

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KRAZATI 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Adagrasib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiße bis gebrochen-weiße, ovale Filmtablette, etwa 8 x 16 mm, gekennzeichnet mit einem stilisierten „M“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KRAZATI wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC; *non-small cell lung cancer*) mit *KRAS*-G12C-Mutation und Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens einer systemischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Therapie mit KRAZATI ist durch einen Arzt vorzunehmen, der in der Anwendung medikamentöser Krebstherapien erfahren ist.

Vor dem Beginn der KRAZATI-Therapie muss das Vorliegen der *KRAS*-G12C-Mutation mit einem validierten Test bestätigt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis KRAZATI beträgt 600 mg (drei 200-mg-Tabletten) zweimal täglich.

Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit KRAZATI fortzusetzen, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität eintritt.

Verspätete oder ausgelassene Dosen

Die Patienten sind anzuweisen, die gewohnte Dosis einzunehmen, wenn ein Einnahmezeitpunkt um weniger als 4 Stunden verpasst wurde. Wenn ein Einnahmezeitpunkt um mehr als 4 Stunden verpasst wurde, ist diese Dosis auszulassen und die Einnahme zum nächsten regulären Zeitpunkt fortzusetzen. Die Patienten sind anzuweisen, bei Erbrechen nach der Einnahme keine zusätzliche Dosis einzunehmen. Die nächste Dosis ist wie verordnet einzunehmen.

Dosisanpassungen während der Therapie

Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen zur Beherrschung von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionsstufen bei Nebenwirkungen

Dosisreduktionsstufe	Reduzierte Dosis
Erste Dosisreduktion	Zwei 200-mg-Tabletten (400 mg) zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	Drei 200-mg-Tabletten (600 mg) einmal täglich

Die empfohlenen Änderungen des Dosierungsschemas bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Bei schweren (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen ist KRAZATI auszusetzen, bis eine ausreichende Verbesserung zu erkennen ist, bevor die Anwendung wiederaufgenommen wird.

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungsänderungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Änderung der Anwendung
Übelkeit oder Erbrechen trotz angemessener unterstützender Maßnahmen (einschließlich antiemetischer Therapie)	Grad 3 oder 4	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.
Diarröh trotz angemessener unterstützender Maßnahmen (einschließlich antidiarrhoischer Therapie)	Grad 3 oder 4	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.
Hepatotoxizität	AST- oder ALT-Erhöhung Grad 2 (3–5 \times ULN)	KRAZATI-Dosis auf die nächstniedrigere Stufe reduzieren.
	AST- oder ALT-Erhöhung Grad 3 oder 4 ($> 5 \times$ ULN)	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.
	AST oder ALT $> 3 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN ohne alternative Ursachen	KRAZATI dauerhaft absetzen.
QTc-Verlängerung	Grad 3 (QTc \geq 501 ms oder > 60 ms Veränderung gegenüber dem Ausgangsniveau)	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. Rückkehr auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.
	Grad 4 (ventrikuläre Arrhythmie)	KRAZATI dauerhaft absetzen.
Sonstige Nebenwirkungen	Grad 3 oder 4	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. Rückkehr auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.

ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; ULN = *upper limit of normal* (Obergrenze des Normbereichs)

^a Beurteilung des Schweregrads gemäß der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zwischen Patienten über und unter 65 Jahren wurden keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet. Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ab 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Besondere Patientengruppen“ in Abschnitt 4.8).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bis C) sind keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Adagrasib zu erwarten. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adagrasib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

KRAZATI ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und sind mit Wasser im Ganzen zu schlucken. Die Einnahme zu den Mahlzeiten könnte die Verträglichkeit verbessern.

Anwendung bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken fester Nahrung haben

Die Patienten können die Tabletten in 120 ml Wasser ohne Kohlensäure bei Raumtemperatur dispergieren, ohne sie zu zerstoßen. Andere Flüssigkeiten dürfen nicht verwendet werden. Die Patienten sollten rühren, bis die Tabletten dispergiert sind, und das Gemisch sofort auszutrinken. Das Gemisch kann weißlich aussehen und Tablettenstückchen enthalten, die nicht zerkaut werden dürfen. Anschließend werden zum Ausspülen weitere 120 ml in das Gefäß gefüllt und ebenfalls sofort eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten, die eine geringe therapeutische Breite haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarröh, Übelkeit und Erbrechen können im Zusammenhang mit Adagrasib auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind zu überwachen und unterstützend zu behandeln, unter anderem mit Antidiarrhoika, Antiemetika, oder Flüssigkeitssubstitution, je nach Indikation. Je nach der Schwere der Nebenwirkung ist entweder die KRAZATI-Dosis zu reduzieren oder die Anwendung vorübergehend auszusetzen, bis die Schwere auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau zurückgegangen ist; anschließend ist die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Adagrasib behandelt wurden, sind erhöhte Transaminasewerte aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Leber-Laborwerte einschließlich AST, ALT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin im Blut sind zu folgenden Zeitpunkten zu kontrollieren: vor Behandlungsbeginn mit KRAZATI, nach Behandlungsbeginn für 3 Monate einmal monatlich und wie klinisch indiziert, mit erhöhter Häufigkeit bei Patienten, bei denen erhöhte Werte der Transaminasen und/oder der alkalischen Phosphatase auftreten. Je nach Schwere der Nebenwirkung ist entweder die Adagrasib-Dosis zu reduzieren oder die Anwendung vorübergehend auszusetzen, bis die Schwere auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau zurückgegangen ist; anschließend ist die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufzunehmen oder dauerhaft zu beenden. Genaue Vorgaben zur Anpassung der Dosierung von KRAZATI bei Patienten mit erhöhten Transaminasewerten sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

QT-Verlängerung

Bei Patienten, die mit Adagrasib behandelt werden, kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn ein Baseline-Elektrokardiogramm (EKG) zu erstellen und die Untersuchung im Laufe der Behandlung zu wiederholen.

