hyppigheder af utilsigtede hændelser af alle årsager. En del af hændelserne, der er inkluderet i hyppighedsestimatet for en bivirkning, kan muligvis have andre årsager, såsom sygdommen, der behandles, samtidige lægemidler eller andre ikke-relaterede årsager.

Hyppigheder defineres om: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne anført i faldende orden efter alvorlighed.

**Tabel 3: Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med adagrasib**

	Alle forsøgspersoner behandlet med adagrasib 600 mg to gange dagligt i kliniske studier N = 260		
Systemorganklasse Bivirkning	Hyppigheds- kategori	Alle grader %	Grad $\geq$ 3 %
<b>Blod og lymfesystem</b>			
Anæmi	Meget almindelig	33,5	11,2
Reduceret lymfocytantal <sup>1</sup>	Meget almindelig	10,8	5,0
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Hyponatriæmi	Meget almindelig	21,2	6,2
Nedsat appetit	Meget almindelig	30,0	2,3
<b>Nervesystemet</b>			
Svimmelhed <sup>2</sup>	Meget almindelig	21,5	1,5
<b>Hjerte</b>			
QT-forlængelse på elektrokardiogram	Meget almindelig	17,3	5,0
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Pneumonitis	Almindelig	5,4	1,9
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
Diarré	Meget almindelig	71,5	4,6
Kvalme	Meget almindelig	68,1	4,2
Opkastning	Meget almindelig	57,7	1,9
Forhøjet lipase	Meget almindelig	13,1	5,8
Forhøjet amylase	Meget almindelig	11,9	< 1
<b>Lever og galdeveje</b>			
Hepatotoksicitet <sup>3</sup>	Meget almindelig	39,2	7,7
<b>Nyrer og urinveje</b>			
Forhøjet kreatinin i blodet	Meget almindelig	31,5	< 1
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Udmattelse <sup>4</sup>	Meget almindelig	57,3	8,8
Perifert ødem	Meget almindelig	30,0	< 1

<sup>1</sup> Inkluderer nedsat lymfocytaltal og lymfocytopeni

<sup>2</sup> Inkluderer svimmelhed og vertigo

<sup>3</sup> Inkluderer forhøjet ASAT, forhøjet ALAT, forhøjet alkalisk phosphatase i blodet, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjede leverenzymmer, forhøjet leverfunktionstest og blandet leverskade

<sup>4</sup> Inkluderer udmattelse og asteni

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Gastrointestinale bivirkninger*

Gastrointestinale (GI) bivirkninger forekommer hos 90,0 % af patienterne, der tager adagrasib, og inkluderer diarré (71,5 %,  $\geq$  grad 3 4,6 %), kvalme (68,1 %,  $\geq$  grad 3 4,2 %) og opkastning (57,7 %,  $\geq$  grad 3 1,9 %). Disse hændelser kan have potentielle følgevirkninger, såsom dehydrering, hyponatriæmi, forhøjet kreatinin i blodet og akut nyreskade.

Diarré, kvalme og opkastning resulterede i dosisafbrydelse eller -reduktion hos henholdsvis 14,2 %, 20,4 % og 13,5 % af patienterne. Sponeringer som følge af kvalme var 0,4 %. Der var ingen rapporterede behandlingsseponeringer som følge af diarré eller opkastning.

#### *Hepatotoksicitet*

Hepatotoksicitetsrelaterede reaktioner blev rapporteret hos 39,2 % (alle grader) og 7,7 % (grad  $\geq$  3) af patienterne behandlet med adagrasib. Forhøjelser af ALAT forekom hos 27,7 % af patienterne og forhøjelser af ASAT hos 28,5 % af patienterne. Grad  $\geq$  3-forhøjelser af ALAT og ASAT forekom hver hos 5,0 % af patienterne. Leverskade er rapporteret hos < 1 % af patienterne. Mediantid til første debut af bivirkninger var 22 dage for forhøjet ALAT og ASAT, 39,5 dage for forhøjet bilirubin i blodet og



25,5 dage for forhøjet alkalisk phosphatase i blodet med en medianvarighed på henholdsvis 17, 15, 7,5 og 22 dage.

