

ANNEXE 1

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KRAZATI 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'adagrasib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de blanc à blanc cassé, de forme ovale, d'environ 8 x 16 mm, avec un « M » stylisé d'un côté et « 200 » inscrit de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

KRAZATI est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation *KRAS* G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par KRAZATI doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

La présence d'une mutation *KRAS* G12C doit être confirmée à l'aide d'une méthode de test validée avant d'instaurer le traitement par KRAZATI.

Posologie

La dose recommandée de KRAZATI est de 600 mg (trois comprimés de 200 mg) deux fois par jour.

Durée du traitement

Le traitement par KRAZATI est recommandé jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.

Retards ou doses oubliées

Si moins de 4 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise prévue, le patient doit prendre la dose comme d'habitude. Si plus de 4 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise prévue, il ne faut pas prendre la dose et poursuivre le traitement à la dose suivante prévue. En cas de vomissements après avoir pris une dose, les patients ne doivent pas prendre de dose supplémentaire. La dose suivante doit être prise conformément à la prescription.

Adaptation de la dose pendant le traitement

Les niveaux recommandés de réduction de la dose pour la gestion des effets indésirables sont indiqués dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Niveaux recommandés de réduction de la dose en cas d'effets indésirables

Niveau de réduction de la dose	Posologie réduite
Première réduction de la dose	Deux comprimés de 200 mg (400 mg) deux fois par jour
Seconde réduction de la dose	Trois comprimés de 200 mg (600 mg) une fois par jour

Les modifications recommandées de la dose en cas d'effets indésirables sont indiquées dans le Tableau 2. Les effets indésirables sévères (p. ex. grade 3) ou intolérables nécessitent une interruption de KRAZATI jusqu'à ce qu'une amélioration suffisante ait été observée avant de reprendre le traitement.

Tableau 2 : Modifications recommandées de la posologie selon les effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification du traitement
Nausée ou vomissements malgré des mesures de soutien appropriées (comprenant un traitement anti-émétique)	Grade 3 ou 4	Arrêt de KRAZATI jusqu'au retour à un niveau \leq grade 1 ou retour à la valeur de référence Reprise de KRAZATI au palier de dose inférieur suivant
Diarrhée malgré des mesures de soutien appropriées (comprenant un traitement anti-diarrhéique)	Grade 3 ou 4	Arrêt de KRAZATI jusqu'au retour à un niveau \leq grade 1 ou retour à la valeur de référence Reprise de KRAZATI au palier de dose inférieur suivant
Hépatotoxicité	Grade 2 ASAT ou ALAT (3 à 5 fois la LSN)	Réduction de KRAZATI au palier de dose inférieur suivant
	Grade 3 ou 4 ASAT ou ALAT (> 5 fois la LSN)	Arrêt de KRAZATI jusqu'au retour à un niveau \leq grade 1 ou retour à la valeur de référence Reprise de KRAZATI au palier de dose inférieur suivant
	ASAT ou ALAT > 3 \times LSN avec bilirubine totale > 2 \times LSN en l'absence de causes alternatives	Arrêt permanent de KRAZATI
Prolongation de l'intervalle QTc	Grade 3 (variation du QTc \geq 501 ms ou > 60 ms par rapport à la valeur de référence)	Arrêt de KRAZATI jusqu'au retour à un niveau \leq grade 1 ou retour à la valeur de référence Reprise de KRAZATI au palier de dose inférieur suivant
	Grade 4 (arythmie ventriculaire)	Arrêt permanent de KRAZATI
Autres effets indésirables	Grade 3 ou 4	Arrêt de KRAZATI jusqu'au retour à un niveau \leq grade 1 ou retour à la valeur de référence Reprise de KRAZATI au palier de dose inférieur suivant

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; LSN = limite supérieure de la normale

^a Grades tels que définis par les critères de terminologie commune pour les effets indésirables du National Cancer Institute (NCI CTCAE) version 5.0

Populations particulières

Population âgée

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée parmi les patients de plus et de moins de 65 ans. Les données de sécurité et d'efficacité chez les patients de 75 ans ou plus sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est recommandé (voir Populations particulières à la rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'adagrasib n'est attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (scores de Child-Pugh de A à C). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'adagrasib chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

KRAZATI doit être pris par voie orale. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture et doivent être avalés en entier avec de l'eau. L'administration avec de la nourriture peut améliorer la tolérance.

Administration chez les patients ayant des difficultés à avaler des solides

Les patients peuvent disperser les comprimés dans 120 ml d'eau non gazeuse à température ambiante, sans les écraser. Ne pas utiliser d'autres liquides. Les patients doivent remuer jusqu'à ce que le comprimé soit dispersé puis boire immédiatement. Le mélange peut être blanc avec de petits morceaux de comprimé qu'il ne faut pas mâcher. Le contenant doit être rincé avec une quantité supplémentaire de 120 ml d'eau qu'il convient de prendre immédiatement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante de substrats du CYP3A avec un index thérapeutique étroit (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables gastro-intestinaux

Des effets indésirables gastro-intestinaux comprenant la diarrhée, la nausée et des vomissements peuvent survenir avec l'adagrasib (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés et pris en charge par des mesures de soutien comprenant des anti-diarrhéiques, des antiémétiques, ou une fluidothérapie, selon l'indication. Selon la sévérité de l'effet indésirable, la dose de KRAZATI doit être soit réduite, soit suspendue de façon temporaire jusqu'à un retour à un niveau \leq grade 1 ou à la valeur de référence puis reprise à une dose réduite (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité

Une augmentation des transaminases est survenue chez des patients traités par adagrasib (voir rubrique 4.8).