Nach Möglichkeit zu vermeiden ist die Anwendung von KRAZATI bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, bei Patienten mit gleichzeitig vorliegender QTc-Verlängerung sowie bei Patienten mit *Torsade-de-pointes*-Arrhythmie in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytstörungen oder unter Behandlung mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die QTc-Zeit verlängern, ist eine regelmäßige Überwachung von EKG und Elektrolyten zu erwägen. Je nach Schwere der Nebenwirkung und nach Korrektur etwaiger Elektrolytstörungen kann die Behandlung mit KRAZATI entweder mit reduzierter Dosis fortgesetzt oder vorübergehend ausgesetzt werden, bis die Schwere auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau zurückgegangen ist, und dann mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Bei Patienten, bei denen eine QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt, ist KRAZATI dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8). Die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Substrate

Adagrasib ist ein starker Inhibitor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, ist kontraindiziert (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Sirolimus, Midazolam, Triazolam, Ticagrelor und Tacrolimus).

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR)

Es wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrose (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit KRAZATI berichtet.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Bei Verdacht auf eine SCAR sollte die Behandlung mit KRAZATI unterbrochen und der Patient zur Untersuchung und Behandlung an eine spezialisierte Einrichtung überwiesen werden. Wird SJS, TEN oder DRESS im Zusammenhang mit Adagrasib bestätigt, sollte KRAZATI dauerhaft abgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Adagrasib vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert wird und als reversibler Inhibitor von CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 sowie als zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4 agiert. *In vitro* ist Adagrasib ein Substrat von BCRP und Inhibitor von P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 und OCT1.

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Adagrasib

Starke CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Rifampicin 600 mg einmal täglich (starker CYP3A4-Induktor) und einer Einzeldosis Adagrasib 600 mg bei gesunden Probanden verringerte die C_{max} von Adagrasib um 88 % und seine AUC um 95 %. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren ist zu vermeiden.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Nach gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis Adagrasib 200 mg (das 0,33-Fache der zulassungsgemäßen empfohlenen Dosis) mit Itraconazol (starker CYP3A-Inhibitor) stieg die C_{max} von Adagrasib um das 2,4-Fache und die AUC um das 4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren ist zu vermeiden.

Wirkungen von Adagrasib auf andere Arzneimittel

Substrate von Cytochrom-P450-(CYP-)Enzymen

CYP3A4-Substrate: Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam oral (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) mit mehreren Dosen Adagrasib (400 mg zweimal täglich) bei gesunden Probanden erhöhte die AUC von Midazolam um etwa das 21-Fache. Für die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Adagrasib 600 mg zweimal täglich bei Patienten wird eine Erhöhung der AUC von Midazolam oral um das 31-Fache prognostiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib mit sensitiven CYP3A-Substraten ist zu vermeiden, es sei denn, die Fachinformation des jeweiligen Substrats enthält eine anderslautende Empfehlung.

CYP2C9-Substrate: *In vitro* hemmt Adagrasib CYP2C9. Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib mit sensitiven CYP2C9-Substraten, bei denen schon minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, ist zu vermeiden, es sei denn, die Fachinformation des jeweiligen Substrats enthält eine anderslautende Empfehlung.

CYP2D6-Substrate: Die gleichzeitige Anwendung von Dextromethorphan (einem sensitiven CYP2D6-Substrat) mit mehreren Dosen Adagrasib (400 mg zweimal täglich) bei gesunden Probanden erhöhte die AUC von Dextromethorphan um das 1,8-Fache. Für die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib 600 mg zweimal täglich bei Patienten wird eine Erhöhung der AUC von Dextromethorphan um das 2,4-Fache prognostiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib mit sensitiven CYP2D6-Substraten, bei denen schon minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, ist zu vermeiden, es sei denn, die Fachinformation des jeweiligen Substrats enthält eine anderslautende Empfehlung.

Transportersysteme

P-Glykoprotein-(P-gp-)Substrate

Die Gabe einer Einzeldosis Adagrasib 600 mg erhöhte bei gesunden Probanden die C_{max} und AUC von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um das 1,1- bzw. das 1,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib mit P-gp-Substraten, bei denen schon minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, ist zu vermeiden, es sei denn, die Fachinformation des jeweiligen Substrats enthält eine anderslautende Empfehlung.

Substrate von BCRP (breast cancer resistance protein) oder OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Adagrasib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosuvastatin (einem BCRP/OATP1B1-Substrat) beobachtet.

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern

Die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, mit Adagrasib ist nicht bekannt. Die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, ist zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nicht zu vermeiden ist, ist eine regelmäßige EKG-Überwachung einzuhalten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Die Anwendung von Adagrasib bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die Adagrasib erhalten, müssen für die Dauer der Behandlung und bis mindestens 5 Tage nach der letzten Dosis Adagrasib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Adagrasib bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Adagrasib während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Adagrasib oder seinen Metaboliten in die Muttermilch oder zu den Auswirkungen von Adagrasib auf das gestillte Kind oder auf die Milchbildung vor. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Adagrasib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Adagrasib auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Adagrasib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Einnahme von Adagrasib kann Schwindelgefühl (einschließlich Vertigo und Ermüdung) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Schwindelgefühl auftreten kann und dass sie in diesem Fall nicht fahren oder Maschinen bedienen und keine Tätigkeiten ausüben sollten, bei denen sie in ihrem Zustand sich selbst oder andere in Gefahr bringen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarröh (65,2 %), Übelkeit (59,9 %), Ermüdung (54,3 %), Erbrechen (50,3 %), Appetit vermindert (32,9 %), Anämie (32,4 %), Kreatinin im Blut erhöht

(31,7 %), AST erhöht (29,0 %), ALT erhöht (28,3 %), peripheres Ödem (23,0 %), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (18,1 %), Schwindelgefühl (17,1 %) und Hyponatriämie (17,1 %).

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) sind Ermüdung (9,0 %), Anämie (7,2 %), ALT erhöht (6,6 %), Lipase erhöht (4,8 %), AST erhöht (4,6 %), Hyponatriämie (4,0 %), Lymphozytenzahl erniedrigt (3,7 %) und Elektrokardiogramm QT verlängert (3,4 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Erbrechen (2,8 %), Übelkeit (2,1 %), akute Nierenschädigung (2,2 %), Diarrhö (1,3 %) und ALT erhöht (1,0 %).