Forhøjelser af ALAT resulterede i dosisafbrydelse og/eller -reduktion hos 11,2 % af patienterne, og forhøjelser af ASAT resulterede i dosisafbrydelse og/eller -reduktion hos 9,2 % af patienterne. Seponeringer som følge af forhøjelser af ASAT eller ALAT var for begge 0,4 %.

#### *QT-forlængelse*

Korrigeret QT-intervalforlængelse (QTcF) på mere end 500 msec forekom hos 6,6 % af 257 patienter med EKG-vurderinger ved både baseline og under studiet. Forlængelse af QTcF-interval  $> 60$  msec fra baseline forekom hos 13,2 % af patienterne. Mediantiden til første debut af QT-intervalforlængelse rapporteret som en svær utilsigtet hændelse (CTCAE grad 3 og derover) var 8 dage med en medianvarighed på 6 dage.

QT-intervalforlængelse resulterede i dosisafbrydelse og/eller -reduktion hos 5,8 % af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4). Der blev ikke observeret nogen QT-intervalforlængelse, der førte til behandlingsseponering.

#### *Anæmi*

Anæmi af en hvilken som helst grad blev rapporteret hos 33,5 % af patienterne, idet 11,2 % af patienterne havde grad  $\geq 3$  hændelser. Mediantiden til den første debut fra første dosis var 22 dage med en median varighed på 31 dage. Anæmi førte til dosisreduktion eller -afbrydelse hos 5,0 % af patienterne. Der var ingen rapporterede behandlingsseponeringer som følge af anæmi.

#### *Forhøjet kreatinin i blodet*

Forhøjet kreatinin i blodet af en hvilken som helst grad blev rapporteret hos 31,5 % af patienterne, heraf  $< 1$  % af patienterne med grad  $\geq 3$  hændelser. Mediantid til den første debut fra første dosis var 10,5 dage med en medianvarighed på 23,0 dage. De fleste tilfælde var laboratoriefund, der ikke krævede intervention, og det er uvist, om disse forhøjelser afspejler et fald i glomerulær filtrationshastighed. Forhøjet kreatinin i blodet kan også være forårsaget af tab af gastrointestinal væske, som også kan være forbundet med dehydrering og/eller hyponatriæmi.

Forhøjet kreatinin i blodet førte til dosisreduktion eller -afbrydelse hos 6,2 % af patienterne. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af forhøjet kreatinin i blodet, der førte til behandlingsseponering.

#### *Hyponatriæmi*

Hyponatriæmi blev rapporteret hos 21,2 % (alle grader) og 6,2 % (grad  $\geq 3$ ) af patienterne behandlet med adagrasib. Hyponatriæmi førte til dosisreduktion eller -afbrydelse hos 3,1 % af patienterne. Mediantid til den første debut fra første dosis var 24 dage med en medianvarighed på 15 dage. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af hyponatriæmi, der førte til behandlingsseponering.

### Specielle populationer

#### *Ældre*

Adagrasib er blevet undersøgt hos 117 patienter i alderen  $\geq 65$  år. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant forskel i sikkerhedsprofilen ved sammenligning med patienter  $< 65$  år, bortset fra udmattelse (62,4 % vs. 51,7 %), nedsat appetit (37,6 % vs. 23,8 %) og svimmelhed (27,4 % vs. 15,4 %).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes og generelle støttende foranstaltninger iværksættes efter behov. Der er findes ikke noget specifikt antidot eller nogen specifik behandling mod overdosering af adagrasib.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske lægemidler, ATC-kode: L01XX77

#### Virkningsmekanisme

Adagrasib er en selektiv, irreversibel hæmmer af KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*)-G12C, der binder kovalent til det mutante cystein i KRAS-G12C og låser det mutante KRAS-protein i dets inaktive, GDP-bundne konformation, hvilket forhindrer KRAS-afhængig nedstrøms signalering. Adagrasib hæmmer tumorcellevækst og -levedygtighed i celler, der indeholder KRAS-G12C-mutationer, og har vist regression i ikke-kliniske KRAS-G12C-positiv tumormodeller med minimal uden-for-målet-aktivitet.

