

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KRAZATI 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di adagrasib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore bianco o biancastro, di forma ovale, di circa 8 x 16 mm, con una "M" stilizzata su un lato e la scritta "200" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KRAZATI in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato con mutazione *KRAS* G12C e progressione della malattia dopo almeno una precedente terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con KRAZATI deve essere avviato da un medico esperto nell'uso di medicinali anti-cancro.

Prima di iniziare la terapia con KRAZATI, la presenza di una mutazione *KRAS* G12C deve essere confermata con un test validato.

Posologia

La dose raccomandata di KRAZATI è di 600 mg (tre compresse da 200 mg) due volte al giorno.

Durata del trattamento

Il trattamento con KRAZATI è raccomandato fino alla progressione della malattia o a una tossicità inaccettabile.

Dosi ritardate o saltate

I pazienti devono essere informati che se sono trascorse meno di 4 ore dall'ora programmata per la somministrazione, devono assumere la dose come di consueto. Se sono trascorse più di 4 ore, la dose deve essere saltata e la somministrazione va ripresa alla successiva dose programmata. Se compare vomito dopo l'assunzione di una dose, i pazienti devono essere avvisati di non assumere altre dosi. La dose successiva va assunta come prescritto.

Aggiustamenti della dose durante il trattamento

I livelli di riduzione della dose raccomandati per la gestione delle reazioni avverse sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1: Livelli di riduzione della dose raccomandati per le reazioni avverse

Livello di riduzione della dose	Dosaggio ridotto
Prima riduzione della dose	Due compresse da 200 mg (400 mg) due volte al giorno
Seconda riduzione della dose	Tre compresse da 200 mg (600 mg) una volta al giorno

Le modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse sono riportate nella Tabella 2. Le reazioni avverse severe (es. di grado 3) o intollerabili richiedono l'interruzione di KRAZATI fino a quando non si osserva un miglioramento sufficiente, prima di riprendere la somministrazione.

Tabella 2: Modifiche del dosaggio raccomandate per le reazioni avverse

Reazione avversa	Severità ^a	Modifica del trattamento
Nausea o vomito nonostante un adeguato trattamento di supporto (comprendente la terapia antiemetica)	Grado 3 o 4	Sospendere KRAZATI fino al recupero a un grado ≤ 1 o al ritorno al valore basale Riprendere KRAZATI al livello di dose immediatamente inferiore
Diarrea nonostante un adeguato trattamento di supporto (comprendente la terapia antidiarroica)	Grado 3 o 4	Sospendere KRAZATI fino al recupero a un grado ≤ 1 o al ritorno al valore basale Riprendere KRAZATI al livello di dose immediatamente inferiore
Epatotossicità	AST o ALT di grado 2 (da 3 a 5 volte l'ULN)	Diminuire KRAZATI al livello immediatamente inferiore
	AST o ALT di grado 3 o 4 (> 5 volte l'ULN)	Sospendere KRAZATI fino al recupero a un grado ≤ 1 o al ritorno al valore basale Riprendere KRAZATI al livello di dose immediatamente inferiore
	AST o ALT $> 3 \times$ ULN con bilirubina totale $> 2 \times$ ULN in assenza di cause alternative	Interrompere definitivamente KRAZATI
Prolungamento del QTc	Grado 3 (QTc ≥ 501 ms o > 60 ms di variazione rispetto al basale)	Sospendere KRAZATI fino al recupero a un grado ≤ 1 o al ritorno al valore basale Riprendere KRAZATI al livello di dose immediatamente inferiore
	Grado 4 (aritmia ventricolare)	Interrompere definitivamente KRAZATI
Altre reazioni avverse	Grado 3 o 4	Sospendere KRAZATI fino al recupero a un grado ≤ 1 o al ritorno al valore basale Riprendere KRAZATI al livello di dose immediatamente inferiore

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ULN = limite superiore di normalità (*upper limit of normal*)

^a Classificazione definita dal *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versione 5.0

Popolazioni speciali

Anziani

Non si è osservata alcuna differenza clinicamente rilevante tra i pazienti di età superiore e inferiore ai 65 anni. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia nei pazienti di 75 anni o più. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose (vedere Popolazioni speciali, paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

Non si prevedono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di adagrasib nei pazienti con compromissione epatica da lieve a severa (classi Child-Pugh da A a C). Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di adagrasib nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

KRAZATI è per uso orale. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti e devono essere degluite intere con acqua. La somministrazione con i pasti può migliorare la tollerabilità.