Zur Absetzung der Behandlung führende Nebenwirkungen sind Pneumonitis (< 1 %), Übelkeit (< 1 %), Ermüdung (< 1 %), ALT erhöht (< 1 %) und AST erhöht (< 1 %).

Die häufigsten zu Dosisreduktion oder -aussetzung führenden Nebenwirkungen sind Übelkeit (14,7 %), Diarrhö (13,3 %), Erbrechen (13,4 %), Ermüdung (10,2 %), ALT erhöht (10,2 %), AST erhöht (7,3 %), Kreatinin im Blut erhöht (6,9 %), Anämie (3,5 %) und Elektrokardiogramm QT verlängert (3,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien erfassten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse, bevorzugter Bezeichnung und Häufigkeit geordnet aufgeführt.

Die Abschätzung der Häufigkeit der Nebenwirkungen beruht auf 821 Patienten, die in gepoolten klinischen Studien, darunter Teilnehmende mit KRAS-G12C-Mutations-positiven soliden Tumoren aller Art für eine mediane Dauer von 5,2 Monaten mit Adagrasib 600 mg zweimal täglich behandelt wurden. Angaben zu den Merkmalen der Teilnehmenden an der wichtigsten klinischen Studie sind Abschnitt 5.1 zu entnehmen.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in klinischen Studien sind als Häufigkeiten der jeweiligen unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Ursache angegeben; es ist demnach möglich, dass ein Teil der in der Häufigkeitsschätzung enthaltenen Ereignisse eine andere Ursache hatte, z. B. die behandelte Erkrankung, gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder sonstige, hiervon unabhängige Ursachen.

Die Häufigkeitskategorien sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, < 1/10); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, < 1/100); selten ($\geq 1/10\,000$, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge danach geordnet, wie schwerwiegend sie sind.

Tabelle 3: Erfasste Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Adagrasib behandelt wurden

		Alle im Rahmen klinischer Studien mit Adagrasib 600 mg zweimal täglich behandelten Patienten N = 821	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade %	Grad ≥ 3 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	32,4	7,2
Lymphozytenzahl erniedrigt ¹	Häufig	9,9	3,7
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hyponatriämie	Sehr häufig	17,1	4,0
Verminderter Appetit	Sehr häufig	32,9	2,7

		Alle im Rahmen klinischer Studien mit Adagrasib 600 mg zweimal täglich behandelten Patienten N = 821	
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl ²	Sehr häufig	17,1	1,5
Herzerkrankungen			
Elektrokardiogramm QT verlängert	Sehr häufig	11,0	3,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Pneumonitis	Häufig	3,9	1,1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarröh	Sehr häufig	65,2	5,1
Übelkeit	Sehr häufig	59,9	4,6
Erbrechen	Sehr häufig	50,3	3,3
Lipase erhöht	Sehr häufig	12,9	4,8
Amylase erhöht	Sehr häufig	10,7	1,7
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatotoxizität ³	Sehr häufig	41,1	11,3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Kreatinin im Blut erhöht	Sehr häufig	31,7	< 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung ⁴	Sehr häufig	54,3	9,0
Peripheres Ödem	Sehr häufig	23,0	< 1

¹ Beinhaltet Lymphozytenzahl erniedrigt und Lymphozytopenie

² Beinhaltet Schwindelgefühl und Vertigo

³ Beinhaltet AST erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzym erhöht, Leberfunktionstest erhöht, konjugiertes Bilirubin erhöht, arzneimittelinduzierte Leberschädigung, hepatische Zytolyse, Leberversagen, Hepatitis, Hepatotoxizität, Hyperbilirubinämie, Hypertransaminasämie, Leberschädigung, Transaminasen erhöht und gemischte Leberschädigung

⁴ Umfasst Ermüdung und Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten bei 85,3 % aller Patienten auf, die Adagrasib anwenden, und umfassen Diarröh (65,2 %, ≥ G3 5,1 %), Übelkeit (59,9 %, ≥ G3 4,6 %) und Erbrechen (50,3 %, ≥ G3 3,3 %). Diese Ereignisse können potenziell Folgen wie Dehydratation, Hyponatriämie, erhöhtes Kreatinin im Blut und akute Nierenschädigung haben.

Aufgrund von Diarröh, Übelkeit und Erbrechen wurde bei 13,3 %, 14,7 % bzw. 13,4 % der Patienten die Behandlung ausgesetzt oder die Dosis reduziert. Bei 0,4 % wurde die Behandlung wegen Übelkeit, bei 0,2 % wegen Diarröh und bei 0,1 % wegen Erbrechen dauerhaft abgesetzt.

Hepatotoxizität

Mit Hepatotoxizität assoziierte Reaktionen jeglichen Schweregrades wurden bei 41,0 % der mit Adagrasib behandelten Patienten beobachtet, Reaktionen vom Schweregrad ≥ 3 bei 11,3 %. Erhöhte ALT-Werte traten bei 28,3 % der Patienten auf, erhöhte AST-Werte bei 29,0 %. ALT- und AST-Erhöhungen vom Schweregrad ≥ 3 wurden bei je 6,6 % bzw. 4,6 % der Patienten gemessen. Leberschädigung wurde bei < 1 % aller Patienten festgestellt. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug für die erhöhte ALT und AST 22 Tage, für das erhöhte Bilirubin im Blut 63 Tage und für die erhöhte alkalische Phosphatase im Blut 22 Tage, und die Dauer dieser Nebenwirkungen betrug 22, 13 bzw. 35 Tage.

Erhöhte ALT-Werte führten bei 10,2 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung und/oder Reduktion der Dosis, erhöhte AST-Werte bei 7,3 %. Bei jeweils 0,1 % bzw. 0,5 % wurde die Behandlung wegen der ALT- bzw. AST-Erhöhung dauerhaft abgesetzt.