#### *Hjerte-elektrofysiologi*

Baseret på koncentration-QTcF-forholdet var den gennemsnitlige (90 % CI) QTcF-ændring fra baseline ( $\Delta$ QTcF) 17,93 ms (15,13 – 20,73 ms) ved populations-geometrisk gennemsnit af maksimal koncentration ved *steady-state* ( $C_{\max,ss}$ ) hos patienter efter administration af adagrasib 600 mg to gange dagligt.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af adagrasib er evalueret i KRYSTAL-1 (studie 849-001), et åbent multipelt ekspansionskohorte-multicenterstudie med en enkelt arm. Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med KRAS-G12C-mutation, som tidligere havde fået behandling med et platinbaseret regime og en immun checkpoint-hæmmer, blev inddraget i den pivotale virningskohorte, kohorte A. Identificering af en KRAS-G12C-mutation blev bestemt prospektivt i tumorvæv af lokale laboratorier ved anvendelse af næste generations-sekventering (NGS), polymerasekædereaktion (PCR) eller Sanger-sekventering. Patienter med aktive hjernemetastaser, karcinomatøs meningitis, nylig signifikant hæmoptyse eller blødning i anamnesen eller tidligere behandling med en KRAS-G12C-hæmmer blev udelukket fra den pivotale kohorte. Patienterne fik adagrasib 600 mg oralt to gange dagligt som monoterapi indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression.

Det primære virkningsendepunkt for kohorte A var objektiv responsrate (ORR) ifølge RECIST v1.1, og varighed af respons (*duration of response*, DOR) var et sekundært endepunkt. Begge endepunkter blev evalueret ved en blindet uafhængig central gennemgang.

I alt 116 patienter blev inddraget og behandlet med adagrasib i en mediantid på 5,7 måneder og en gennemsnitstid på 7,0 måneder.

Medianalderen var 64,0 år (interval: 25 til 89 år), 56,0 % var kvinder, 83,6 % var hvide, 7,8 % var sorte, 4,3 % var asiater, og 4,3 % var andet. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status var 0 (15,5 %) eller 1 (83,6 %). Tumorhistologi var adenokarcinom for 97,4 % af patienterne, og 88,8 % af patienterne havde metastatisk sygdom. Median-antallet af tidligere systemiske terapier, patienterne havde fået, var 2 (interval: 1 til 7), 43,1 % havde fået 1 linje, 34,5 % havde fået 2 linjer, 10,3 % havde fået 3 linjer, og 12,1 % havde fået 4 eller flere linjer. 98,3 % havde fået både tidligere platin- og tidligere anti-PD-1/PD-L1-terapi. Sygdomslokaliteter inkluderede lunge

86,2 %, lymfeknude 58,6 %, knogle 43,1 %, hjerne 29,3 %, lever 20,7 %, binyrer 19,8 % og andet 30,2 %.

Virkningsresultater er sammenfattet i tabel 4.