Des tests de laboratoire de la fonction hépatique, comprenant l'ASAT, l'ALAT, la phosphatase alcaline et la bilirubine sanguine, doivent être réalisés avant le début du traitement et une fois par mois pendant 3 mois après l'instauration du traitement par KRAZATI et selon le tableau clinique, avec des tests plus fréquents chez les patients qui présentent des élévations des transaminases et/ou phosphatases alcalines. Selon la sévérité de l'effet indésirable, la dose d'adagrasib doit être soit réduite, soit suspendue de façon temporaire jusqu'à un retour à \leq grade 1 ou à la valeur initiale puis reprise à une dose réduite ou arrêtée de façon permanente. Des consignes spécifiques concernant la gestion des doses de KRAZATI chez les patients présentant une augmentation des transaminases sont fournies à la rubrique 4.2.

Prolongation de l'intervalle QT

Une prolongation de l'intervalle QTc peut survenir chez les patients traités par adagrasib (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme de référence (ECG) avant le début du traitement chez tous les patients et de manière récurrente pendant le traitement.

Si possible, l'utilisation de KRAZATI doit être évitée chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long, chez les patients présentant une prolongation concomitante de l'intervalle QTc et chez les patients qui ont présenté une arythmie en torsades de pointes dans le passé. La surveillance périodique avec des électrocardiogrammes et des électrolytes doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, des anomalies électrolytiques ou ceux qui prennent des médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QTc. Selon la sévérité de l'effet indésirable et après avoir corrigé tout trouble électrolytique éventuel, le traitement par KRAZATI peut être poursuivi à une dose réduite ou être temporairement interrompu puis repris à une dose réduite après un retour à un niveau \leq grade 1 ou à la valeur de référence. Le traitement par KRAZATI doit être arrêté de façon permanente chez les patients qui présentent une prolongation de l'intervalle QTc avec des signes ou des symptômes d'arythmie engageant le pronostic vital (voir rubriques 4.2, 4.5 et 4.8). L'utilisation de médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QTc doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP3A

L'adagrasib est un inhibiteur puissant du CYP3A4. La co-administration de médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital, est contre-indiquée (p. ex. alfuzosine, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quétiapine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, sirolimus, midazolam, triazolam, ticagrélor et tacrolimus).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études *in vitro* ont montré que l'adagrasib est principalement métabolisé par le CYP3A4 et est un inhibiteur réversible des CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4, ainsi qu'un inhibiteur temps-dépendant du CYP3A4. *In vitro*, l'adagrasib est un substrat de la BCRP et inhibe les P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 et OCT1.

Effets d'autres médicaments sur l'adagrasib

Inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante de doses multiples de rifampicine 600 mg QD (inducteur puissant du CYP3A4) avec une dose unique de 600 mg d'adagrasib a fait baisser la C_{\max} de l'adagrasib de 88 % et

l'ASC de 95 % chez des sujets sains. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée.

Inhibiteurs puissants du CYP3A

La C_{\max} de l'adagrasib a été multipliée par 2,4 et l'ASC par 4 suite à l'utilisation concomitante d'une dose unique de 200 mg (0,33 fois la dose recommandée approuvée) avec de l'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée.

Effets de l'adagrasib sur d'autres médicaments

Substrats des enzymes du cytochrome P450 (CYP)

Substrats du CYP3A4 : l'administration concomitante de midazolam (un substrat sensible du CYP3A4) par voie orale avec des doses multiples d'adagrasib (400 mg BID) a multiplié l'ASC du midazolam par environ 21 chez des sujets sains. Une multiplication de l'ASC du midazolam administré par voie orale par 31 est attendue chez les patients en cas d'administration de doses multiples d'adagrasib à 600 mg BID. Éviter l'utilisation concomitante d'adagrasib avec des substrats sensibles du CYP3A sauf en cas de recommandation contraire dans le RCP pour ces substrats.

Substrats du CYP2C9 : *in vitro*, l'adagrasib inhibe le CYP2C9. Éviter l'utilisation concomitante d'adagrasib avec des substrats sensibles du CYP2C9 dans les cas où des changements minimes de la concentration peuvent entraîner des effets indésirables graves, sauf en cas de recommandation contraire dans le RCP pour ces substrats.

Substrats du CYP2D6 : l'ASC du dextrométhorphanne a été multipliée par environ 1,8 chez des sujets sains lors de l'administration concomitante du dextrométhorphanne (un substrat sensible du CYP2D6) avec des doses multiples d'adagrasib (400 mg BID). Une multiplication de l'ASC du dextrométhorphanne par 2,4 est attendue chez les patients lors de l'administration d'adagrasib à 600 mg BID. Éviter l'utilisation concomitante d'adagrasib avec des substrats sensibles du CYP2D6 dans les cas où des changements minimes de la concentration peuvent entraîner des effets indésirables graves, sauf en cas de recommandation contraire dans le RCP pour ces substrats.

Systèmes transporteurs

Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp)

L'administration d'une dose unique de 600 mg d'adagrasib a multiplié la C_{\max} et l'ASC de la digoxine (substrat de la P-gp) par respectivement 1,1 et 1,4 chez des sujets sains. Éviter l'utilisation concomitante d'adagrasib avec des substrats de la P-gp lorsque des variations minimes de la concentration peuvent entraîner des effets indésirables graves, sauf en cas de recommandation contraire dans le RCP pour ces substrats.

Substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1)

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de la rosuvastatine (un substrat de BCRP/OATP1B1) lors de l'administration concomitante avec l'adagrasib.

Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc

L'effet de l'administration concomitante de médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QTc avec l'adagrasib est inconnu. L'utilisation de médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QTc doit être évitée. Si l'administration concomitante de tels médicaments ne peut être évitée, une surveillance périodique par ECG doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

L'adagrasib n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes en âge de procréer recevant de l'adagrasib doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 5 jours après la dernière dose d'adagrasib.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'adagrasib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). L'adagrasib n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur la présence d'adagrasib ou de ses métabolites dans le lait humain, sur les effets de l'adagrasib sur l'enfant allaité, ou sur la production de lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. L'adagrasib ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets possibles de l'adagrasib sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'adagrasib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (incluant vertige et fatigue) peuvent survenir suite à l'administration d'adagrasib (voir rubrique 4.8) Les patients doivent être informés de la possibilité d'avoir des étourdissements et le cas échéant, ils ne doivent pas conduire, utiliser des machines ou participer à toute autre activité où ceci pourrait constituer un risque pour eux-mêmes ou d'autres personnes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : diarrhée (71,5 %), nausée (68,1 %), vomissements (57,7 %), fatigue (57,3 %), anémie (33,5 %), créatinine sanguine augmentée (31,5 %), appétit diminué (30,0 %), œdème périphérique (30,0 %), ASAT augmentée (28,5 %), ALAT augmentée (27,7 %), sensations vertigineuses (21,5 %), hyponatrémie (21,2 %) et phosphatase alcaline sanguine augmentée (20,0 %).

Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3 de la classification NCI CTCAE) les plus fréquents sont les suivants : anémie (11,2 %), fatigue (8,8 %), hyponatrémie (6,2 %), lipase augmentée (5,8 %), numération de lymphocytes diminuée (5,0 %), intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (5,0 %), ALAT augmentée (5,0 %) et ASAT augmentée (5,0 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les suivants : créatinine sanguine augmentée (2,7 %), hyponatrémie (2,7 %) et nausée (2,3 %).

Les effets indésirables menant à un arrêt du traitement sont les suivants : pneumonie (< 1 %), nausée (< 1 %), fatigue (< 1 %), ALAT augmentée (< 1 %) et ASAT augmentée (< 1 %).

Les effets indésirables les plus fréquents menant à une réduction de la dose ou à une interruption sont les suivants : nausée (20,4 %), fatigue (14,6 %), diarrhée (14,2 %), vomissements (13,5 %), ALAT

augmentée (11,2 %), ASAT augmentée (9,2 %), créatinine sanguine augmentée (6,2 %), intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (5,8 %), et anémie (5,0 %).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques sont répertoriés par classe de système d'organe, par terme préférentiel et par fréquence.

Les estimations de fréquence des effets indésirables ont été déduites à partir de 260 patients exposés à l'adagrasib 600 mg deux fois par jour pour une durée médiane de 7,3 mois dans des études cliniques groupées incluant des patients positifs à la mutation *KRAS* G12C, présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique (n = 188), un cancer colorectal (n = 46) et d'autres tumeurs solides (n = 26). Voir la rubrique 5.1 pour des informations sur les caractéristiques des participants à l'étude clinique principale.

Les fréquences des effets indésirables provenant des études cliniques sont présentées en tant que fréquences d'effet indésirable de toutes causes ; une part des événements compris dans l'estimation de la fréquence d'un effet indésirable peut avoir d'autres causes, telles que la maladie en cours de traitement, les médicaments concomitants ou d'autres causes sans lien.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par adagrasib

Tous les sujets ont été traités par adagrasib 600 mg deux fois par jour dans des études cliniques N = 260			
Classe de système d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Tous les grades %	Grade ≥ 3 %
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	33,5	11,2
Numération de lymphocytes diminuée ¹	Très fréquent	10,8	5,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyponatrémie	Très fréquent	21,2	6,2
Appétit diminué	Très fréquent	30,0	2,3
Affections du système nerveux			
Sensations vertigineuses ²	Très fréquent	21,5	1,5
Affections cardiaques			
QT prolongé à l'électrocardiogramme	Très fréquent	17,3	5,0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumonie	Fréquent	5,4	1,9
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	71,5	4,6
Nausée	Très fréquent	68,1	4,2
Vomissements	Très fréquent	57,7	1,9
Lipase augmentée	Très fréquent	13,1	5,8
Amylase augmentée	Très fréquent	11,9	< 1
Affections hépatobiliaires			
Hépatotoxicité ³	Très fréquent	39,2	7,7
Affections du rein et des voies urinaires			
Augmentation de la créatinine sanguine	Très fréquent	31,5	< 1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ⁴	Très fréquent	57,3	8,8
Œdème périphérique	Très fréquent	30,0	< 1

¹ Comprend numération de lymphocytes diminuée et lymphocytopenie

² Comprend sensations vertigineuses et le vertige

³ Comprend ASAT augmentée, ALAT augmentée, phosphatase alcaline augmentée, bilirubine sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, test hépatique augmenté et atteinte du foie mixte

⁴ Comprend fatigue et asthénie

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables gastro-intestinaux

Des effets indésirables gastro-intestinaux (GI) surviennent chez 90,0 % des patients sous adagrasib et comprennent de la diarrhée (71,5 %, ≥ G3 4,6 %), des nausées (68,1 %, ≥ G3 4,2 %), et des vomissements (57,7 %, ≥ G3 1,9 %). Ces événements peuvent avoir des conséquences telles que déshydratation, hyponatrémie, créatinine sanguine augmentée et insuffisance rénale aiguë.