QT-Verlängerung

Eine Zunahme des QTcF-Intervalls jeglichen Grades gegenüber Baseline trat bei 43,9 % der Patienten auf. Eine Zunahme des QTcF-Intervalls auf Grad 3 gegenüber Baseline trat bei 5,2 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer QT-Intervall-Verlängerung, die als schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3 oder höher) gemeldet wurde, betrug 13 Tage und die mediane Dauer des Ereignisses 7 Tage.

Eine QT-Intervall-Verlängerung führte bei 3,4 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung und/oder Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Fälle von QT-Intervall-Verlängerung, die zur Absetzung der Behandlung führten, wurden nicht beobachtet.

Anämie

Anämie jeglichen Schweregrades wurden bei 32,4 % aller Patienten beobachtet; bei 7,2 % der Patienten war das Ereignis vom Schweregrad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug 27 Tage ab der ersten Dosis und die mediane Dauer des Ereignisses 28 Tage. Anämie führte bei 3,5 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung oder Reduktion der Dosis. Es wurden keine Fälle von Therapieabbruch wegen Anämie gemeldet.

Erhöhtes Kreatinin im Blut

Blut-Kreatinin-Erhöhungen jeglichen Schweregrades wurden bei 31,7 % aller Patienten beobachtet, bei < 1 % der Patienten war das Ereignis vom Schweregrad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug 22 Tage ab der ersten Dosis und die mediane Dauer des Ereignisses 19 Tage. In den meisten Fällen handelte es sich um interventionsbedürftige Laborbefunde, und es ist ungeklärt, ob diese Erhöhungen jeweils eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate widerspiegeln. Die Blut-Kreatinin-Werte können auch auf gastrointestinale Flüssigkeitsverluste zurückzuführen sein, die auch mit Dehydratation und/oder Hyponatriämie einhergehen können.

Erhöhte Blut-Kreatinin-Werte führten bei 6,9 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung oder Reduktion der Dosis. Erhöhte Blut-Kreatinin-Werte, die zur Absetzung der Behandlung führten, wurden bei 0,1 % der Patienten beobachtet.

Hyponatriämie

Hyponatriämie jeglichen Schweregrades wurde bei 17,1 % der mit Adagrasib behandelten Patienten beobachtet, Schweregrad ≥ 3 bei 4,0 %. Hyponatriämie führte bei 1,9 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung oder Reduktion der Dosis. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug 22 Tage ab der ersten Dosis und die mediane Dauer des Ereignisses 15 Tage. Fälle von Hyponatriämie, die zur Absetzung der Behandlung führten, wurden nicht beobachtet.

Lymphozytenzahl erniedrigt

Eine erniedrigte Lymphozytenzahl (welche die Inzidenz von Laborbefunden, nicht von gemeldeten unerwünschten Ereignissen darstellt), jeglicher Verschlechterung gegenüber dem Baseline-Wert, wurde bei 62,4 % der Patienten festgestellt, wobei 21,1 % der Patienten Ereignisse mit einer Verschlechterung von Grad ≥ 3 gegenüber Baseline aufwiesen. Eine erniedrigte Lymphozytenzahl führte bei 0,4 % der Patienten zur Reduktion der Dosis oder Aussetzung der Behandlung. Es wurden keine Fälle von Therapieabbruch wegen erniedriger Lymphozytenzahl gemeldet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Adagrasib wurde bei 396 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren untersucht. Im Vergleich zu den < 65-Jährigen waren keine klinisch relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil zu beobachten, außer

bei Ermüdung (46,0 % vs. 41,4 %); Appetit vermindert (37,4 % vs. 28,7 %), Kreatin im Blut erhöht (36,1 % vs. 27,5 %), peripheres Ödem (27,8 % vs. 18,6 %) und Schwindelgefühl (18,2 % vs. 13,2 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist die Behandlung auszusetzen, und allgemeine unterstützende Maßnahmen sind nach Bedarf einzuleiten. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel oder Behandlungsmaßnahmen bei Überdosierung von Adagrasib.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX77

Wirkmechanismus

Adagrasib ist ein selektiver Inhibitor von KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) G12C, der kovalent und irreversibel an das mutierte Cystein von KRAS G12C bindet und dadurch das mutierte KRAS-Protein in seiner inaktiven, GDP-gebundenen Konformation festhält, was die nachgelagerte KRAS-abhängige Signalübertragung blockiert. Adagrasib hemmt in Zellen mit KRAS-G12C-Mutation das Wachstum und die Überlebensfähigkeit von Tumorzellen und führt in KRAS-G12C-positiven präklinischen Tumormodellen bei minimaler Off-Target-Aktivität zur Regression.

Kardiale Elektrophysiologie

Basierend auf dem Konzentrations-QTcF-Zusammenhang betrug die mittlere (90 %-KI) QTcF-Veränderung gegenüber Baseline (Δ QTcF) 17,93 ms (15,13–20,73 ms) beim populationsbezogenen geometrischen Mittel der Höchstkonzentration im Steady State ($C_{max,ss}$) nach Behandlung der Patienten mit Adagrasib 600 mg zweimal täglich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Adagrasib wurde in der multizentrischen, einarmigen, unverblindeten Mehrfach-Expansions-Kohortenstudie KRYSTAL-1 (Studie 849-001) untersucht. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit KRAS-G12C-Mutation, die mit einer platinhaltigen Therapie und einem Immun-Checkpoint-Inhibitor vorbehandelt waren, wurden in die pivotale Wirksamkeitskohorte, Kohorte A aufgenommen. Die Feststellung einer KRAS-G12C-Mutation erfolgte prospektiv anhand von Tumorgewebe durch lokale Laboratorien mittels Next-Generation-Sequencing (NGS), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Sanger-Sequenzierung. Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, karzinomatöser Meningitis, signifikanter Hämoptyse oder Hämorrhagie in der jüngeren Vorgeschichte oder Vorbehandlung mit einem KRAS-G12C-Inhibitor waren von der pivotalen Kohorte ausgeschlossen. Die Patienten erhielten Adagrasib 600 mg oral zweimal täglich als Monotherapie, bis inakzeptable Toxizität oder Krankheitsprogression eintrat.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Kohorte A war die objektive Ansprechraten (ORR) gemäß RECIST v1.1, und die Dauer des Ansprechens (DOR) war ein sekundärer Endpunkt. Die Beurteilung beider Endpunkte erfolgte mittels verblindeter unabhängiger zentraler Auswertung.