**Tabel 4: Virkningsresultater for patienter med fremskreden KRAS-G12C-mutant NSCLC tidligere behandlet med platinkemoterapi og en immun checkpoint-hæmmer i KRYSTAL-1**

Endepunkt	Adagrasib (n = 116)
<b>Objektiv responsrate (95 % CI)<sup>a,b</sup></b>	41,4 (32,3; 50,9)
Komplet responsrate, %	0,9
Partiel responsrate, %	40,5
<b>Varighed af respons<sup>a,b</sup></b>	
Antal patienter med et objektivi respons	48
Median i måneder (95 % CI)	8,5 (6,2; 13,8)
Andel af responser $\geq$ 6 måneder, % <sup>c</sup>	58,3

CI = Konfidensinterval

<sup>a</sup> Vurderet ved blindet uafhængig central gennemgang (*blinded independent central review*, BICR)

<sup>b</sup> Baseret på dataafskæring 15. oktober 2021

<sup>c</sup> Observeret andel af patienterne med responsvarighed ud over tidsramme

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med adagrasib i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af alle solide og hæmatologiske maligniteter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

#### Godkendelse under “betingede omstændigheder”

Dette lægemiddel er godkendt under “betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken for adagrasib er blevet karakteriseret hos raske forsøgspersoner og hos patienter med KRAS-G12C-mutation. Adagrasibs AUC og C<sub>max</sub> steg dosisproportionalt over dosisintervallet fra 400 mg til 600 mg. Ved et doseringsregime med 600 mg to gange dagligt hos patienter blev *steady-state* for adagrasib nået inden for 8 dages dosering, og adagrasib akkumulerende ca. 6 gange i forhold til en enkelt dosis.

#### Absorption

Den absolutte orale biotilgængelighed for adagrasib er ukendt. Den mediane T<sub>max</sub> for adagrasib er ca. 6 timer.

#### *Virkingen af føde*

Der er ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for adagrasib efter administration af et måltid med højt fedt- og højt kalorieindhold.

## Fordeling

Det geometriske gennemsnit (CV %) af det tilsyneladende fordelingsvolumen af adagrasib ( $V_z/F$ ) hos raske forsøgspersoner er 942 l (57 %). Human plasmaproteinbinding af adagrasib er ca. 99 %.

## Elimination

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er den estimerede terminale eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) og tilsyneladende orale clearance ( $CL/F$ ) ved *steady-state* hos patienterne henholdsvis ca. 29 timer og 25,8 l/t.

## Metabolisme

Adagrasib metaboliseres primært af CYP3A4 og hæmmer dets egen CYP3A4-metabolisme.

## Udskillelse

Efter en enkelt oral dosis af radioaktivt mærket adagrasib blev ca. 75 % af dosen genfundet i fæces, og 4,5 % blev genfundet i urin.

## Specielle populationer

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i farmakokinetikken for adagrasib på baggrund af alder (19 til 89 år), køn, race (hvid, sort og asiat), legemsvægt (36 til 139 kg), ECOG-PS (0, 1) eller tumorbyrde. Der forventes ingen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for adagrasib hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{cr}$  15 til < 90 ml/min estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault-ligningen) eller hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasser A til C).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Toksicitet efter gentagne doser

I non-kliniske sikkerhedsstudier med gentagne doser af adagrasib forekom tidlig død hos rotter ved doser  $\geq 300$  mg/kg/dag (svarende til en human dosis på 2 900 mg/dag). Hos dyr, der overlevede, var de primære fund hos rotter og hunde reversibel phospholipidose i flere organer. Hos rotterne inkluderede målvævene lunge, trachea, hjerte, skeletmuskel, knoglemarv, milt, pankreas og kønsorganerne hos hunrotter. Hos hundene inkluderede målvævene knoglemarv, lunge, hjerte og milt. Omfanget af vakuolisering og tilstedeværelsen af skummende makrofager var mere udtalt hos rotter sammenlignet med hunde, og disse virkninger forekom ved systemiske eksponeringer (baseret på AUC) hos begge arter under eksponeringer hos mennesker ved administration af adagrasib ved 600 mg to gange dagligt. Niveauet for ingen observeret bivirkning i det 13 uger lange rotte- og hundestudie var henholdsvis 150 mg/kg/dag (svarende til en human dosis på 1 450 mg/dag) og 15 mg/kg (svarende til en human dosis på 600 mg/dag).

### Genotoksicitet / karcinogenicitet

Adagrasib var ikke mutagent eller genotoksisk i en serie af *in vitro*- og *in vivo*-analyser. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med adagrasib.

### Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført dedikerede fertilitetsstudier med adagrasib hos dyr. I de generelle toksikologistudier, der blev udført med rotter og hunde, var der evidens for vakuolisering i kønsorganerne hos hundyr, der tydede på phospholipidose. Dette reverserede efter dosisreponering og blev ikke betragtet som en bivirkning.

Adagrasib-administration til drægtige rotter ved doser op til 270 mg/kg/dag (svarende til en human dosis på 2 600 mg/dag) i perioder med organogenese førte til toksiciteter hos moderdyrene, ved 90 mg/kg/dag (svarende til en human dosis på 870 mg/dag) var der imidlertid ingen bivirkninger på moderdyrets eller fosterets udvikling. Hos kaniner var der ved doser på 30 mg/kg/dag (svarende til en human dosis på 580 mg/dag) ingen bivirkninger på moderdyr og fostre. Højere doser hos kaniner førte til toksiciteter hos moderdyrene og embryoføtal dødelighed. I både rotte- og kaninstudierne var eksponeringerne, der var forbundet med dosisniveauer uden bivirkninger, lavere (mindre end 1 gang) sammenlignet med eksponeringer opnået hos mennesker ved den kliniske dosis på 600 mg to gange dagligt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Mannitol (E 421)

Crospovidon

Silica, kolloid, vandfri (E 551)

Magnesiumstearat (vegetabilsk)

#### Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Polydextrose (E 1200)

Talkum (E 553b)

Maltodextrin

Mellemkædede triglycerider (vegetabiliske)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Hold beholderen tæt tillukket.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver æske indeholder én hvid uigennemsigtig HDPE-beholder med et hvidt, børnesikret polypropylenlåg og en varmeinduktionsforseglet aluminiumsfolie. Hver HDPE-beholder indeholder to tørremiddelposer med 1 g silicagel.

Pakningsstørrelser: beholdere med 120 og 180 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE  
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER  
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og i overensstemmelse hermed skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

## **E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER USTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:



<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
Til yderligere bekræftelse af virkningen af og sikkerheden ved adagrasib ved behandling af patienter med <i>KRAS</i> -G12C-muteret NSCLC skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende den kliniske studierapport for det kliniske fase 3-studie KRYSTAL-12, der sammenligner adagrasib versus docetaxel til behandling af tidligere behandlede patienter med <i>KRAS</i> -G12C-muteret NSCLC. Den kliniske studierapport vil blive fremsendt:	Q3/2024

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE OG BEHOLDER-ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

KRAZATI 200 mg filmovertrukne tabletter  
adagrasib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg adagrasib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmovertrukne tabletter  
180 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1744/001 120 filmovertrukne tabletter  
EU/1/23/1744/002 180 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

KRAZATI 200 mg [Kun den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [Kun den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN[Kun den ydre emballage]

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### KRAZATI 200 mg filmovertrukne tabletter adagrasib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage KRAZATI
3. Sådan skal du tage KRAZATI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

KRAZATI indeholder det aktive stof adagrasib og tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antineoplastiske lægemidler, kræftmedicin.

KRAZATI anvendes til behandling af voksne med en type lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), når den er fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen.

KRAZATI anvendes, når tidligere behandlinger ikke har været effektive til at stoppe væksten af kræften, og når kræftcellerne har mutationer (ændringer), der gør dem i stand til at danne en unormal form af et protein, der kaldes KRAS-G12C. Din læge vil på forhånd teste dig for denne ændring i dine kræftceller for at sikre, at KRAZATI er det rigtige for dig.

#### Sådan virker KRAZATI

Det unormale KRAS-G12C-protein gør, at kræftcellernes vækst kommer ud af kontrol. Det aktive stof i KRAZATI, adagrasib, binder sig til dette unormale protein og forhindrer det i at virke, hvorved væksten af kræften kan forsinkes eller stoppes.

Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål til, hvordan dette lægemiddel virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage KRAZATI

### Tag ikke KRAZATI

- hvis du er allergisk over for adagrasib eller et af de øvrige indholdsstoffer i KRAZATI (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, da de kan forårsage alvorlige og/eller livstruende bivirkninger:
  - alfuzosin (anvendes til behandling af godartet prostatahyperplasi)
  - amiodaron (anvendes til behandling af hjerte problemer)
  - cisaprid (anvendes til behandling af symptomer på natlig halsbrand og andre forstyrrelser i mave-tarm-kanalen)
  - pimozid, quetiapin (antipsykotiske lægemidler)
  - quinidin (anvendes til behandling af malaria og hjerte problemer)
  - ergotamin, dihydroergotamin (anvendes til behandling af migræne)
  - lovastatin, simvastatin (anvendes til sænkning af kolesterolniveauer)
  - sildenafil (anvendes til behandling af for højt lungearterieblodtryk)
  - triazolam (anvendes til behandling af søvnløshed)
  - sirolimus, tacrolimus (anvendes til forebyggelse af afstødning af transplanterede organer)
  - ticagrelor (anvendes til forebyggelse af hjerteanfald og slagtilfælde)

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager KRAZATI.

KRAZATI kan påvirke leveren. Din læge vil udføre nogle tests, før du begynder at tage KRAZATI, én gang om måneden i de første 3 måneder af din behandling samt i øvrigt, hvis det vurderes nødvendigt af lægen. Baseret på resultaterne af disse tests kan din dosis af KRAZATI enten blive reduceret, afbrudt eller standset.

Tal med lægen, **før** du tager KRAZATI, hvis du:

- har hjerte- eller kredsløbsproblemer,
- oplever eller har oplevet unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der påvirker dets rytme, eller
- tager hjertemedicin, der indebærer en risiko for hjerterytmeproblemer, se "**Brug af andre lægemidler sammen med KRAZATI**".

Lægen vil beslutte, om dette lægemiddel er egnet til dig, og kan overvåge dit hjerte med et elektrokardiogram (EKG, en undersøgelse, der måler den elektriske aktivitet i hjertet) og justere din dosis af KRAZATI i overensstemmelse hermed.

Tal med lægen **i løbet af** din behandling, hvis du:

- får problemer, såsom diarré, kvalme og opkastning. Lægen kan beslutte at reducere eller afbryde dosen eller stoppe behandlingen med KRAZATI.
- føler dig svimmel eller oplever hjerte problemer, såsom en hurtig eller uregelmæssig hjerterytm.

### Børn og unge

KRAZATI er ikke blevet undersøgt hos børn eller unge. Personer under 18 år bør ikke behandles med KRAZATI.

### Brug af andre lægemidler sammen med KRAZATI

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også urte-tilskud og håndkøbsmedicin. Årsagen hertil er, at KRAZATI kan påvirke, hvordan nogle andre lægemidler virker, og nogle andre lægemidler kan påvirke, hvordan KRAZATI virker.



Se “**Tag ikke KRAZATI**”, hvis du tager et lægemiddel, der kan interagere med KRAZATI.

Visse lægemidler og urtetilskud kan mindske, hvor godt KRAZATI virker, ved at reducere mængden af KRAZATI i blodet. Disse lægemidler inkluderer:

- Rifampicin (anvendes til behandling af tuberkulose og andre infektioner)
- Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin (anvendes til behandling af epilepsi)
- Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*, kan fås enten som et lægemiddel eller et urtetilskud og anvendes til behandling af depression)

Visse lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger af KRAZATI ved at øge niveauerne af KRAZATI i blodet. Disse lægemidler inkluderer:

- Itraconazol, ketoconazol posaconazol eller voriconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- Clarithromycin, telithromycin eller troleandomycin (anvendes til behandling af bakterieinfektioner)
- Ritonavir (anvendes sammen med andre lægemidler til behandling af HIV-infektion)

