

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KRAZATI 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de adagrasib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, de aproximadamente 8 x16 mm, con una «M» estilizada en una cara y «200» grabada en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

KRAZATI como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación *KRAS* G12C y progresión de la enfermedad tras al menos una línea de tratamiento sistémico previo.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con KRAZATI debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Antes de comenzar el tratamiento con KRAZATI debe confirmarse la presencia de una mutación *KRAS* G12C mediante una prueba validada.

Posología

La dosis recomendada de KRAZATI es de 600 mg (tres comprimidos de 200 mg) dos veces al día.

Duración del tratamiento

Se recomienda el tratamiento con KRAZATI hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas u olvidadas

Se debe indicar al paciente que si han pasado menos de 4 horas desde la hora de dosificación programada, debe tomar la dosis con normalidad. Si han transcurrido más de 4 horas, el paciente no debe tomar la dosis y deberá reanudar la dosificación con la siguiente dosis programada. Indicar al paciente que si vomita después de tomar una dosis no deberá tomar una dosis adicional. Deberá tomar la siguiente dosis conforme a lo prescrito.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

Los niveles de reducción de la dosis recomendados para el manejo de las reacciones adversas se recogen en la tabla 1.

Tabla 1: Niveles de reducción de la dosis recomendados en caso de reacciones adversas

Nivel de reducción de la dosis	Dosificación reducida
Primera reducción de la dosis	Dos comprimidos de 200 mg (400 mg) dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	Tres comprimidos de 200 mg (600 mg) una vez al día

Las modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas se recogen en la tabla 2. Si se producen reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables debe interrumpirse KRAZATI hasta que se observe una mejoría suficiente antes de retomar la dosificación.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación del tratamiento
Náuseas o vómitos que persisten a pesar del tratamiento de apoyo adecuado (incluido el tratamiento con antieméticos)	Grado 3 o 4	Interrumpir la administración de KRAZATI hasta la recuperación del grado ≤ 1 o vuelta al valor inicial Reanudar el tratamiento con KRAZATI con el siguiente nivel de dosis más bajo
Diarrea a pesar del tratamiento de apoyo adecuado (incluido el tratamiento con antieméticos)	Grado 3 o 4	Interrumpir la administración de KRAZATI hasta la recuperación del grado ≤ 1 o vuelta al valor inicial Reanudar el tratamiento con KRAZATI con el siguiente nivel de dosis más bajo
Hepatotoxicidad	AST o ALT de grado 2 (de 3 a 5 veces el LSN)	Reducir KRAZATI al siguiente nivel más bajo
	AST o ALT de grado 3 o 4 (>5 veces el LSN)	Interrumpir la administración de KRAZATI hasta la recuperación del grado ≤ 1 o vuelta al valor inicial Reanudar el tratamiento con KRAZATI con el siguiente nivel de dosis más bajo
	AST o ALT >3 x LSN con bilirrubina total >2 x LSN en ausencia de causas alternativas	Suspender de manera permanente la administración de KRAZATI
Prolongación del intervalo QT corregido	Grado 3 (cambio del QTc ≥ 50 ms o >60 ms desde el inicio)	Interrumpir la administración de KRAZATI hasta la recuperación del grado ≤ 1 o vuelta al valor inicial Reanudar el tratamiento con KRAZATI con el siguiente nivel de dosis más bajo
	Grado 4 (arritmia ventricular)	Suspender de manera permanente la administración de KRAZATI
Otras reacciones adversas	Grado 3 o 4	Interrumpir la administración de KRAZATI hasta la recuperación del grado ≤ 1 o vuelta al valor inicial Reanudar el tratamiento con KRAZATI con el siguiente nivel de dosis más bajo

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de la normalidad

^a Clasificación definida por los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE) versión 5.0

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se observó ninguna diferencia clínicamente relevante entre los pacientes mayores y menores de 65 años de edad. Los datos sobre la seguridad y la eficacia en pacientes a partir de 75 años de edad son limitados. No se recomienda un ajuste de la dosis (ver también «Poblaciones especiales» en la sección 4.8).

Insuficiencia hepática

No se esperan diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de adagrasib en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave (clases A a C según Child-Pugh). No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de adagrasib en niños de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

KRAZATI se administra por vía oral. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua. La administración con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

Administración a pacientes con dificultades para tragar alimentos sólidos

Los pacientes deben dispersar los comprimidos en 120 ml de agua sin gas a temperatura ambiente, sin aplastarlos. No deben usarse otros líquidos. Los pacientes deben remover el agua hasta que los comprimidos se dispersen y beber la mezcla inmediatamente. El aspecto de la mezcla es blanco con pequeñas partículas de los comprimidos que no deben masticarse. El recipiente debe enjuagarse con 120 ml de agua más y se debe tomar inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante de sustratos del CYP3A con un índice terapéutico estrecho (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas gastrointestinales

Adagrasib puede provocar reacciones adversas gastrointestinales (GI) como diarrea, náuseas y vómitos (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser monitorizados y recibir tratamiento de apoyo, incluidos antidiarreicos, antieméticos o rehidratación, según esté indicado. Según la gravedad de la reacción adversa, la dosis de KRAZATI se reducirá o se interrumpirá temporalmente hasta la vuelta al grado ≤ 1 o al valor inicial, y después se retomará a la dosis reducida (ver sección 4.2).

Hepatotoxicidad

En los pacientes tratados con adagrasib se produce un aumento de las transaminasas (ver sección 4.8).