La diarrhée, les nausées et les vomissements ont entraîné une interruption ou une réduction de la dose chez respectivement 14,2 %, 20,4 % et 13,5 % des patients. Une interruption du traitement due à des nausées a eu lieu chez 0,4 % des patients. Aucun arrêt du traitement dû à la diarrhée ou aux vomissements n'a été rapporté.

Hépatotoxicité

Des effets liés à l'hépatotoxicité ont été rapportés chez 39,2 % (tous grades confondus) et 7,7 % (grade ≥ 3) des patients traités par l'adagrasib. Des élévations de l'ALAT et de l'ASAT sont survenues respectivement chez 27,7 % et 28,5 % des patients. Des élévations de l'ALAT et de l'ASAT de grade ≥ 3 sont survenues respectivement chez 5,0 % des patients. Une atteinte hépatique a été rapportée chez < 1 % des patients. Le délai médian de la première apparition des effets indésirables était de 22 jours pour les augmentations de l'ALAT et de l'ASAT, de 39,5 jours pour l'augmentation de la bilirubine sanguine, et de 25,5 jours pour l'augmentation des phosphatases alcalines sanguines, avec une durée médiane de respectivement 17, 15, 7,5 et 22 jours.

Les élévations de l'ALAT ont entraîné une interruption et/ou une réduction de la dose chez 11,2 % des patients, et les élévations de l'ASAT ont mené à une interruption et/ou une réduction de la dose chez 9,2 % des patients. Une interruption due à des élévations de l'ASAT ou de l'ALAT a eu lieu respectivement chez 0,4 % des patients.

Prolongation de l'intervalle QT

Une prolongation corrigée de l'intervalle QT (QTcF) supérieure à 500 ms est survenue chez 6,6 % des 257 patients avec des évaluations d'ECG en valeur de référence et pendant l'étude. Une augmentation de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence est survenue chez 13,2 % des patients. Le délai médian de la première apparition de la prolongation de l'intervalle QT rapportée en tant qu'événement indésirable sévère (grade supérieur ou égal à 3 CTCAE) était de 8 jours avec une durée médiane de 6 jours.

La prolongation de l'intervalle QT a mené à une interruption et/ou réduction de la dose chez 5,8 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4). Aucune prolongation de l'intervalle QT ayant entraîné l'arrêt du traitement n'a été observée.

Anémie

Une anémie tous grades confondus a été rapportée chez 33,5 % des patients, avec 11,2 % des patients présentant des événements de grade ≥ 3 . Le délai médian de la première apparition à partir de la première dose était de 22 jours, avec une durée médiane de 31 jours. L'anémie a mené à une réduction de la dose ou une interruption chez 5,0 % des patients. Aucun arrêt du traitement dû à l'anémie n'a été rapporté.

Créatinine sanguine augmentée

Une augmentation de la créatinine sanguine tous grades confondus a été rapportée chez 31,5 % des patients, avec < 1 % des patients présentant des événements de grade ≥ 3 . Le délai médian de la première apparition à partir de la première dose était de 10,5 jours, avec une durée médiane de 23,0 jours. La plupart des cas étaient des résultats d'analyse de laboratoire nécessitant de prendre des mesures, et la possibilité que ces augmentations reflètent une baisse du débit de filtration glomérulaire demeure inconnue. La créatinine sanguine a également pu résulter de pertes gastro-intestinales de liquide pouvant également être associées à une déshydratation et/ou à une hyponatrémie.

L'augmentation de la créatinine sanguine a mené à une réduction ou une interruption de la dose chez 6,2 % des patients. Aucune augmentation de la créatinine sanguine ayant entraîné l'arrêt du traitement n'a été observée.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rapportée chez 21,2 % (tous grades confondus) et 6,2 % (grade ≥ 3) des patients traités par adagrasib. L'hyponatrémie a mené à une réduction ou une interruption de la dose chez 3,1 % des patients. Le délai médian de la première apparition à partir de la première dose était de 24 jours, avec une durée médiane de 15 jours. Aucune hyponatrémie ayant entraîné un arrêt du traitement n'a été observée.

Populations particulières

Population âgée

L'adagrasib a été étudié chez 117 patients âgés de ≥ 65 ans. Comparé aux patients < 65 ans, aucune différence notable dans le profil de sécurité n'a été observée, sauf concernant la fatigue (62,4 % vs 51,7 %) ; la baisse de l'appétit (37,6 % vs 23,8 %) ; et les sensations vertigineuses (27,4 % vs 15,4 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le traitement doit être interrompu et des mesures générales d'accompagnement doivent être instaurées de manière appropriée. Il n'existe pas d'antidote spécifique ou de traitement pour un surdosage d'adagrasib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX77

Mécanisme d'action

L'adagrasib est un inhibiteur sélectif irréversible de la mutation *KRAS* (homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat de Kirsten) G12C qui se fixe sur la cystéine mutante dans *KRAS* G12C par liaison covalente et bloque la protéine mutante *KRAS* dans un état inactif lié au GDP qui empêche la signalisation en aval *KRAS*-dépendante. L'adagrasib inhibe la croissance cellulaire et la viabilité dans les cellules porteuses des mutations *KRAS* G12C et entraîne une régression dans les modèles de tumeurs non cliniques positives à *KRAS* G12C avec une activité hors cible minimale.