Insgesamt 116 Patienten wurden aufgenommen; die Behandlungsdauer betrug im Median 5,7 Monate und im Mittel 7,0 Monate.

Das mediane Alter betrug 64,0 Jahre (Spannweite: 25–89 Jahre); 56,0 % waren weiblich; 83,6 % waren Weiße, 7,8 % waren Schwarze, 4,3 % waren Asiaten und 4,3 % waren Sonstige. Der Performance-Status laut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) war 0 (15,5 %) oder 1 (83,6 %). Bei 97,4 % der Patienten lag tumorhistologisch ein Adenokarzinom vor und bei 88,8 % Metastasierung. Die Patienten waren im Median mit 2 systemischen Therapien vorbehandelt (Spannweite: 1–7); bei 43,1 % war es eine Therapielinie, bei 34,5 % 2 Therapielinien, bei 10,3 % 3 Therapielinien und bei 12,1 % 4 oder mehr Therapielinien; 98,3 % waren sowohl mit einer platinhaltigen Therapie als auch mit einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie vorbehandelt. Betroffene Lokalisationen waren die Lunge bei 86,2 %, die Lymphknoten bei 58,6 %, die Knochen bei 43,1 %, das Gehirn bei 29,3 %, die Leber bei 20,7 %, die Nebennieren bei 19,8 % und sonstige bei 30,2 %.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse in der Studie KRYSTAL-1 bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS-G12C-Mutation, die mit platinhaltiger Chemotherapie und einem Immun-Checkpoint-Inhibitor vorbehandelt sind

Endpunkt	Adagrasib (n = 116)
Objektive Ansprechraten (95 %-KI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Rate vollständigen Ansprechens, %	0,9
Rate teilweisen Ansprechens, %	40,5
Dauer des Ansprechens^{a,b}	
Anzahl Patienten mit objektivem Ansprechen	48
Median in Monaten (95 %-KI)	8,5 (6,2; 13,8)
Anteil mit Ansprechen ≥ 6 Monate, % ^c	58,3

KI = Konfidenzintervall

^a Beurteilung mittels verblindeter unabhängiger zentraler Auswertung (BICR; *blinded independent central review*)

^b Laut Datenstand vom 15. Oktober 2021

^c Beobachteter Anteil der Patienten mit über den Bezugszeitraum hinaus anhaltendem Ansprechen

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Adagrasib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung aller soliden und hämatologischen malignen Erkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Adagrasib ist bei gesunden Probanden und bei Patienten mit KRAS-G12C-Mutation charakterisiert worden. Die AUC und C_{max} von Adagrasib steigen dosisproportional über den Dosisbereich von 400 mg bis 600 mg hinweg. Bei einem Dosierungsschema von 600 mg zweimal täglich wurde bei Patienten der Steady State von Adagrasib

nach 8-tägiger Anwendung erreicht; Adagrasib akkumulierte hierbei auf etwa das 6-Fache in Bezug auf eine Einzeldosis.

Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Adagrasib ist unbekannt. Die mediane T_{max} von Adagrasib beträgt etwa 6 Stunden.

Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme

Nach Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Adagrasib beobachtet.

Verteilung

Das geometrische Mittel (% VK) des scheinbaren Verteilungsvolumens von Adagrasib (Vz/F) bei gesunden Probanden beträgt 942 l (57 %). Die Plasmaproteinbindung von Adagrasib beim Menschen beträgt rund 99 %.

Elimination

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse betragen die geschätzte terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und die scheinbare oral Clearance (Cl/F) im Steady State bei Patienten etwa 29 Stunden bzw. 25,8 l/h.

Metabolisierung

Adagrasib wird primär durch CYP3A4 verstoffwechselt und inhibiert seine eigene CYP3A4-Metabolisierung.

Ausscheidung

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Adagrasib werden etwa 75 % der Dosis im Stuhl wiedergefunden und 4,5 % im Urin.

Besondere Patientengruppen

Eine Populations-PK-Analyse ergab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Adagrasib in Abhängigkeit vom Alter (19 bis 89 Jahre), vom Geschlecht, von der ethnischen Herkunft (Weiß, Schwarz und Asiatisch), vom Körpergewicht (36 bis 139 kg), vom ECOG PS (0, 1) oder von der Tumorlast. Bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 bis < 90 ml/min laut Schätzung mittels Cockcroft-Gault-Formel) oder mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bis C) sind keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Adagrasib zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

In präklinischen Studien zur Sicherheit von Adagrasib bei wiederholter Gabe traten frühzeitige Todesfälle bei Ratten bei Dosen von ≥ 300 mg/kg/Tag auf (humanes Äquivalent: 2 900 mg/Tag). Bei den überlebenden Tieren war der Hauptbefund bei Ratte und Hund reversible Phospholipidose in multiplen Organen. Bei der Ratte zählten zu den Zielgeweben Lunge, Trachea, Herz, Skelettmuskulatur, Knochenmark, Milz, Pankreas und weibliche Geschlechtsorgane. Beim Hund umfassten die Zielgewebe Knochenmark, Lunge, Herz und Milz. Das Ausmaß der Vakuolenbildung und des Vorliegens von Schaum-Makrophagen war bei der Ratte größer als beim Hund, und diese Auswirkungen zeigten sich bei beiden Spezies bei systemischen Wirkstoffexpositionen (gemessen an der AUC) unterhalb derjenigen, die beim Menschen durch Anwendung von Adagrasib 600 mg

zweimal täglich erreicht wird. Die höchste Dosis ohne beobachtete unerwünschte Wirkungen in der 13-wöchigen Studie bei Ratten und Hunden betrug 150 mg/kg/Tag (humanes Äquivalent: 1 450 mg/Tag) bzw. 15 mg/kg (humanes Äquivalent: 600 mg/Tag).