Antes de comenzar el tratamiento con KRAZATI y una vez al mes durante los 3 meses posteriores deberán hacerse análisis hepáticos, incluyendo AST, ALT y la fosfatasa alcalina. Estos análisis se harán con mayor frecuencia si estuviera clínicamente indicado en aquellos pacientes que desarrollen elevaciones de transaminasa y/o de fosfatasa alcalina. Según la gravedad de la reacción adversa, la dosis de adagrasib se reducirá o se interrumpirá temporalmente hasta la vuelta al grado ≤ 1 o al valor inicial, y después se retomará a la dosis reducida, o se suspenderá de manera permanente. En la sección 4.2 se recogen pautas específicas relativas al manejo de la dosis de KRAZATI en pacientes con elevación de transaminasas.

Prolongación del intervalo QT

En los pacientes tratados con adagrasib puede producirse una prolongación del intervalo QT corregido (ver sección 4.8). Se recomienda hacer un electrocardiograma (ECG) inicial a todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento, y repetirlo durante el tratamiento.

Siempre que sea posible se debe evitar el uso de KRAZATI en pacientes con síndrome de QT largo congénito, con prolongación del intervalo QT corregido simultáneo y en pacientes que han padecido arritmia *torsade de pointes* en el pasado. Se deberá considerar la monitorización mediante electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas o que estén tomando medicamentos que prolonguen el intervalo QTc. Según la gravedad de la reacción adversa, y después de corregir las posibles alteraciones electrolíticas, el tratamiento con KRAZATI puede continuarse con una dosis reducida o suspenderse temporalmente y reanudarse después con una dosis reducida después de volver a grado ≤ 1 o al valor inicial. KRAZATI deberá suspenderse de manera permanente en los pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QT corregido con signos o síntomas de arritmia potencialmente mortal (ver secciones 4.2, 4.5 y 4.8). Debe evitarse el uso de medicamentos que prolonguen el intervalo QT corregido (ver sección 4.5).

Sustratos del CYP3A

Adagrasib es un inhibidor fuerte del CYP3A4. Está contraindicada la administración simultáneamente con otros medicamentos cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas a acontecimientos graves y/o potencialmente mortales (p. ej., alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, sirólimus, midazolam, triazolam, ticagrelor y tacrólimus).

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han notificado en relación con KRAZATI reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrolisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si se sospecha una RACG, se debe interrumpir la administración de KRAZATI y remitir al paciente a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma la aparición de SJS, NET o DRESS en relación con el adagrasib, se deberá suspender definitivamente el tratamiento con KRAZATI.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro* han demostrado que adagrasib es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y que es un inhibidor reversible de CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4, así como un inhibidor dependiente del tiempo del CYP3A4. *In vitro*, adagrasib es un sustrato del BCRP y un inhibidor de P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 y OCT1.

Efectos de otros medicamentos sobre adagrasib

Inductores potentes del CYP3A

La administración simultánea de dosis múltiples de rifampicina 600 mg una vez al día (inductor potente del CYP3A4) con una única dosis de 600 mg de adagrasib redujo la $C_{\text{máx}}$ de adagrasib en un 88 % y el AUC en un 95 % en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes del CYP3A.

Inhibidores potentes del CYP3A

Adagrasib aumentó la $C_{\text{máx}}$ 2,4 veces y el AUC 4 veces después del uso simultáneo de una sola dosis de 200 mg (0,33 veces la dosis recomendada aprobada) con itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A). Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP3A.

Efectos de adagrasib sobre otros medicamentos

Substratos de enzimas del citocromo P450 (CYP)

Sustratos del CYP3A4: la administración simultánea de midazolam oral (un sustrato sensible al CYP3A4) con dosis múltiples de adagrasib (400 mg dos veces al día) incrementó el AUC de midazolam aproximadamente 21 veces en sujetos sanos. Se prevé que la administración de dosis múltiples de adagrasib de 600 mg dos veces al día aumente el AUC del midazolam oral 31 veces. Evitar el uso concomitante de adagrasib con sustratos del CYP3A sensibles, a no ser que se recomiende lo contrario en la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de estos sustratos.

Sustratos del CYP2C9: in vitro, adagrasib inhibe el CYP2C9. Evitar el uso concomitante de adagrasib con sustratos del CYP2C9 sensibles, a no ser que en el RCP de estos sustratos se recomiende lo contrario, ya que cambios mínimos en la concentración pueden provocar reacciones adversas graves.

Sustratos del CYP2D6: la administración simultánea de dextrometorfano (un sustrato sensible al CYP2D6) con dosis múltiples de adagrasib (400 mg dos veces al día) incrementó el AUC del dextrometorfano aproximadamente 1,8 veces en sujetos sanos. Se prevé que la administración de adagrasib de 600 mg dos veces al día aumente el AUC del dextrometorfano 2,4 veces en los pacientes. Evitar el uso concomitante de adagrasib con sustratos del CYP2D6 sensibles, a no ser que en el RCP de estos sustratos se recomiende lo contrario, ya que cambios mínimos en la concentración pueden provocar reacciones adversas graves.

Sistemas transportadores

Sustratos de la glucoproteína P (P-gp)

La administración de una sola dosis de 600 mg de adagrasib aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la digoxina (un sustrato de la P-gp) 1,1 veces y 1,4 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Evitar el uso concomitante de adagrasib con sustratos de la P-gp sensibles, a no ser que en el RCP de estos sustratos se recomiende lo contrario, ya que cambios mínimos en la concentración pueden provocar reacciones adversas graves.

Sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos 1B1 (OATP1B1)

No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de rosuvastatina (un sustrato de BCRP/OATP1B1) cuando se administró con adagrasib.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT corregido

Se desconoce el efecto de la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT corregido con adagrasib. Debe evitarse el uso de medicamentos que prolonguen el intervalo QT corregido. En caso de que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos deberá hacerse una monitorización periódica mediante ECG (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

No se recomienda utilizar adagrasib en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Las pacientes en edad fértil tratadas con adagrasib deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, en los 5 días posteriores a la última dosis de adagrasib.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de adagrasib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Adagrasib no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de adagrasib o de sus metabolitos en la leche materna, sobre los efectos de adagrasib en el niño lactante ni sobre la producción de leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. Adagrasib no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre los posibles efectos de adagrasib sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de adagrasib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Después de la administración de adagrasib pueden producirse mareos (incluyendo vértigo y fatiga) (ver sección 4.8).

Se debe indicar a los pacientes que pueden sufrir mareos y que, en este caso, no deberán conducir, usar maquinaria ni participar en otras actividades donde pudieran ponerse en riesgo a sí mismos o a los demás.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea (65,2 %), náuseas (59,9 %), fatiga (54,3 %), vómitos (50,3 %), disminución del apetito (32,9 %), anemia (32,4 %), creatinina en sangre elevada (31,7 %), AST elevada (29,0 %), ALT elevada (28,3 %), edema periférico (23,0 %), fosfatasa alcalina en sangre elevada (18,1 %), mareos (17,1 %) e hiponatremia (17,1 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes (NCI CTCAE grado ≥ 3) son fatiga (9,0 %), anemia (7,2 %), ALT elevada (6,6 %), lipasa elevada (4,8 %), AST elevada (4,6 %), hiponatremia (4,0 %), disminución del recuento de linfocitos (3,7 %) y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (3,4 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes son vómitos (2,8 %), náuseas (2,1 %), lesión renal aguda (2,2 %), diarrea (1,3 %) y ALT elevada (1,0 %).

Las reacciones adversas que llevan a la interrupción del tratamiento son neumonitis (<1 %), náuseas (<1 %), fatiga (<1 %), ALT elevada (<1 %) y AST elevada (<1 %).

Las reacciones adversas más frecuentes que llevan a una reducción o la interrupción de la dosis son náuseas (14,7 %), diarrea (13,3 %), vómitos (13,4 %), fatiga (10,2 %), ALT elevada (10,2 %), AST

elevada (7,3 %), creatinina en sangre elevada (6,9 %), anemia (3,5 %) y prolongación del intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (3,4 %).

Tabla de las reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas, términos preferentes y frecuencia.

Las estimaciones de la frecuencia de las reacciones adversas se derivan de 821 pacientes expuestos a adagrasib 600 mg dos veces al día durante una mediana de la duración de la exposición de 5,2 meses en ensayos clínicos agrupados que incluían a pacientes con mutación positiva de *KRAS* G12C, para todos los tumores sólidos. Consultar en la sección 5.1 la información sobre las características de los pacientes en el ensayo clínico principal.

Las frecuencias de las reacciones adversas de los ensayos clínicos se muestran como frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa; donde un porcentaje de los acontecimientos incluidos en la estimación de la frecuencia para una reacción adversa puede tener otras causas, como la enfermedad que se está tratando, medicamentos concomitantes u otras causas no relacionadas.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas siguen un orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con adagrasib

	Todos los sujetos fueron tratados con adagrasib 600 mg dos veces al día en ensayos clínicos N = 821		
Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grado ≥ 3 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuentes	32,4	7,2
Recuento de linfocitos disminuido ¹	Frecuentes	9,9	3,7
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiponatremia	Muy frecuentes	17,1	4,0
Apetito disminuido	Muy frecuentes	32,9	2,7
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo ²	Muy frecuentes	17,1	1,5
Trastornos cardíacos			
Intervalo QT de electrocardiografía prolongado	Muy frecuentes	11,0	3,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis	Frecuentes	3,9	1,1
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	65,2	5,1
Náuseas	Muy frecuentes	59,9	4,6
Vómitos	Muy frecuentes	50,3	3,3
Lipasa elevada	Muy frecuentes	12,9	4,8
Amilasa elevada	Muy frecuentes	10,7	1,7

	Todos los sujetos fueron tratados con adagrasib 600 mg dos veces al día en ensayos clínicos N = 821		
Trastornos hepatobiliares			
Hepatotoxicidad ³	Muy frecuentes	41,1	11,3
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	Muy frecuentes	31,7	<1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ⁴	Muy frecuentes	54,3	9,0
Edema periférico	Muy frecuentes	23,0	<1

¹ Incluye recuento de linfocitos disminuido y linfocitopenia

² Incluye mareo y vértigo

³ Incluye AST elevada, ALT elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, bilirrubina en sangre elevada, gamma-glutamyltransferasa elevada, enzima hepática aumentada, prueba de función hepática aumentada, bilirrubina conjugada elevada, lesión hepática inducida por fármacos, citolisis hepática, insuficiencia hepática, hepatitis, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, daño hepático, transaminasas elevadas y lesión hepática mixta

⁴ Incluye fatiga y astenia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales (GI) se producen en el 85,3 % de los pacientes que toman adagrasib e incluyen diarrea (65,2 %, $\geq$ G3 5,1 %), náuseas (59,9 %, $\geq$ G3 4,6%) y vómitos (50,3 %, $\geq$ G3 3,3 %). Estos acontecimientos pueden tener consecuencias como la deshidratación, hiponatremia, creatinina en sangre elevada y lesión renal aguda.