Somministrazione nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire sostanze solide

I pazienti possono disperdere le compresse in 120 mL di acqua non gassata a temperatura ambiente, senza frantumarle. Non vanno utilizzati altri liquidi. I pazienti devono mescolare fino a disperdere le compresse e bere immediatamente. L'aspetto della miscela può essere bianco con piccoli pezzi di compresse, che non devono essere masticati. Il contenitore deve essere risciacquato con altri 120 mL di acqua, da assumere immediatamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di substrati del CYP3A con indice terapeutico ristretto (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse gastrointestinali

Con adagrasib possono comparire reazioni avverse gastrointestinali (GI), tra cui diarrea, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati e gestiti con un trattamento di supporto, che comprende antidiarroici, antiemetici o somministrazione di liquidi, a seconda delle necessità. In base alla severità della reazione avversa, la dose di KRAZATI deve essere ridotta, temporaneamente sospesa fino al ritorno a un grado ≤ 1 o al ritorno al livello basale e poi ripresa a una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità

Nei pazienti trattati con adagrasib, è comparso un aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.8).

I test epatici di laboratorio, comprendenti AST, ALT, fosfatasi alcalina e bilirubina ematica, devono essere monitorati prima dell'inizio del trattamento e mensilmente per 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con KRAZATI e secondo l'indicazione clinica, con test più frequenti nei pazienti con aumento delle transaminasi e/o della fosfatasi alcalina. In base alla severità della reazione avversa, la dose di adagrasib deve essere ridotta, temporaneamente sospesa fino al ritorno a un grado ≤ 1 o al ritorno al livello basale e poi ripresa a una dose ridotta, o definitivamente interrotta. Una guida

specifica alla gestione della dose di KRAZATI nei pazienti con aumento delle transaminasi è riportata nel paragrafo 4.2.

Prolungamento del QT

Nei pazienti trattati con adagrasib, può comparire un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di effettuare un elettrocardiogramma (ECG) basale prima dell'inizio del trattamento in tutti i pazienti e di ripeterlo durante il trattamento.

Quando possibile, l'uso di KRAZATI deve essere evitato nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, nei pazienti con prolungamento concomitante del QTc e nei pazienti che in passato hanno presentato un'aritmia del tipo *torsione di punta*. Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, anomalie elettrolitiche o in terapia con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, va preso in considerazione il monitoraggio periodico comprendente l'elettrocardiogramma e gli elettroliti. A seconda della severità della reazione avversa e dopo la correzione di eventuali possibili disturbi elettrolitici, il trattamento con KRAZATI può essere continuato con una dose ridotta o temporaneamente interrotto, per poi essere ripreso a una dose ridotta dopo un ritorno a un grado ≤ 1 o al livello di base. Nei pazienti in cui compare un prolungamento dell'intervallo QTc con segni o sintomi di aritmia pericolosa per la vita, KRAZATI deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8). L'uso di medicinali che prolungano l'intervallo QTc deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Substrati del CYP3A

Adagrasib è un forte inibitore del CYP3A4. È controindicata la co-somministrazione di medicinali che dipendono fortemente dal CYP3A per la clearance e per i quali concentrazioni plasmatiche elevate sono associate a eventi gravi e/o pericolosi per la vita (ad es. alfuzosina, amiodarone, cisapride, pimozide, chinidina, ergotamina, diidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, ticagrelor e tacrolimus).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

In associazione a KRAZATI sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere pericolose per la vita o fatali.

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi e devono essere monitorati attentamente al fine di rilevare eventuali reazioni cutanee. In caso di sospetta SCAR, KRAZATI deve essere sospeso e il paziente deve essere trasferito in un'unità specializzata per la valutazione e il trattamento. In caso di conferma di SJS, TEN o DRESS correlata ad adagrasib, la somministrazione di KRAZATI deve essere definitivamente interrotta.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che adagrasib viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 ed è un inibitore reversibile di CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, nonché un inibitore tempo-dipendente del CYP3A4. *In vitro*, adagrasib è un substrato della BCRP e inibisce P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 e OCT1.

Effetti di altri medicinali su adagrasib

Forti induttori del CYP3A

La co-somministrazione di dosi multiple di rifampicina 600 mg QD (forte induttore del CYP3A4) con una singola dose da 600 mg di adagrasib ha ridotto la C_{max} di adagrasib dell'88% e l'AUC del 95% in persone sane. L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A deve essere evitato.