KRAZATI kan øge bivirkningerne af nogle lægemidler ved at øge mængden af disse lægemidler i blodet. Eksempler på disse lægemidler inkluderer:

- Warfarin (anvendes til behandling af blodpropper). Din læge kan have brug for at overvåge, hvor lang tid det tager for dit blod at størkne (prothrombintid- eller INR-test)

Nogle lægemidler kan forårsage en ændring i den elektriske ledning i dit hjerte, især når du tager KRAZATI. Eksempler inkluderer:

- nogle lægemidler mod hjerterytmeforstyrrelser (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, dronedaron, flecainid, hydroquinidin, ibutilid, nifekalant, procainamid, quinidin, sotalol)
- nogle lægemidler til behandling af bakterie- eller svampeinfektioner (f.eks. azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, roxithromycin, fluconazol) eller malaria (f.eks. chloroquin, halofantrin, hydroxychloroquin)
- nogle lægemidler, der anvendes til behandling af forstyrrelser i mave-tarm-kanalen (f.eks. chlorpromazin, domperidon, droperidol og ondansetron mod kvalme, loperamid mod diarré)
- nogle lægemidler, der anvendes til behandling af skizofreni og humørforstyrrelser (f.eks. chlorprothixen, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpirid)
- andre (f.eks. anagrelid og cilostazol til forebyggelse af blodpropper, bepridil mod højt blodtryk, donepezil mod Alzheimers sygdom, methadon mod smerter og opioidafhængighed, pimozid med tics i forbindelse med Tourettes syndrom, terfenadin mod allergisk rhinitis, terodilin mod blære-inkontinens)

Tal med din læge, hvis du tager en eller flere af disse eller andre lægemidler.

### **Brug af KRAZATI sammen med mad og drikke**

Hvis du drikker visse mærker af grapefrugtjuice og i store mængder, når du starter med at tage KRAZATI, kan dette øge din risiko for at få bivirkninger ved at øge niveauerne af KRAZATI i blodet.

### **Graviditet**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

**Tag ikke KRAZATI**, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, medmindre det er anbefalet af din læge. Virkningerne af KRAZATI hos gravide kvinder er ikke kendt.

### **Prævention**

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge en sikker præventionsmetode for at undgå at blive gravid under behandling med KRAZATI og i mindst 5 dage efter den sidste dosis. Tal med din læge om, hvilken prævention der er den bedst egnede til dig.

### **Amning**

**Du må ikke amme** dit barn, mens du bliver behandlet med KRAZATI. Det vides ikke, om dette lægemiddel overføres til barnet via modermælk.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

KRAZATI påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel, har en fornemmelse af, at alting snurrer rundt, eller føler dig træt, skal du undlade at føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i aktiviteter, hvor dette kan bringe dig selv og andre i fare.

## **3. Sådan skal du tage KRAZATI**

Du vil få ordineret dette lægemiddel af en læge med erfaring i brugen af lægemidler mod kræft. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Så meget skal der tages**

Den anbefalede dosis er **tre 200 mg tabletter (600 mg i alt), der tages to gange dagligt**.

Du må ikke ændre din dosis, medmindre din læge eller apotekspersonalet har sagt, du skal gøre det. Din læge kan sænke dosen eller stoppe din behandling, afhængigt af hvor godt du tåler den.

### **Sådan skal det tages**

Tag lægemidlet på samme tidspunkt hver dag.

Du kan tage lægemidlet med eller uden mad.

Slug tabletterne hele med vand.

Hvis du ikke kan sluge tabletter hele:

- Kan du putte din dosis af KRAZATI i et halvt glas (ikke mindre end 120 ml) kulsyre-frit vand ved stuetemperatur uden at knuse tabletterne. Du må ikke anvende andre væsker, herunder syreholdige drikkevarer (f.eks. frugtjuicer).
- Hvirvl forsigtigt rundt, indtil blandingen er hvid med små tabletstykker. Du må ikke tygge stykkerne.
- Drik straks blandingen.
- Skyl glasset med yderligere et halvt glas vand, og drik det straks for at sikre, at du har fået den fulde dosis af KRAZATI.