La diarrea, las náuseas y los vómitos provocaron la interrupción o la reducción de la dosis en el 13,3 %, 14,7 % y el 13,4 % de los pacientes, respectivamente. Las interrupciones debidas a las náuseas fueron del 0,4 %, del 0,2 % debidas a la diarrea y del 0,1 % debidas a los vómitos.

Hepatotoxicidad

Las reacciones relacionadas con la hepatotoxicidad fueron notificadas en el 41,0 % (todos los grados) y el 11,3 % (grado $\geq$ 3) de los pacientes tratados con adagrasib. Las elevaciones de ALT se produjeron en el 28,3 % de los pacientes, y las elevaciones de AST en el 29,0 % de los pacientes. Las elevaciones de ALT y AST de grado $\geq$ 3 se produjeron, cada una, en el 6,6 % y el 4,6 % de los pacientes, respectivamente. La lesión hepática se notificó en <1 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de las reacciones adversas fue de 22 días para las elevaciones de ALT y AST, 63 días para la elevación de la bilirrubina en sangre y 22 días para la elevación de la fosfatasa alcalina sanguínea, con una mediana de duración de 22, 13 y 35 días, respectivamente.

Las elevaciones de ALT conllevaron la interrupción y/o la reducción de la dosis en el 10,2 % de los pacientes, y las elevaciones de AST provocaron la interrupción y/o la reducción de la dosis en el 7,3 % de los pacientes. Las interrupciones por las elevaciones de AST o de ALT fueron del 0,1 % y del 0,5 %, respectivamente.

Prolongación del intervalo QT

El aumento en cualquier grado en el intervalo de QTcF desde el inicio se produjo en el 43,9 % de los pacientes. El aumento en el intervalo de QTcF a grado 3 desde el inicio se produjo en el 5,2 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la prolongación del intervalo QT notificado como acontecimiento adverso grave (CTCAE grado 3 o superior) fue de 13 días con una mediana de duración de 7 días.

La prolongación del intervalo QT provocó la interrupción y/o la reducción de la dosis en el 3,4 % de los pacientes (ver las secciones 4.2 y 4.4). No se observó ninguna prolongación del intervalo QT que provocara la interrupción del tratamiento.

Anemia

Se notificó anemia de cualquier grado en el 32,4 % de los pacientes, con un 7,2 % de los pacientes con acontecimientos de grado ≥ 3 . La mediana de tiempo hasta la primera aparición desde la primera dosis fue de 27 días, con una mediana de duración de 28 días. La anemia provocó la reducción o la suspensión de la dosis en el 3,5 % de los pacientes. No se notificó ninguna interrupción del tratamiento por la anemia.

Creatinina en sangre elevada

Se notificó creatinina en sangre elevada de cualquier grado en el 31,7 % de los pacientes, con <1 % de los pacientes con acontecimientos de grado ≥ 3 . La mediana de tiempo hasta la primera aparición desde la primera dosis fue de 22 días, con una mediana de duración de 19 días. La mayoría de los casos fueron resultados analíticos que requirieron una intervención, y todavía se desconoce si estos aumentos reflejan una reducción en el índice de filtración glomerular. La creatinina en sangre también puede haberse debido a la pérdida de fluido gastrointestinal, lo que puede estar asociado también a la deshidratación y/o la hiponatremia.

El aumento de la creatinina en sangre provocó la reducción o la interrupción de la dosis en el 6,9 % de los pacientes. El aumento de la creatinina en sangre se tradujo en la suspensión del tratamiento en el 0,1 % de los pacientes.

Hiponatremia

La hiponatremia se notificó en el 17,1 % (todos los grados) y el 4,0 % (grado ≥ 3) de los pacientes tratados con adagrasib. La hiponatremia provocó la reducción o la interrupción de la dosis en el 1,9 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera aparición desde la primera dosis fue de 22 días, con una mediana de duración de 15 días. Ningún caso de hiponatremia provocó la suspensión del tratamiento.

Disminución del recuento de linfocitos

La disminución del recuento de linfocitos (que representa la incidencia de resultados analíticos, no de acontecimientos adversos notificados) de cualquier empeoramiento con respecto al inicio se observó en el 62,4 % de pacientes, con un 21,1 % de pacientes con acontecimientos de grado ≥ 3 que empeoraron desde el inicio. La disminución del recuento de linfocitos provocó la reducción o la interrupción de la dosis en el 0,4 % de los pacientes. No se notificó ninguna interrupción del tratamiento debido a la disminución del recuento de linfocitos.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Adagrasib se ha estudiado en 396 pacientes de ≥ 65 años de edad. En comparación con los pacientes de <65 años de edad, no se observó ninguna diferencia clínicamente significativa en el perfil de seguridad, excepto en la fatiga (46,0 % frente a 41,4 %); la disminución del apetito (37,4 % frente a 28,7 %); el aumento de creatina en sangre (36,1 % frente a 27,5 %); el edema periférico (27,8 % frente a 18,6 %); y el mareo (18,2 % frente a 13,2 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis suspender el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales necesarias. No existe ningún antídoto ni tratamiento específicos para la sobredosis de adagrasib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX77

Mecanismo de acción

Adagrasib es un inhibidor selectivo irreversible de KRAS (homólogo del oncogén vírico de sarcoma de rata Kirsten) G12C, que se une de forma covalente a la cisteína mutante de KRAS G12C y bloquea la proteína KRAS mutante en su conformación unida a GDP inactiva, lo que impide la posterior transmisión de señales dependiente de KRAS. Adagrasib inhibe el crecimiento de las células tumorales y la viabilidad de las células que albergan las mutaciones *KRAS* G12C. Esto provoca la regresión en los modelos de tumores preclínicos *KRAS* G12C positivo con una mínima actividad colateral.