Forti inibitori del CYP3A

In seguito all'uso concomitante di una dose singola di 200 mg (0,33 volte la dose raccomandata) con itraconazolo (un forte inibitore del CYP3A), la C_{max} di adagrasib è aumentata di 2,4 volte e l'AUC di 4 volte. L'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A deve essere evitato.

Effetti di adagrasib su altri medicinali

Substrati degli enzimi del citocromo P450 (CYP)

Substrati di CYP3A4: La co-somministrazione di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4) per via orale con dosi multiple di adagrasib (400 mg BID) ha aumentato l'AUC di midazolam di circa 21 volte in persone sane. Si prevede che la somministrazione di dosi multiple di adagrasib a 600 mg BID nei pazienti aumenti l'AUC di midazolam somministrato per via orale di 31 volte. Evitare l'uso concomitante di adagrasib con substrati sensibili del CYP3A, a meno che non sia raccomandato diversamente nell'RCP di questi substrati.

Substrati del CYP2C9: *In vitro*, adagrasib inibisce il CYP2C9. Evitare l'uso concomitante di adagrasib con substrati sensibili del CYP2C9, dove variazioni minime della concentrazione possono portare a reazioni avverse gravi, a meno che non sia raccomandato diversamente nell'RCP di questi substrati.

Substrati del CYP2D6: La co-somministrazione di destrometorfano (un substrato sensibile del CYP2D6) con dosi multiple di adagrasib (400 mg BID) ha aumentato l'AUC di destrometorfano di 1,8 volte in persone sane. Si prevede che la somministrazione di adagrasib a 600 mg BID nei pazienti aumenti l'AUC di destrometorfano di 2,4 volte. Evitare l'uso concomitante di adagrasib con substrati sensibili del CYP2D6, dove variazioni minime della concentrazione possono portare a reazioni avverse gravi, a meno che non sia raccomandato diversamente nell'RCP di questi substrati.

Sistemi di trasportatori

Substrati della glicoproteina P (P-gp)

La somministrazione di adagrasib 600 mg in dose singola ha aumentato la C_{max} e l'AUC di digossina (un substrato della P-gp) rispettivamente di 1,1 volte e 1,4 volte in persone sane. Evitare l'uso concomitante di adagrasib con substrati della P-gp, dove variazioni minime della concentrazione possono portare a reazioni avverse gravi, a meno che non sia raccomandato diversamente nell'RCP di questi substrati.

Substrati della proteina di resistenza del carcinoma mammario (breast cancer resistance protein, BCRP) o dei polipeptidi trasportatori di anioni organici IB1 (organic anion-transporting polypeptides, OATP1B1)

Non si sono osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosuvastatina (un substrato di BCRP/OATP1B1) quando è stata co-somministrata con adagrasib.

Medicinali che prolungano l'intervallo QTc

L'effetto della co-somministrazione di medicinali che prolungano l'intervallo QTc con adagrasib non è noto. L'uso di medicinali che prolungano l'intervallo QTc deve essere evitato. Se la somministrazione concomitante di tali medicinali non può essere evitata, va effettuato un monitoraggio periodico con ECG (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

L'uso di adagrasib non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le pazienti in età fertile che ricevono adagrasib devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose di adagrasib.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di adagrasib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Adagrasib non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di adagrasib o dei suoi metaboliti nel latte umano, sugli effetti di adagrasib sul bambino allattato al seno o sulla produzione di latte. Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. Adagrasib non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sui possibili effetti di adagrasib sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Adagrasib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di adagrasib può comparire capogiro (inclusi vertigini e stanchezza) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati del fatto che può comparire capogiro e che, in questo caso, non devono guidare, usare macchinari o partecipare ad altre attività che potrebbero mettere a rischio se stessi o altri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono diarrea (65,2%), nausea (59,9%), stanchezza (54,3%), vomito (50,3%), appetito ridotto (32,9%), anemia (32,4%), creatinina ematica aumentata (31,7%), AST aumentata (29,0%), ALT aumentata (28,3%), edema periferico (23,0%), fosfatasi alcalina ematica aumentata (18,1%), capogiro (17,1%) e iponatriemia (17,1%).