Électrophysiologie cardiaque

Sur la base de la relation concentration-QTcF, la variation moyenne (IC à 90 %) du QTcF par rapport à la valeur de référence (Δ QTcF) était 17,93 ms (15,13 – 20,73 ms) à la concentration maximum de l'état d'équilibre moyen géométrique de la population ($C_{max,ss}$) chez les patients après administration d'adagrasib 600 mg deux fois par jour.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'adagrasib a été évaluée dans l'étude KRYSTAL-1 (étude 849-001), un essai de cohorte d'expansion multiple, multicentrique, à bras unique et en ouvert. Les patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique avec une mutation *KRAS* G12C qui avaient été précédemment traités par une thérapie à base de platine et un inhibiteur de point de contrôle immunitaire ont été recrutés dans la cohorte d'efficacité pivot, la Cohorte A. L'identification d'une mutation *KRAS* G12C a été établie de manière prospective dans les tissus de la tumeur par des laboratoires locaux en utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS), l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou le séquençage Sanger. Les patients présentant des métastases cérébrales actives, une méningite carcinomateuse, des antécédents récents d'hémoptysie ou d'hémorragie importante, ou ayant été précédemment traités avec un inhibiteur de *KRAS* G12C ont été exclus de la cohorte pivot. Les patients ont reçu de l'adagrasib 600 mg par voie orale deux fois par jour en monothérapie jusqu'à une toxicité inacceptable ou une progression de la maladie.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité pour la Cohorte A était le taux de réponse objective (objective response rate, ORR) conformément à RECIST v1.1, et la durée de réponse (duration of response, DOR) était le critère d'évaluation secondaire. Les deux critères d'évaluation ont été évalués par une revue centrale indépendante en aveugle.

Au total, 116 patients ont été inclus dans l'étude et traités par adagrasib pour une durée médiane de 5,7 mois et une moyenne de 7,0 mois.

L'âge médian était de 64,0 ans (fourchette : 25 à 89 ans) ; 56,0 % étaient des femmes ; 83,6 % étaient blancs ; 7,8 % noirs ; 4,3 % asiatiques et 4,3 % d'autres origines. Le statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) était 0 (15,5 %) ou 1 (83,6 %). L'histologie tumorale était un adénocarcinome chez 97,4 % des patients et 88,8 % des patients avaient une atteinte métastatique. Les patients ont reçu en moyenne 2 thérapies systémiques au préalable (fourchette : 1 à 7) ; 43,1 % ont reçu 1 ligne, 34,5 % ont reçu 2 lignes, 10,3 % ont reçu 3 lignes et 12,1 % ont reçu 4 lignes ou plus ; 98,3 % ont reçu au préalable à la fois une thérapie à base de platine et une thérapie anti-PD-1/PD-L1. Les sites de la maladie comprenaient les poumons (86,2 %), les ganglions (58,6 %), les os (43,1 %), le cerveau (29,3 %), le foie (20,7 %), les surrénales (19,8 %) et autres (30,2 %).

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité pour les patients présentant un CBNPC avancé avec mutation *KRAS* G12C, précédemment traités par chimiothérapie à base de platine et un inhibiteur de point de contrôle immunitaire dans KRYSTAL-1

Critère d'évaluation	Adagrasib (n = 116)
Taux de réponse objective (IC à 95 %) ^{a,b}	41,4 (32,3, 50,9)
Taux de réponse complète, %	0,9
Taux de réponse partielle, %	40,5
Durée de la réponse ^{a,b}	
Nombre de patients avec une réponse objective	48
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	8,5 (6,2, 13,8)
Proportion de réponses ≥ 6 mois, % ^c	58,3

IC = intervalle de confiance

^a Évalué par une revue centrale indépendante en aveugle

^b Basé sur le relevé de données du 15 octobre 2021

^c Proportion de patients observée dont la durée de réponse dépasse le temps repère

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'adagrasib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de toutes les tumeurs solides et hématologiques malignes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires le concernant sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'adagrasib a été caractérisée chez des sujets sains et des patients présentant une mutation *KRAS* G12C. L'ASC et la C_{max} de l'adagrasib augmentent proportionnellement à la dose

sur la plage de dose de 400 mg à 600 mg. Avec un schéma posologique de 600 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre de l'adagrasib a été atteint sous 8 jours d'administration, et l'adagrasib s'est accumulé environ 6 fois par rapport à une dose unique.

Absorption

La biodisponibilité orale absolue de l'adagrasib est inconnue. Le T_{max} médian de l'adagrasib est d'environ 6 heures.

Effet des aliments

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'adagrasib n'a été observée suite à l'administration d'un repas riche en graisses et hautement calorique.

Distribution

La moyenne géométrique (CV%) du volume apparent de distribution de l'adagrasib (V_z/F) chez des sujets sains est de 942 l (57 %). La liaison de l'adagrasib aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 99 %.

Élimination

Sur la base d'une analyse PK de population, la demi-vie d'élimination terminale estimée ($t_{1/2}$) et la clairance apparente après administration orale (CL/F) à l'état d'équilibre chez des patients est d'environ 29 heures et 25,8 l/h respectivement.

Métabolisme

L'adagrasib est métabolisé principalement par le CYP3A4 et inhibe son propre métabolisme du CYP3A4.

Excrétion

Suite à une dose orale unique d'adagrasib radiomarqué, environ 75 % de la dose a été retrouvée dans les fèces et 4,5 % dans les urines.