Electrofisiología cardíaca

En base a la relación concentración-QTcF, la media (90 % IC) de cambio de QTcF desde el inicio (Δ QTcF) fue de 17,93 ms (15,13-20,73 ms) en la concentración máxima en el estado estacionario de la media geométrica de la población ($C_{m\acute{a}x,ss}$) en los pacientes después de la administración de adagrasib 600 mg dos veces al día.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de adagrasib se estudió en el ensayo KRYSTAL-1 (estudio 849-001), un ensayo multicéntrico, de un solo grupo, abierto de cohortes de expansión múltiple. En la cohorte pivotal de eficacia, la cohorte A, se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico y mutación *KRAS* G12C, que habían recibido terapia con un derivado del platino y un inhibidor del punto de control inmunitaria. La identificación de una mutación *KRAS* G12C se determinó de manera prospectiva en tejido tumoral mediante laboratorios locales usando secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) o secuenciación de Sanger. Fueron excluidos de la cohorte pivotal los pacientes con metástasis cerebrales activas, meningitis carcinomatosa, antecedentes de hemoptisis importante o hemorragia y los tratados previamente con un inhibidor de *KRAS* G12C. Los pacientes recibieron adagrasib 600 mg oralmente dos veces al día como monoterapia hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La variable primaria de la eficacia para la cohorte A fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) de acuerdo con RECIST v1.1, una variable secundaria fue la duración de la respuesta (DR). Ambas variables se evaluaron mediante una revisión central enmascarada independiente.

Se incluyó a un total de 116 pacientes que fueron tratados con adagrasib durante una mediana de tiempo de 5,7 meses y de media 7,0 meses.

La mediana de edad fue 64,0 años (intervalo: de 25 a 89 años); el 56,0 % eran mujeres; el 83,6 % eran de raza blanca; el 7,8 % eran de raza negra; el 4,3 % eran de raza asiática y el 4,3 % eran de otra raza. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, por sus siglas en inglés) era 0 (15,5 %) o 1 (83,6 %). La histología del tumor fue adenocarcinoma para el 97,4 % de los pacientes, y el 88,8 % de los pacientes presentaban enfermedad metastásica. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento sistémico previo (intervalo: de 1 a 7); el 43,1 % había recibido 1 línea, el 34,5 % había recibido 2 líneas, el 10,3 % había recibido 3 líneas y el 12,1 % había recibido 4 o más líneas; el 98,3 % había recibido previamente terapia con platino y tratamiento anti PD-1/PD-L1. La localización de las metástasis incluía 86,2 % pulmón, 58,6 % ganglio linfático, 43,1 % hueso, 29,3 % cerebro, 20,7 % hígado, 19,8 % glándulas suprarrenales y 30,2 % otras.

Los resultados de la eficacia están resumidos en la tabla 4.

Tabla 4: Resultados de la eficacia en pacientes con CPNM avanzado con mutación *KRAS* G12C previamente tratados con quimioterapia basada en platino y un inhibidor del punto de control inmunitario en el ensayo KRYSTAL-1

Variable	Adagrasib (n = 116)
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95 %) ^{a,b}	41,4 (32,3, 50,9)
Tasa de respuesta completa, %	0,9
Tasa de respuesta parcial, %	40,5
Duración de la respuesta ^{a,b}	
Número de pacientes con una respuesta objetiva	48
Mediana en meses (IC del 95 %)	8,5 (6,2, 13,8)
Porcentaje de respuestas ≥ 6 meses, % ^c	58,3

IC = intervalo de confianza

^a Evaluado mediante una revisión central independiente y con enmascaramiento (RCIE)

^b Basado en la fecha de corte de los datos de 15 de octubre de 2021

^c Porcentaje de pacientes observados con una duración de la respuesta más allá del tiempo de referencia

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con adagrasib en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de todos los tumores sólidos y hematológicos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Autorización de comercialización condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de adagrasib se ha caracterizado en sujetos sanos y en pacientes con mutación *KRAS* G12C. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de adagrasib aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis de 400 mg a 600 mg. Con una pauta posológica de 600 mg dos veces al día, el estado estacionario de adagrasib se alcanzó en 8 días de administración, y adagrasib se acumuló aproximadamente 6 veces más frente a una sola dosis.

Absorción

No se conoce la biodisponibilidad oral absoluta de adagrasib. La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de adagrasib es aproximadamente 6 horas.

Efecto de los alimentos

No se han observado diferencias significativas en la farmacocinética de adagrasib después de tomar una comida altamente calórica y con gran cantidad de grasas.

Distribución

La media geométrica (% CV) del volumen de distribución aparente (V_z/F) de adagrasib en sujetos sanos es 942 l (57 %). La unión de adagrasib a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 99 %.