Le reazioni avverse severe più comuni (NCI CTCAE grado ≥ 3) sono stanchezza (9,0%), anemia (7,2%), ALT aumentata (6,6%), lipasi aumentata (4,8%), AST aumentata (4,6%), iponatriemia (4,0%), conta linfocitaria diminuita (3,7%) e QT dell'elettrocardiogramma prolungato (3,4%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono vomito (2,8%), nausea (2,1%), lesione renale acuta (2,2%), diarrea (1,3%) e ALT aumentata (1,0%).

Le reazioni avverse che causano l'interruzione del trattamento sono polmonite ($< 1\%$), nausea ($< 1\%$), stanchezza ($< 1\%$), ALT aumentata ($< 1\%$) e AST aumentata ($< 1\%$).

Le reazioni avverse più comuni che causano una riduzione o sospensione della dose sono nausea (14,7%), diarrea (13,3%), vomito (13,4%), stanchezza (10,2%), ALT aumentata (10,2%), AST aumentata (7,3%), creatinina ematica aumentata (6,9%), anemia (3,5%) e QT dell'elettrocardiogramma prolungato (3,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici sono elencate per classe di sistemi e organi, termini preferiti e frequenza.

Le stime della frequenza delle reazioni avverse derivano da 821 pazienti esposti ad adagrasib 600 mg due volte al giorno per una durata mediana di 5,2 mesi in studi clinici raggruppati, che hanno

coinvolto pazienti con mutazione *KRAS* G12C, per tutti i tumori solidi. Per informazioni sulle caratteristiche dei partecipanti allo studio clinico principale, vedere paragrafo 5.1.

Le frequenze delle reazioni avverse negli studi clinici sono rappresentate come frequenze di eventi avversi per tutte le cause; una parte degli eventi inclusi nella stima della frequenza di una reazione avversa può avere altre cause, come la malattia trattata, i medicinali concomitanti o altre cause non correlate.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3: Reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con adagrasib

	Tutti i soggetti trattati con adagrasib 600 mg due volte al giorno negli studi clinici N = 821		
Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Categoria di frequenza	Tutti i gradi %	Grado ≥ 3 %
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Molto comune	32,4	7,2
Conta linfocitaria diminuita ¹	Comune	9,9	3,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Iponatriemia	Molto comune	17,1	4,0
Appetito ridotto	Molto comune	32,9	2,7
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro ²	Molto comune	17,1	1,5
Patologie cardiache			
QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Molto comune	11,0	3,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Polmonite	Comune	3,9	1,1
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	65,2	5,1
Nausea	Molto comune	59,9	4,6
Vomito	Molto comune	50,3	3,3
Lipasi aumentata	Molto comune	12,9	4,8
Amilasi aumentata	Molto comune	10,7	1,7
Patologie epatobiliari			
Epatotossicità ³	Molto comune	41,1	11,3
Patologie renali e urinarie			
Creatinina ematica aumentata	Molto comune	31,7	< 1
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Stanchezza ⁴	Molto comune	54,3	9,0
Edema periferico	Molto comune	23,0	< 1

¹ Comprende conta linfocitaria diminuita e linfocitopenia

² Comprende capogiro e vertigini

³ Comprende AST aumentata, ALT aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzima epatico aumentato, test della funzionalità epatica aumentato, bilirubina

coniugata aumentata, danno epatico da farmaci, citolisi epatica, insufficienza epatica, epatite, epatotossicità, iperbilirubinemia, ipertransaminasemia, lesione del fegato, transaminasi aumentate e lesione epatica mista

⁴ Comprende stanchezza e astenia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse gastrointestinali

Reazioni avverse gastrointestinali (GI) compaiono nell'85,3% dei pazienti che assumono adagrasib e comprendono diarrea (65,2%, $\geq$ G3 5,1%), nausea (59,9%, $\geq$ G3 4,6%) e vomito (50,3%, $\geq$ G3 3,3%). Questi eventi possono portare a potenziali conseguenze quali disidratazione, iponatriemia, creatinina ematica aumentata e lesione renale acuta.

Diarrea, nausea e vomito hanno comportato la sospensione o la riduzione della dose rispettivamente nel 13,3%, 14,7% e 13,4% dei pazienti. Le interruzioni dovute alla nausea sono state lo 0,4%, alla diarrea sono state lo 0,2% e al vomito sono state lo 0,1%.