Genotoxizität und Kanzerogenität

In einer Batterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zeigte Adagrasib keine mutagene oder genotoxische Wirkung. Studien zur Kanzerogenität von Adagrasib wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Gezielte tierexperimentelle Fertilitätsstudien zu Adagrasib wurden nicht durchgeführt. Die allgemeinen toxikologischen Studien bei Ratten und Hunden ergaben Belege für eine Vakuolenbildung in den weiblichen Geschlechtsorganen, die auf Phospholipidose hindeutete; sie war nach Beendigung der Dosisgabe reversibel und wurde nicht als schädlich eingestuft.

Die Verabreichung von Adagrasib an trächtige Ratten in Dosen von bis zu 270 mg/kg/Tag (humanes Äquivalent: 2 600 mg/Tag) in Phasen der Organogenese führt zu maternaler Toxizität, in einer Dosierung von 90 mg/kg/Tag (humanes Äquivalent: 870 mg/Tag) traten hingegen keine unerwünschten Wirkungen auf das Muttertier oder die fetale Entwicklung auf. Bei Kaninchen traten in einer Dosierung von 30 mg/kg/Tag (humanes Äquivalent: 580 mg/Tag) keine unerwünschten Wirkungen auf Muttertier oder Fetus auf. Höhere Dosen führten bei Kaninchen zu maternaler Toxizität und embryofetaler Letalität. Sowohl in den Studien bei Ratten als auch bei Kaninchen war die Wirkstoffexposition bei der höchsten Dosis ohne beobachtete unerwünschte Wirkungen niedriger (weniger als 1-fach) als die, die beim Menschen mit der klinischen Dosierung von 600 mg zweimal täglich erreicht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Mannitol (E 421)
Crospovidon
Hochdisperzes Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (pflanzlich)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Polydextrose (E 1200)
Talkum (E 553b)
Maltodextrin
Mittelketige Triglyceride (pflanzlich)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Umkarton enthält eine undurchsichtig-weiße HDPE-Flasche mit weißem, kindergesichertem Polypropylenverschluss und Aluminiumfolien-Induktionsversiegelung. Jede HDPE-Flasche enthält zwei Behältnisse mit 1 g Kieselgel-Trockenmittel.

Packungsgrößen: Flaschen zu 120 und 180 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Januar 2024
Datum der Verlängerung der Zulassung: 18. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zum Zweck der weiteren Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Adagrasib zur Behandlung von Patienten mit NSCLC mit <i>KRAS</i> -G12C-Mutation hat der MAH den endgültigen klinischen Studienbericht, einschließlich der endgültigen OS-Analyse, für die klinische Phase-3-Studie KRYSTAL-12 vorzulegen, in der Adagrasib mit Docetaxel zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit NSCLC mit <i>KRAS</i> -G12C-Mutation verglichen wird. Zeitrahmen für die Vorlage des klinischen Studienberichts:	3. Quartal 2026

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KRAZATI 200 mg Filmtabletten
Adagrasib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Adagrasib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

120 Filmtabletten
180 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1744/001 120 Filmtabletten
EU/1/23/1744/002 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KRAZATI 200 mg [Nur auf der äußereren Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. [Nur auf der äußereren Umhüllung]

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN [Nur auf der äußereren Umhüllung]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

KRAZATI 200 mg Filmtabletten Adagrasib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KRAZATI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von KRAZATI beachten?
3. Wie ist KRAZATI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KRAZATI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KRAZATI und wofür wird es angewendet?

KRAZATI enthält den Wirkstoff Adagrasib und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als antineoplastische Mittel (Medikamente gegen Krebs) bezeichnet werden.

KRAZATI wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzeligem Bronchialkarzinom (NSCLC; einer Unterart von Lungenkrebs) angewendet, wenn die Erkrankung fortgeschritten ist oder im Körper gestreut hat.

KRAZATI wird dann eingesetzt, wenn es mit anderen Therapien nicht gelungen ist, das Krebswachstum aufzuhalten und wenn die Krebszellen bestimmte Mutationen (Veränderungen) aufweisen, durch die sie ein anomales Protein namens KRAS G12C bilden können. Ihr Arzt wird Ihre Krebszellen zuerst auf diese Veränderungen untersuchen, um sicherzustellen, dass KRAZATI für Sie geeignet ist.

Wie wirkt KRAZATI?

Das anomale KRAS-G12C-Protein führt zur unkontrollierten Vermehrung der Krebszellen. Adagrasib, der Wirkstoff in KRAZATI, bindet an dieses anomale Protein und macht es funktionsunfähig, wodurch das Krebswachstum verlangsamt oder angehalten werden kann.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie dieses Arzneimittel wirkt oder warum es Ihnen verschrieben worden ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von KRAZATI beachten?

KRAZATI darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Adagrasib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eins der folgenden Arzneimittel anwenden, da sie schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen können:
 - Alfuzosin (Mittel zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie)
 - Amiodaron (Mittel zur Behandlung von Herzkrankheiten)
 - Cisaprid (Mittel zur Behandlung von nächtlichem Sodbrennen und anderen Magen-Darm-Beschwerden)
 - Pimozid, Quetiapin (antipsychotische Mittel)
 - Chinidin (Mittel zur Behandlung von Malaria und Herzkrankheiten)
 - Ergotamin, Dihydroergotamin (Mittel zur Behandlung von Migräne)
 - Lovastatin, Simvastatin (Mittel zur Senkung des Cholesterinspiegels)
 - Sildenafil (Mittel zur Behandlung von pulmonaler Hypertonie [Lungenhochdruck])
 - Triazolam (Mittel zur Behandlung von Schlaflosigkeit)
 - Sirolimus, Tacrolimus (Mittel zur Vorbeugung der Abstoßung von Organtransplantaten)
 - Ticagrelor (Mittel zur Vorbeugung von Herzinfarkt und Schlaganfall)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie KRAZATI einnehmen.