Eliminación

En base a los resultados de un análisis farmacocinético de la población, la semivida de eliminación terminal estimada ($t_{1/2}$) y el aclaramiento oral aparente (CL/F) en estado estacionario en los pacientes son de aproximadamente 29 horas y 25,8 l/h, respectivamente.

Metabolismo

Adagrasib es metabolizado principalmente por el CYP3A4 e inhibe su propio metabolismo mediado por CYP3A4.

Excreción

Después de una única dosis oral de adagrasib radiomarcado, aproximadamente el 75 % de la dosis se recuperó en las heces y el 4,5 %, en la orina.

Poblaciones especiales

Tomando como base un análisis de la farmacocinética de la población no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de adagrasib según la edad (de 19 a 89 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática), el peso corporal (de 36 a 139 kg), ECOG PS (0, 1) o carga tumoral. No se esperan diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de adagrasib en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr de 15 a <90 ml/min estimado con la ecuación de Cockcroft-Gault), o en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave (clases A a C según Child-Pugh).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En estudios preclínicos de seguridad con dosis repetidas de adagrasib, las muertes tempranas en ratas se produjeron a una dosis ≥ 300 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos 2 900 mg/día). En los animales supervivientes, el hallazgo principal en ratas y perros fue fosfolipidosis reversible en varios órganos. En la rata, los tejidos diana fueron pulmón, tráquea, corazón, músculo esquelético, médula ósea, bazo, páncreas y órganos sexuales femeninos. En el perro, los tejidos diana incluyeron médula ósea, pulmón, corazón y bazo. El grado de vacuolización y la presencia de macrófagos espumosos fueron más pronunciados en la rata que en el perro, y estos efectos se produjeron en ambas especies en exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) inferiores a las de las personas que recibieron 600 mg de adagrasib dos veces al día. La concentración sin efectos observados en el estudio de 13 semanas con ratas y perros fue de 150 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos 1 450 mg/día) y 15 mg/kg (dosis equivalente en humanos 600 mg/día), respectivamente.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Adagrasib no resultó mutagénico ni genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*. No se han hecho estudios de carcinogenicidad con adagrasib.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios específicos sobre la fertilidad con adagrasib en animales. En los estudios de toxicología generales hechos en ratas y perros, hubo evidencia de vacuolización en los órganos sexuales femeninos que sugería fosfolipidosis; esta revertía después de suspender la dosis y no se consideró efecto adverso.

La administración de adagrasib a ratas preñadas a dosis de hasta 270 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos 2 600 mg/día) durante periodos de organogénesis provocó toxicidades maternas, sin embargo, a 90 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos 870 mg/día) no se produjeron efectos

adversos en el desarrollo materno ni fetal. En conejos, a dosis de 30 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos 580 mg/día) no se produjeron efectos adversos en las madres ni en los fetos. Dosis más altas en los conejos provocaron toxicidades en las madres y letalidad embrio-fetal. En los estudios con ratas y con conejos, las exposiciones asociadas a niveles de dosis sin efectos adversos fueron menores (menos de 1 vez), en comparación con aquellas obtenidas en humanos a la dosis clínica de 600 mg dos veces al día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E 460)

Manitol (E 421)

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra (E 551)

Estearato de magnesio (vegetal)

Recubrimiento de película

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Polidextrosa (E 1200)

Talco (E 553b)

Maltodextrina

Triglicéridos de cadena media (vegetal)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene un frasco de HDPE opaco de color blanco con cierre de seguridad a prueba de niños blanco de polipropileno y con sellado por inducción de aluminio. Cada frasco de HDPE contiene dos paquetes desecantes de gel de sílice de 1 g cada uno.

Tamaños de envase: frascos con 120 y 180 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/enero/2024
Fecha de la renovación: 17/noviembre/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de adagrasib en el tratamiento de pacientes con CPNM con mutación <i>KRAS</i> G12C, el TAC deberá presentar el informe final del ensayo clínico incluido el análisis final de la SG para el ensayo clínico de fase 3 KRYSTAL-12, que compara adagrasib con docetaxel para el tratamiento de pacientes previamente tratados con CPNM con mutación <i>KRAS</i> G12C. El informe del ensayo clínico se deberá presentar antes del:	2T/2027

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE Y ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KRAZATI 200 mg comprimidos recubiertos con película adagrasib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de adagrasib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1744/001 120 comprimidos recubiertos con película
EU/1/23/1744/002 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

KRAZATI 200 mg [Solo en el embalaje exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [Solo en el embalaje exterior]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN [Solo en el embalaje exterior]

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

KRAZATI 200 mg comprimidos recubiertos con película adagrasib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es KRAZATI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KRAZATI
3. Cómo tomar KRAZATI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KRAZATI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KRAZATI y para qué se utiliza

KRAZATI contiene el principio activo adagrasib y pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como agentes antineoplásicos, es decir, medicamentos para el cáncer.

KRAZATI se usa para tratar a pacientes adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio avanzado o que se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

KRAZATI se usa cuando los tratamientos anteriores no han resultado eficaces para detener el crecimiento del cáncer, y cuando las células cancerosas tienen mutaciones (cambios) que les permiten producir una forma anómala de proteína llamada KRAS G12C. Su médico analizará primero sus células cancerosas para determinar si presentan esta alteración y si KRAZATI es adecuado para usted.

¿Cómo funciona KRAZATI?