### **Hvis du har taget for meget KRAZATI**

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har taget flere tabletter end anvist.

### **Hvis du kaster op, efter at have taget KRAZATI**

Hvis du kaster op efter at have taget en dosis, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag den næste dosis på det næste planlagte tidspunkt.

### **Hvis du har glemt at tage KRAZATI**

Hvis du har glemt en dosis, skal du tage den så hurtigt som muligt. Hvis du har glemt din dosis i mere end 4 timer, skal du springe dosen over og tage din sædvanlige dosis på det næste planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage KRAZATI**

Du må ikke stoppe med at tage dette lægemiddel. Tal først med lægen. Det er vigtigt at tage dette lægemiddel hver dag lige så længe, som lægen har sagt du skal.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) og alvorlige mulige bivirkninger af KRAZATI er:**

- QT-forlængelse, en unormal hjerteledningsevne, der kan føre til en livstruende hjerterytme.

**Fortæl det straks til lægen**, hvis du oplever:

- brystsmerter
- kortåndethed
- en hurtig hjerterytme eller bankende hjerteslag.

Din læge vil muligvis overvåge dit hjerte et EKG (elektrokardiogram) og kan beslutte enten at reducere dosen af KRAZATI eller stoppe din behandling (se punkt 2).

- Forhøjede niveauer af visse leverenzymmer (ALAT, ASAT) og bilirubin (et stof i leveren, der kan forårsage gulfarvning af huden og øjnene) er tegn på leverproblemer. Lægen vil tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever fungerer, og kan beslutte enten at reducere eller afbryde dosen eller stoppe behandlingen med KRAZATI (se punkt 2).

Andre mulige bivirkninger af KRAZATI kan inkludere:

##### **Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- lave niveauer af antallet af røde blodlegemer (anæmi), hvilket kan medføre træthed og bleg hud
- lave niveauer af lymfocytter (en type hvide blodlegemer, lymfocytopeni)
- lave niveauer af natrium i blodet, hvilket kan medføre hovedpine, træthed, krampeanfald og koma
- appetitløshed
- svimmelhed eller en følelse af, at alting snurrer rundt
- et tegn på forværede nyreproblemer (forhøjet kreatinin)
- kvalme
- diarré
- opkastning
- unormale blodtestresultater, der viser høje niveauer af lipase og/eller amylase i dit blod
- træthed, svaghed
- hævelse, især af ankler og fødder, som følge af væskeophobning

##### **Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- inflammation i lungerne, som medfører kortåndethed og hoste (pneumonitis)

## **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholder-etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **KRAZATI indeholder**

- Aktivt stof: adagrasib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg adagrasib.
- Øvrige indholdsstoffer er:

#### Tabletterne

MikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), mannitol (E 421), crospovidon, silica, kolloid, vandfri (E 551), magnesiumstearat (vegetabilsk).

#### Filmovertræk

Hypromellose, titandioxid (E 171), polydextrose (E 1200), talkum (E 553b), maltodextrin, mellemkædede triglycerider (vegetabiliske).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

KRAZATI filmovertrukne tabletter er hvide til off-white og ovale med et stiliseret "M" på den ene side og "200" præget på den anden side.

Lægemidlet leveres i hvide uigennemsigtige plastbeholdere med hvidt, børnesikret låg og en varmeinduktionsforsegling. Hver beholder indeholder to silicagel-tørremiddelposer, der skal blive i beholderen for at beskytte tabletterne mod fugt. De må ikke sluges.

Pakningsstørrelser er beholdere med enten 120 eller 180 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret måned ÅÅÅÅ.**

Dette lægemiddel er godkendt under “betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG IV**

### **KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR**

## **Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:**

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.