KRAZATI kann die Leber schädigen. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise hierauf untersuchen, sowohl bevor Sie mit der KRAZATI-Behandlung beginnen als auch einmal monatlich in den ersten 3 Monaten der Behandlung und immer dann, wenn Ihr Arzt es für erforderlich hält. Je nach Ergebnis dieser Untersuchung kann Ihre KRAZATI-Dosis verringert oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft beendet werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **bevor** Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen,

- wenn Sie Herz- oder Kreislaufprobleme haben.
- wenn Sie Anomalien der elektrischen Aktivität des Herzens, die den Herzrhythmus stören, haben oder früher einmal hatten.
- wenn Sie Arzneimittel für das Herz anwenden, die mit einem Risiko für Herzrhythmusstörungen verbunden sind, siehe Abschnitt „**Einnahme von KRAZATI zusammen mit anderen Arzneimitteln**“.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist, und er wird möglicherweise Ihr Herz mittels Elektrokardiografie (EKG; Untersuchung zur Messung der elektrischen Aktivität des Herzens) überwachen und Ihre KRAZATI-Dosis entsprechend anpassen.

Sprechen Sie **während** der Behandlung mit Ihrem Arzt,

- wenn bei Ihnen Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ihr Arzt wird dann möglicherweise entscheiden, Ihre KRAZATI-Dosis zu verringern oder die Behandlung vorübergehend auszusetzen oder dauerhaft zu beenden.
- wenn Sie sich schwindelig fühlen oder Herzbeschwerden wie einen beschleunigten oder unregelmäßigen Herzschlag haben.

Es wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrose und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) (DRESS), die tödlich sein können, im Zusammenhang mit KRAZATI berichtet.

Brechen Sie die Einnahme von KRAZATI ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere Symptome, die mit diesen schweren Hautreaktionen im Zusammenhang stehen, bemerken (Dazu gehören rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder

kreisförmige Flecken am Rumpf, häufig mit Blasenbildung in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen und Nase sowie an den Genitalien und Augen, ausgedehnter Hausausschlag und vergrößerte Lymphknoten. Diesen schweren Hautreaktionen gehen mitunter Fieber und/oder grippeähnliche Symptome voraus).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von KRAZATI ist bei Kindern und Jugendlichen bisher nicht untersucht worden. Die Behandlung mit KRAZATI ist nicht für Personen unter 18 Jahren empfohlen.

Einnahme von KRAZATI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Das gilt auch für pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel und rezeptfrei erhältliche Mittel. Der Grund hierfür ist, dass KRAZATI die Wirkung mancher anderer Arzneimittel beeinflussen kann und manche anderen Arzneimittel die Wirkung von KRAZATI beeinflussen können.

Wenn Sie jegliche Arzneimittel anwenden, die mit KRAZATI in Wechselwirkung treten könnten, beachten Sie den obigen Abschnitt „**KRAZATI darf nicht eingenommen werden**“.

Bestimmte Arzneimittel und pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel können die Wirksamkeit von KRAZATI verringern, indem sie dazu führen, dass weniger KRAZATI im Blut vorhanden ist. Hierzu zählen:

- Rifampicin (Mittel zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Epilepsie)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*; erhältlich als Arzneimittel oder pflanzliches Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von Depressionen)

Bestimmte Arzneimittel können das Risiko für Nebenwirkungen von KRAZATI erhöhen, indem sie dazu führen, dass mehr KRAZATI im Blut vorhanden ist. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol oder Voriconazol (Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Clarithromycin, Telithromycin oder Troleandomycin (Mittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Ritonavir (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen in Kombination mit anderen Arzneimitteln)

KRAZATI kann das Risiko für Nebenwirkungen mancher anderer Arzneimittel erhöhen, indem es dazu führt, dass mehr von diesem Arzneimittel im Blut vorhanden ist. Hierzu zählt:

- Warfarin (Mittel zur Behandlung von Blutgerinnseln) – Ihr Arzt wird möglicherweise untersuchen, wie schnell Ihr Blut gerinnt (sogenannte Prothrombinzeit oder INR-Test)

Manche Arzneimittel können Veränderungen in der elektrischen Erregungsleitung des Herzens hervorrufen, vor allem, wenn sie gleichzeitig mit KRAZATI angewendet werden. Einige Beispiele:

- manche Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Flecainid, Hydrochinidin, Ibutilid, Nifekalant, Procainamid, Chinidin, Sotalol)
- manche Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen oder Pilz-Infektionen (z. B. Azithromycin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Roxithromycin, Fluconazol) oder Malaria (z. B. Chloroquin, Halofantrin, Hydroxychloroquin)
- manche Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Chlorpromazin, Domperidon, Droperidol und Ondansetron gegen Übelkeit; Loperamid gegen Durchfall)

- manche Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie und Affektstörungen (z. B. Chlorprothixen, Citalopram, Escitalopram, Haloperidol, Sulpirid)
- bestimmte andere Arzneimittel (z. B. Anagrelid und Cilostazol zur Vorbeugung von Blutgerinnseln; Bepridil gegen erhöhten Blutdruck; Donepezil gegen Alzheimer-Demenz; Methadon gegen Schmerzen und Opioidabhängigkeit; Pimozid gegen Tics im Rahmen des Tourette-Syndroms; Terfenadin gegen allergische Rhinitis; Terodilin gegen Harninkontinenz)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel oder jegliche anderen Arzneimittel anwenden.

Einnahme von KRAZATI zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Wenn Sie zu Beginn Ihrer Behandlung mit KRAZATI Grapefruitsaft bestimmter Marken in großen Mengen trinken, kann das das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen, indem es dazu führt, dass mehr KRAZATI im Blut vorhanden ist.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Nehmen Sie KRAZATI **nicht** ein, wenn sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen dazu geraten. Die Wirkungen von KRAZATI bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt.

Empfängnisverhütung

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung mit KRAZATI und bis mindestens 5 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden, um nicht schwanger zu werden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethoden für Sie am besten geeignet sind.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung mit KRAZATI **nicht** Ihr Kind stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel über die Muttermilch an den Säugling weitergegeben wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KRAZATI hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich benommen, schwindelig oder müde fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug fahren und keine Maschinen bedienen oder Tätigkeiten ausüben, bei denen Sie in Ihrem Zustand sich selbst oder andere in Gefahr bringen könnten.