La proteína anómala KRAS G12C provoca que las células cancerosas crezcan sin control. El principio activo contenido en KRAZATI, adagrasib, se une a esta proteína anómala y detiene su funcionamiento, lo que puede ralentizar o detener el crecimiento del cáncer.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona este medicamento o por qué se lo han recetado, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KRAZATI

No tome KRAZATI

- si es alérgico al adagrasib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, porque pueden provocar efectos adversos graves y/o potencialmente mortales:
 - alfuzosina (usado para tratar la hiperplasia prostática benigna)
 - amiodarona (usado para tratar problemas cardíacos)
 - cisaprida (usado para tratar los síntomas del ardor de estómago por la noche y otros trastornos gastrointestinales)
 - pimozida, quetiapina (medicamentos antipsicóticos)
 - quinidina (usado para tratar el paludismo y problemas cardíacos)
 - ergotamina, dihidroergotamina (usados para tratar las migrañas)
 - lovastatina, simvastatina (usados para bajar los niveles de colesterol)
 - sildenafil (usado para tratar la hipertensión arterial pulmonar)
 - triazolam (usado para tratar el insomnio)
 - sirolimus, tacrólimus (usados para evitar el rechazo de órganos trasplantados)
 - ticagrelor (usado para evitar el infarto de miocardio y el ictus)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar KRAZATI.

KRAZATI puede afectar al hígado. Su médico puede hacerle varios análisis antes de que comience a tomar KRAZATI y, después, una vez al mes durante los primeros 3 meses del tratamiento o según su médico considere necesario. En base a los resultados de estos análisis es posible que se interrumpa o suspenda la dosis de KRAZATI.

Hable con su médico **antes** de tomar KRAZATI si usted:

- tiene problemas cardíacos o circulatorios,
- experimenta o ha experimentado una actividad eléctrica anómala del corazón que afecta a su ritmo o
- está tomando medicamentos para el corazón que pueden provocar problemas en el ritmo cardíaco, consulte «**Otros medicamentos y KRAZATI**»

Su médico decidirá si este medicamento es adecuado para usted, y puede monitorizar su corazón mediante un electrocardiograma (ECG; una prueba que mide la actividad eléctrica del corazón) y ajustar de manera acorde su dosis de KRAZATI.

Hable con su médico **durante** el tratamiento si usted:

- presenta problemas como diarrea, sensación de náuseas y vómitos. Su médico puede decidir reducir o interrumpir la dosis o suspender el tratamiento con KRAZATI.
- se siente mareado o desarrolla algún problema cardíaco, como un latido rápido o irregular.

Se han notificado reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales (como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrolisis epidérmica tóxica y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) en relación con KRAZATI.

Deje de usar KRAZATI y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves (que pueden incluir parches rojizos no elevados, o parches circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, sarpullido generalizado y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos. Estas erupciones cutáneas graves van precedidas a menudo de fiebre o síntomas de tipo gripal).

Niños y adolescentes

KRAZATI no se ha estudiado suficientemente en niños ni adolescentes. El tratamiento con KRAZATI no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y KRAZATI

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye complementos y medicamentos a base de plantas disponibles sin receta médica. Esto se debe a que KRAZATI puede influir sobre el funcionamiento de otros medicamentos e igualmente otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de KRAZATI.

Consulte «**No tome KRAZATI**» si está tomando otros medicamentos que pudieran interactuar con KRAZATI.

Determinados medicamentos y complementos a base de plantas pueden reducir la eficacia de KRAZATI disminuyendo la cantidad de KRAZATI en la sangre. Estos medicamentos son:

- Rifampicina (usada para tratar la tuberculosis y otras infecciones)
- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (usados para tratar la epilepsia)
- Hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*; disponible como medicamento o como complemento a base de plantas y usado para tratar la depresión)

Ciertos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir los efectos secundarios de KRAZATI porque aumentan su concentración en la sangre. Entre estos medicamentos se encuentran:

- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (usados para tratar la micosis)
- Claritromicina, telitromicina o troleandomicina (usados para tratar infecciones bacterianas)
- Ritonavir (usado con otros medicamentos para tratar la infección por el VIH)

KRAZATI puede aumentar los efectos secundarios de algunos medicamentos incrementando su concentración en la sangre. Ejemplos de estos medicamentos son:

- Warfarina (usada para tratar los coágulos de sangre). Su médico puede necesitar controlar el tiempo que su sangre necesita para coagular (prueba del tiempo de protrombina o INR).

Algunos medicamentos pueden provocar un cambio en la conducción eléctrica en el corazón, especialmente si se toman con KRAZATI. Algunos ejemplos son:

- ciertos medicamentos para los trastornos del ritmo cardíaco (p. ej., amiodarona, disopiramida, dofetilida, dronedarona, flecainida, hidroquinidina, ibutilida, nifekalant, procainamida, quinidina, sotalol)
- algunos medicamentos para tratar infecciones bacterianas y fúngicas (p. ej., azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino, roxitromicina, fluconazol) o paludismo (p. ej. cloroquina, halofantrina, hidroxicloroquina)
- algunos medicamentos usados para tratar los trastornos gastrointestinales (p. ej. clorpromazina, domperidona, droperidol y ondansetrón para las náuseas; loperamida para la diarrea)
- algunos medicamentos usados para tratar la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo (p. ej., clorprotixeno, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpirida)
- otros (p. ej., anagrelida y cilostazol para prevenir los coágulos sanguíneos; bepridil para la tensión arterial alta; donepezil para la enfermedad de Alzheimer; metadona para el dolor y la adición a los opioides; pimozida para los tics asociados a la enfermedad de Tourette; terfenadina para la rinitis alérgica; terodilina para la incontinencia vesical)

Consulte a su médico si está tomando alguno de estos u otros medicamentos.