Populations particulières

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée pour l'adagrasib en fonction de l'âge (19 à 89 ans), du sexe, de la race (blanc, noir et asiatique), du poids corporel (36 à 139 kg), du score ECOG PS (0, 1) ou de la charge tumorale. Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative pour l'adagrasib n'est attendue chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (CL_{cr} 15 à < 90 ml/min estimée selon l'équation de Cockcroft-Gault) ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (scores de Child-Pugh de A à C).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à doses répétées

Dans des études de sécurité non cliniques à doses répétées avec l'adagrasib, des décès prématurés chez le rat sont survenus à la dose ≥ 300 mg/kg/jour (dose équivalente humaine de 2 900 mg/jour). Chez les animaux qui ont survécu, le résultat principal chez le rat et le chien était une phospholipidose réversible dans de multiples organes. Chez le rat, les tissus cibles comprenaient les poumons, la trachée, le cœur, les muscles squelettiques, la moelle osseuse, la rate, le pancréas et les organes sexuels féminins. Chez le chien, les tissus cibles étaient la moelle épinière, les poumons, le cœur et la rate. L'ampleur de la vacuolisation et la présence de macrophages spumeux étaient plus importantes chez le rat comparé au chien, et ces effets sont survenus pour les deux espèces à des expositions

systémiques (basées sur l'ASC) en dessous de celles chez l'humain ayant reçu 600 mg d'adagrasib deux fois par jour. La dose sans effet nocif observable dans l'étude de 13 semaines chez le rat et le chien était respectivement de 150 mg/kg/jour (dose équivalente humaine de 1 450 mg/jour) et de 15 mg/kg (dose équivalente humaine de 600 mg/jour).

Génotoxicité / carcinogénicité

Dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, l'adagrasib n'a été ni mutagène ni génotoxique. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée pour l'adagrasib.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de fertilité dédiée pour l'adagrasib n'a été menée chez les animaux. Les études générales de toxicologie menées chez le rat et le chien ont montré une vacuolisation dans les organes sexuels féminins qui suggérait une phospholipidose réversible après l'arrêt de la posologie et n'a pas été considérée comme indésirable.

L'administration de l'adagrasib à des rates gestantes à des doses allant jusqu'à 270 mg/kg/jour (dose équivalente humaine de 2 600 mg/jour) pendant des périodes de l'organogénèse a mené à des toxicités maternelles. Toutefois, à 90 mg/kg/jour (dose équivalente humaine de 870 mg/jour), il n'y avait aucun effet indésirable sur la mère ou le fœtus. Chez le lapin, il n'y a eu aucun effet indésirable chez les mères et les fœtus à des doses de 30 mg/kg/jour (dose équivalente humaine de 580 mg/jour). Des doses supérieures chez le lapin ont conduit à des toxicités maternelles et une mortalité embryo-fœtale. Dans les études chez le rat ainsi que chez le lapin, les expositions associées à une dose sans effet nocif observable étaient inférieures (moins de 1 fois la dose) comparé à celles obtenues chez l'humain à la dose clinique de 600 mg deux fois par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460)

Mannitol (E 421)

Crospovidone

Silice colloïdale anhydre (E 551)

Stéarate de magnésium (légumes)

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E 171)

Polydextrose (E 1200)

Talc (E 553b)

Maltodextrine

Triglycérides à chaîne moyenne (légumes)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient un flacon blanc opaque en PEHD avec une fermeture de sécurité enfant blanche en polypropylène et un opercule en feuille d'aluminium thermosoudé par induction. Chaque flacon en PEHD contient deux sachets déshydratants de 1 g de gel de silice.

Présentations : flacons de 120 et 180 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mirati Therapeutics B.V.
Locatellikade 1
1076 AZ Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de l'adagrasib dans le traitement des patients présentant un CBNPC muté <i>KRAS</i> G12C, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude clinique de phase 3 KRYSTAL-12, comparant l'adagrasib au docétaxel pour le traitement de patients précédemment traités présentant un CBNPC muté <i>KRAS</i> G12C. Le rapport d'étude clinique sera soumis pour le :	T3/2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE ET ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KRAZATI 200 mg comprimés pelliculés
adagrasib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'adagrasib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mirati Therapeutics B.V.
Locatellikade 1
1076 AZ Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1744/001 120 comprimés pelliculés
EU/1/23/1744/002 180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

KRAZATI 200 mg [emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus. [emballage extérieur uniquement]

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN[emballage extérieur uniquement]

B. NOTICE

Notice : Information du patient

KRAZATI 200 mg comprimés pelliculés adagrasib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que KRAZATI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre KRAZATI
3. Comment prendre KRAZATI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver KRAZATI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que KRAZATI et dans quels cas est-il utilisé

KRAZATI contient la substance active adagrasib et appartient à un groupe de médicaments connus comme étant des agents antinéoplasiques, des médicaments anticancéreux.

KRAZATI est utilisé pour traiter des adultes présentant un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) quand il est avancé ou s'est propagé dans d'autres parties du corps.

KRAZATI est utilisé lorsque des traitements précédents n'ont pas réussi à arrêter la croissance du cancer et lorsque les cellules cancéreuses présentent des mutations (changements) qui leur permettent de produire une forme anormale de protéine appelée KRAS G12C. Votre médecin testera vos cellules cancéreuses au préalable pour détecter ce changement et s'assurer que KRAZATI est approprié dans votre cas.

Comment agit KRAZATI ?

La protéine KRAS G12C anormale fait que la croissance des cellules cancéreuses est hors de contrôle. La substance active présente dans KRAZATI, l'adagrasib, se fixe à cette protéine anormale et empêche son fonctionnement, ce qui peut ralentir ou arrêter la croissance du cancer.