3. Wie ist KRAZATI einzunehmen?

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt verschrieben, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel wird eingenommen?

Die empfohlene Dosis beträgt **drei 200-mg-Tabletten (insgesamt 600 mg) zweimal täglich**.

Verändern Sie nicht Ihre Dosis, außer wenn Ihr Arzt oder Apotheker es Ihnen ausdrücklich gesagt hat. Je nachdem, wie Sie das Arzneimittel vertragen, kann der Arzt die Dosis verringern oder die Behandlung beenden.

Wie wird es eingenommen?

Nehmen Sie das Arzneimittel jeden Tag zu den gleichen Zeiten ein. Sie können dieses Arzneimittel zu den Mahlzeiten oder außerhalb der Mahlzeiten einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser.

Wenn Sie Tabletten nicht im Ganzen schlucken können:

- Geben Sie Ihre KRAZATI-Dosis in ein halbes Glas (mindestens 120 ml) zimmerwarmes Trinkwasser ohne Kohlensäure, ohne die Tabletten zu zerkleinern. Verwenden Sie keine anderen Flüssigkeiten, also auch keine säurehaltigen Getränke (wie z. B. Fruchtsäfte).
- Rühren Sie behutsam um, bis sich ein weißliches Gemisch mit kleinen Tablettenkrümeln gebildet hat. Die Krümel dürfen Sie nicht zerkaufen.
- Trinken Sie das Gemisch sofort aus.
- Füllen Sie das Glas zum Ausspülen noch einmal halb mit Wasser und trinken Sie es sofort aus, um sicherzugehen, dass Sie Ihre ganze Dosis KRAZATI vollständig eingenommen haben.

Wenn Sie eine größere Menge KRAZATI eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als empfohlen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, Apotheker oder sonstiges medizinisches Fachpersonal.

Wenn Sie sich nach der Einnahme von KRAZATI übergeben haben

Wenn Sie sich übergeben, nachdem Sie eine Dosis eingenommen haben, nehmen Sie deswegen keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie zum nächsten planmäßigen Einnahmezeitpunkt Ihre nächste Dosis.

Wenn Sie die Einnahme von KRAZATI vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einmal vergessen haben, holen Sie sie so bald wie möglich nach. Wenn der planmäßige Einnahmezeitpunkt jedoch schon mehr als 4 Stunden her ist, lassen Sie die Dosis ganz aus und nehmen Sie zum nächsten planmäßigen Einnahmezeitpunkt Ihre normale Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von KRAZATI abbrechen

Hören Sie nicht auf, Ihr Arzneimittel einzunehmen. Sprechen Sie vorher erst mit Ihrem Arzt. Es ist wichtig, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag einnehmen, so lange wie Ihr Arzt es Ihnen sagt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten) und schwerwiegende mögliche Nebenwirkungen von KRAZATI sind:

- QT-Verlängerung; eine Anomalie der Erregungsleitung des Herzens, die zu einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung führen kann.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Schmerzen im Brustraum
- Kurzatmigkeit
- beschleunigter Herzschlag oder starkes Herzklopfen

Ihr Arzt wird möglicherweise Ihr Herz mittels Elektrokardiografie (EKG) überwachen und gegebenenfalls Ihre KRAZATI-Dosis verringern oder die Behandlung beenden (siehe Abschnitt 2).

- Erhöhte Werte bestimmter Leberenzyme (ALT, AST) und von Bilirubin (einer Substanz in der Leber, die eine Gelbfärbung der Haut und Augen hervorrufen kann) sind Anzeichen für Funktionsstörungen der Leber. Ihr Arzt sollte mit Bluttests untersuchen, wie gut Ihre Leber funktioniert, und wird dann möglicherweise entscheiden, Ihre KRAZATI-Dosis zu verringern oder die Behandlung vorübergehend auszusetzen oder dauerhaft zu beenden (siehe Abschnitt 2).

Weitere mögliche Nebenwirkungen von KRAZATI sind:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verringerte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie); kann zu Müdigkeit und Blässe führen
- niedriger Natriumspiegel im Blut; kann zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krampfanfällen und Koma führen
- Appetitlosigkeit
- Benommenheit, Schwindel
- Anzeichen zunehmender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin erhöht)
- Übelkeit
- Durchfall
- Erbrechen
- anomale Blutwerte in Form erhöhter Lipase- und/oder Amylasespiegel im Blut
- Müdigkeit, Kraftlosigkeit
- Schwellung insbesondere an den Sprunggelenken und Füßen infolge von Wassereinlagerung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung in der Lunge mit Kurzatmigkeit und Husten (Pneumonitis)
- verringerte Anzahl an Lymphozyten, einer Unterart der weißen Blutkörperchen (Lymphozytopenie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale **Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KRAZATI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Flasche fest verschlossen halten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KRAZATI enthält

- Der Wirkstoff ist Adagrasib. Jede Filmtablette enthält 200 mg Adagrasib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose (E 460), Mannitol (E 421), Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (pflanzlich).
 - Filmüberzug
Hypromellose, Titandioxid (E 171), Polydextrose (E 1200), Talkum (E 553b), Maltodextrin, mittelkettige Triglyceride (pflanzlich).

Wie KRAZATI aussieht und Inhalt der Packung

KRAZATI Filmtabletten sind von weißer bis gebrochen-weißer Farbe und ovaler Form, gekennzeichnet mit einem stilisierten „M“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

Das Arzneimittel ist in undurchsichtig-weißen Kunststoffflaschen mit weißem, kindergesichertem Verschluss und Induktionsversiegelung abgefüllt. Jede Flasche enthält zwei Päckchen Kieselgel-Trockenmittel, die in der Flasche verbleiben müssen, um die Tabletten vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Päckchen dürfen nicht geschluckt werden.

Als Packungsgrößen gibt es Flaschen mit 120 oder mit 180 Filmtabellen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

Polksa

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

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

Italia

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

Kóπρος

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.