Toma de KRAZATI con alimentos y bebidas

El consumo de ciertas marcas de zumo de pomelo y en grandes cantidades al inicio de la dosis de KRAZATI puede aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos debido al aumento del nivel de KRAZATI en la sangre.

Embarazo

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome KRAZATI si está embarazada o sospecha que está embarazada, a no ser que su médico se lo haya indicado. Se desconocen los efectos de KRAZATI en las mujeres embarazadas.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con KRAZATI y, al menos, en los 5 días posteriores a la última dosis. Consulte a su médico acerca del método anticonceptivo más adecuado para usted.

Lactancia

No amamante a su bebé durante el tratamiento con KRAZATI. Se desconoce si este medicamento pasa al lactante a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de KRAZATI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Si se siente mareado, tiene sensación de que la cabeza le da vueltas o está cansado no conduzca, utilice maquinaria ni participe en actividades que le pongan a usted o a los demás en peligro.

3. Cómo tomar KRAZATI

Un médico con experiencia en medicamentos antineoplásicos le recetará este medicamento. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

La dosis recomendada es **tres comprimidos de 200 mg (600 mg en total) tomados dos veces al día**.

No cambie la dosis a no ser que su médico o farmacéutico se lo indiquen.

Su médico puede reducir la dosis o suspender el medicamento según como usted lo tolere.

Cómo tomar el medicamento

Tome el medicamento todos los días a la misma hora.

Puede tomar el medicamento con o sin alimentos.

Trague los comprimidos enteros con agua.

Si no puede tragar los comprimidos enteros:

- Coloque la dosis de KRAZATI en un vaso lleno hasta la mitad (como mínimo 120 ml) de agua corriente a temperatura ambiente; no machaque los comprimidos. No use otros líquidos, tampoco bebidas ácidas (como zumos de fruta).
- Remueva suavemente hasta que la mezcla tenga un aspecto blanco con pequeñas partículas del comprimido. No mastique las partículas.
- Beba la mezcla inmediatamente.
- Aclare el vaso llenándolo de nuevo hasta la mitad con agua y bébalo inmediatamente para asegurarse de que se ha tomado la dosis completa de KRAZATI.

Si toma más KRAZATI del que debe

Consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si toma más comprimidos de los recomendados.

Si vomita después de tomar KRAZATI

Si vomita después de tomar una dosis, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a la siguiente hora programada.

Si olvidó tomar KRAZATI

Si olvidó una dosis tómela tan pronto como sea posible. Si olvidó tomar una dosis y han transcurrido más de 4 horas, sátese esa dosis y tome la siguiente a la hora habitual programada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con KRAZATI

No interrumpa la toma de este medicamento. Hable antes con su médico. Es importante tomar este medicamento todos los días durante el tiempo que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los posibles efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) y graves de KRAZATI son:

- Prolongación del intervalo QT, una anomalía en la conducción cardíaca que puede provocar un ritmo cardíaco potencialmente mortal.

Acuda inmediatamente al médico si desarrolla:

- dolor torácico
- falta de aliento
- una frecuencia cardíaca alta o palpitaciones.

Su médico puede comprobar su corazón con un ECG (electrocardiograma) y decidir reducir la dosis de KRAZATI o suspender el tratamiento (ver sección 2).

- El aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas (ALT, AST) y de la bilirrubina (una sustancia en el hígado que puede provocar un color amarillento de la piel y los ojos) son signos de problemas hepáticos. Su médico le hará análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado y puede decidir reducir o interrumpir la dosis o suspender el tratamiento con KRAZATI (ver sección 2).

Otros posibles efectos adversos de KRAZATI pueden ser:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia), que puede provocar fatiga y palidez
- nivel bajo de sodio sanguíneo, que pueden causar dolor de cabeza, fatiga, crisis epilépticas y coma
- pérdida de apetito

- sensación de mareo, sensación de dar vueltas la cabeza
- un signo de empeoramiento de los problemas renales (creatinina elevada)
- sensación de náuseas
- diarrea
- vómitos
- resultados anómalos de los análisis de sangre que indican niveles altos de lipasa y/o de amilasa en el flujo sanguíneo
- cansancio, debilidad
- hinchazón, especialmente en los tobillos y los pies debido a la retención de líquidos

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- inflamación de los pulmones que provoca falta de aliento y tos (neumonitis)
- nivel bajo de linfocitos (un tipo de célula sanguínea de color blanco; linfocitopenia)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de KRAZATI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de KRAZATI

- El principio activo es adagrasib. Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de adagrasib.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido
 Celulosa microcristalina (E 460), manitol (E 421), crospovidona, sílice coloidal anhidra (E 551), estearato de magnesio (vegetal).
Recubrimiento
 Hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), polidextrosa (E 1200), talco (E 553b), maltodextrina, triglicéridos de cadena media (vegetal).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de KRAZATI son de color blanco a blanquecino y de forma ovalada, con una «M» estilizada en una cara y «200» grabada en la otra.

El medicamento se suministra en frascos opacos de plástico con tapa de seguridad a prueba de niños y un sellado por inducción de aluminio. Cada frasco contiene dos paquetes de desecantes de gel de sílice que deben mantenerse en el frasco para proteger los comprimidos de la humedad. No se deben tragar.

Los tamaños de envase son frascos con 120 y 180 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: mes AAAA.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.