Si vous avez des questions concernant la manière dont ce médicament fonctionne ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre KRAZATI

Ne prenez jamais KRAZATI

- si vous êtes allergique à l'adagrasib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants dans la mesure où ils peuvent entraîner des effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital :
 - alfuzosine (utilisée pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate)
 - amiodarone (utilisée pour traiter des problèmes cardiaques)
 - cisapride (utilisé pour traiter les symptômes de brûlures d'estomac nocturnes et d'autres troubles gastro-intestinaux)
 - pimozide, quétiapine (médicaments antipsychotiques)
 - quinidine (utilisée pour traiter le paludisme et des problèmes cardiaques)
 - ergotamine, dihydroergotamine (utilisées pour traiter les migraines)
 - lovastatine, simvastatine (utilisées pour faire baisser les taux de cholestérol)
 - sildénafil (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)
 - triazolam (utilisé pour traiter l'insomnie)
 - sirolimus, tacrolimus (utilisés pour prévenir le rejet d'organes transplantés)
 - ticagrélor (utilisé pour prévenir la crise cardiaque et l'AVC)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre KRAZATI.

KRAZATI peut affecter votre foie. Il est possible que votre médecin effectue des tests avant que vous commenciez à prendre KRAZATI, une fois par mois durant les 3 premiers mois de votre traitement et si nécessaire selon l'appréciation de votre médecin. Sur la base des résultats de ces tests, votre dose de KRAZATI sera réduite, interrompue ou arrêtée.

Adressez-vous à votre médecin **avant** de prendre KRAZATI si vous :

- avez des problèmes cardiaques ou de circulation du sang,
- faites ou avez fait l'expérience d'une activité électrique anormale du cœur qui affecte son rythme ou
- prenez des médicaments pour le cœur qui exposent à un risque de problèmes du rythme cardiaque, voir « **Autres médicaments et KRAZATI** ».

Votre médecin décidera si ce médicament est approprié dans votre cas et surveillera éventuellement votre cœur à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG ; un test qui mesure l'activité électrique du cœur), et ajustera votre dose de KRAZATI en conséquence.

Adressez-vous à votre médecin **pendant** votre traitement si vous :

- développez des problèmes tels que de la diarrhée, des nausées et des vomissements. Votre médecin décidera éventuellement de réduire ou d'interrompre la dose ou d'arrêter le traitement par KRAZATI.
- avez des vertiges ou développez des problèmes cardiaques tels qu'un rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

Enfants et adolescents

KRAZATI n'a pas été étudié chez les enfants ou les adolescents. Un traitement par KRAZATI n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans.

Autres médicaments et KRAZATI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les compléments à base de plantes et les médicaments sans

prescription. En effet, KRAZATI peut avoir un impact sur la manière dont certains médicaments agissent et certains médicaments peuvent avoir un impact sur la manière dont KRAZATI agit.

Voir « **Ne prenez jamais KRAZATI** » si vous prenez des médicaments qui peuvent interagir avec KRAZATI.

Certains médicaments et compléments à base de plantes peuvent réduire l'efficacité de KRAZATI en réduisant la quantité de KRAZATI dans le sang. Ces médicaments incluent :

- la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose et d'autres infections)
- la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie)
- le millepertuis (*Hypericum perforatum* ; disponible soit sous forme de médicament, soit en tant que complément à base de plante pour traiter la dépression)

Certains médicaments peuvent majorer le risque d'effets secondaires de KRAZATI en augmentant les niveaux de KRAZATI dans le sang. Ces médicaments comprennent :

- l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole ou le voriconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- la clarithromycine, la télithromycine ou la troléandomycine (utilisées pour traiter les infections bactériennes)
- le ritonavir (utilisés avec d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH)

KRAZATI peut augmenter les effets secondaires de certains médicaments en augmentant la quantité de ces médicaments dans le sang. Parmi ces médicaments figure par exemple :

- la warfarine (utilisée pour traiter les caillots sanguins). Votre médecin aura peut-être besoin de contrôler le temps nécessaire pour que votre sang coagule (temps de prothrombine ou INR).

Certains médicaments peuvent entraîner une modification de la conduction électrique de votre cœur, notamment en corrélation avec la prise de KRAZATI. Ces médicaments sont par exemple :

- certains médicaments utilisés pour les troubles du rythme cardiaque (p. ex. amiodarone, disopyramide, dofétilide, dronédarone, flécaïnide, hydroquinidine, ibutilide, nifékalant, procaïnamide, quinidine, sotalol)
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes ou fongiques (p. ex. azithromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, roxithromycine, fluconazole) ou le paludisme (p. ex. chloroquine, halofantrine, hydroxychloroquine)
- certains médicaments utilisés pour traiter des troubles gastro-intestinaux (p. ex. chlorpromazine, dompéridone, dropéridol, et ondansétron pour la nausée ; lopéramide pour la diarrhée)
- certains médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie et les troubles de l'humeur (p. ex. chlorprothixène, citalopram, escitalopram, halopéridol, sulpiride)
- autres (p. ex. anagrélide et cilostazol pour prévenir les caillots sanguins ; bépridil pour l'hypertension artérielle ; donépézil pour la maladie d'Alzheimer ; méthadone pour les douleurs et l'addiction aux opiacés ; pimozide pour les tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette ; terfénadine pour la rhinite allergique ; térodiline pour l'incontinence urinaire)

Adressez-vous à votre médecin si vous prenez ces médicaments ou tout autre médicament.

KRAZATI avec des aliments et boissons

La consommation de certaines marques de jus de pamplemousse et en grandes quantités tandis que vous commencez à prendre KRAZATI peut augmenter la probabilité d'avoir des effets secondaires du fait de l'augmentation des niveaux de KRAZATI dans le sang.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne prenez **pas** KRAZATI si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, sauf avis contraire de votre médecin. Les effets de KRAZATI chez les femmes enceintes ne sont pas connus.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pour éviter une grossesse pendant le traitement par KRAZATI et pendant encore 5 jours au moins après la dernière dose. Adressez-vous à votre médecin pour déterminer la méthode de contraception la plus adaptée dans votre cas.

Allaitement

N'allaitiez **pas** votre bébé pendant votre traitement par KRAZATI. On ne sait pas si ce médicament est transmis à l'enfant via le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

KRAZATI a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous ressentez des vertiges, une sensation d'étourdissement ou de la fatigue, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou ne participez pas à des activités pouvant présenter un risque pour vous-même ou d'autres personnes.

3. Comment prendre KRAZATI

Ce médicament vous sera prescrit par un médecin expérimenté dans l'utilisation des anticancéreux. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité prendre

La dose recommandée est de **trois comprimés de 200 mg (600 mg au total) pris deux fois par jour**.

Ne modifiez pas la dose sauf si votre médecin ou pharmacien vous le dit. Votre médecin peut diminuer la dose ou arrêter le médicament en fonction de votre tolérance à celui-ci.

Comment prendre le médicament

Prenez le médicament chaque jour à la même heure.
Vous pouvez prendre le médicament avec ou sans nourriture.
Avez les comprimés en entier avec de l'eau.

Si vous avez des difficultés à avaler les comprimés en entier :

- Placez votre dose de KRAZATI dans un demi-verre (pas moins de 120 ml) d'eau potable plate à température ambiante, sans écraser les comprimés. Ne buvez pas d'autres liquides, y compris des boissons acides (p. ex. jus de fruits).
- Remuez doucement jusqu'à ce que le mélange soit blanc avec de petits morceaux de comprimé. Ne mâchez pas les morceaux.
- Buvez le mélange immédiatement.
- Rincez le verre avec un demi-verre d'eau supplémentaire et buvez-le sur-le-champ pour être sûr d'avoir pris la dose complète de KRAZATI.

Si vous avez pris plus de KRAZATI que vous n'auriez dû

Contactez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère immédiatement si vous avez pris plus de comprimés que la dose recommandée.

Si vous vomissez après avoir pris KRAZATI

Si vous vomissez après une dose, ne prenez pas une dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à la prochaine heure prévue.

Si vous oubliez de prendre KRAZATI

Si vous oubliez une dose, prenez-la le plus tôt possible. Si vous avez oublié votre dose il y a plus de 4 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez votre dose habituelle à la prochaine heure prévue. Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre KRAZATI

N'arrêtez pas de prendre ce médicament. Parlez-en d'abord à votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin vous dit de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents (peut affecter plus d'1 personne sur 10) et graves possibles de KRAZATI :

- Prolongation de l'intervalle QT, une anomalie de la conduction pouvant mener à une arythmie cardiaque menaçant le pronostic vital

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez :

- des douleurs thoraciques
- un essoufflement
- un rythme cardiaque rapide ou des palpitations.

Il se peut que votre médecin surveille votre cœur à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG) et décide soit de réduire la dose de KRAZATI soit d'arrêter votre traitement (voir rubrique 2).

- L'augmentation des taux de certaines enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) et de la bilirubine (une substance présente dans le foie qui peut causer un jaunissement de la peau et des yeux) sont des signes de problèmes hépatiques. Votre docteur devra faire des analyses de sang pour vérifier si votre foie fonctionne correctement et pourra décider soit de réduire soit d'interrompre la dose ou d'arrêter le traitement par KRAZATI (voir rubrique 2).

D'autres effets indésirables de KRAZATI peuvent inclure :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- faibles taux de globules rouges (anémie) pouvant entraîner de la fatigue et une peau pâle
- faibles taux de lymphocytes (type de globule blanc ; lymphocytopenie)
- faibles taux de sodium sanguins pouvant causer des maux de tête, de la fatigue, des crises convulsives ou un coma
- perte de l'appétit
- vertiges, sensations vertigineuses
- signe d'aggravation de problèmes rénaux (augmentation de la créatinine)
- nausée

- diarrhée
- vomissements
- anomalies dans les résultats sanguins indiquant des niveaux élevés de lipase et/ou d'amylase dans votre circulation sanguine
- fatigue, faiblesse
- gonflement notamment au niveau des chevilles et des pieds dû à la rétention de liquide

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- inflammation des poumons entraînant un essoufflement et de la toux (pneumonie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver KRAZATI

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient KRAZATI

- La substance active est l'adagrasib. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'adagrasib.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé
 Cellulose microcristalline (E 460), mannitol (E 421), crospovidone, silice colloïdale anhydre (E 551), stéarate de magnésium (légume).
Pelliculage
 Hypromellose, dioxyde de titane (E 171), polydextrose (E 1200), talc (E 553b), maltodextrine, triglycérides à chaîne moyenne (légume).

Comment se présente KRAZATI et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés KRAZATI sont de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, avec un « M » stylisé d'un côté et « 200 » inscrit de l'autre côté.

Le médicament est contenu dans des flacons blancs opaques en plastique avec une fermeture de sécurité enfant blanche et un opercule thermosoudé par induction. Chaque flacon contient deux sachets déshydratants de gel de silice qui doivent être conservés dans le flacon afin de protéger les comprimés contre l'humidité. Il est interdit de les avaler.

Les présentations sont des flacons de 120 ou de 180 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Mirati Therapeutics B.V.
Locatellikade 1
1076 AZ Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mois AAAA.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE, PRESENTEES PAR L'AGENCE
EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.