Epatotossicità

Reazioni correlate all'epatotossicità sono state riportate nel 41,0% (tutti i gradi) e nell'11,3% (grado $\geq$ 3) dei pazienti trattati con adagrasib. L'aumento di ALT è comparso nel 28,3% dei pazienti e l'aumento di AST nel 29,0% dei pazienti. Aumenti di ALT e AST di grado $\geq$ 3 sono comparsi ciascuno nel 6,6% e 4,6% dei pazienti, rispettivamente. Sono state riportate lesioni epatiche in $< 1\%$ dei pazienti. Il tempo mediano alla prima comparsa di reazioni avverse è stato di 22 giorni per l'aumento dell'ALT e dell'AST, di 63 giorni per l'aumento della bilirubina ematica e di 22 giorni per l'aumento della fosfatasi alcalina ematica, con una durata mediana rispettivamente di 22, 13 e 35 giorni.

L'aumento dell'ALT ha comportato la sospensione e/o la riduzione della dose nel 10,2% dei pazienti, mentre l'aumento dell'AST ha comportato la sospensione e/o la riduzione della dose nel 7,3% dei pazienti. Le interruzioni dovute ad aumenti di AST o ALT sono state dello 0,1% e 0,5%, rispettivamente.

Prolungamento del QT

Un aumento di qualsiasi grado dell'intervallo QTcF dal basale è comparso nel 43,9% dei pazienti. Un aumento dell'intervallo QTcF al grado 3 dal basale è comparso nel 5,2% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima comparsa del prolungamento dell'intervallo QT segnalato come evento avverso severo (CTCAE di grado 3 e superiore) è stato di 13 giorni, con una durata mediana di 7 giorni.

Il prolungamento dell'intervallo QT ha comportato la sospensione e/o la riduzione della dose nel 3,4% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Non si sono osservati prolungamenti dell'intervallo QT che abbiano portato all'interruzione del trattamento.

Anemia

Anemia di qualsiasi grado è stata riportata nel 32,4% dei pazienti, il 7,2% dei pazienti con eventi di grado $\geq$ 3. Il tempo mediano alla prima comparsa dalla prima dose è stato di 27 giorni, con una durata mediana di 28 giorni. L'anemia ha portato alla riduzione o alla sospensione della dose nel 3,5% dei pazienti. Non è stata riportata alcuna interruzione del trattamento a causa di anemia.

Aumento della creatinina ematica

L'aumento della creatinina ematica di qualsiasi grado è stato riportato nel 31,7% dei pazienti, con $< 1\%$ dei pazienti con eventi di grado $\geq$ 3. Il tempo mediano alla prima comparsa dalla prima dose è stato di 22 giorni, con una durata mediana di 19 giorni. Nella maggior parte dei casi, si trattava di risultati di laboratorio che hanno richiesto un intervento, e non è noto se questi aumenti riflettano una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare. La creatinina ematica potrebbe anche essere stato il risultato di perdite di liquidi gastrointestinali, che possono anche essere associate a disidratazione e/o iponatriemia.

L'aumento della creatinina ematica ha portato alla riduzione o alla sospensione della dose nel 6,9% dei pazienti. L'aumento della creatinina ematica ha portato all'interruzione del trattamento nello 0,1% dei pazienti.

Iponatriemia

Un'iponatriemia è stata riportata nel 17,1% (tutti i gradi) e nel 4,0% (grado ≥ 3) dei pazienti trattati con adagrasib. L'iponatriemia ha portato alla riduzione o alla sospensione della dose nell'1,9% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima comparsa dalla prima dose è stato di 22 giorni, con una durata mediana di 15 giorni. Non si è osservata iponatriemia che abbia portato all'interruzione del trattamento.

Conta linfocitaria diminuita

Conta linfocitaria diminuita (rappresentata come incidenza dei risultati di laboratorio, non degli eventi avversi segnalati) di un qualsiasi grado di peggioramento rispetto al basale è stata segnalata nel 62,4% dei pazienti; il 21,1% dei pazienti ha presentato un peggioramento rispetto al basale con eventi di grado ≥ 3 . Conta linfocitaria diminuita ha portato alla riduzione o alla sospensione della dose nello 0,4% dei pazienti. Non è stata riportata alcuna interruzione del trattamento a causa della conta linfocitaria diminuita.

Popolazioni speciali

Anziani

Adagrasib è stato studiato in 396 pazienti di età ≥ 65 anni. Rispetto ai pazienti di età < 65 anni, non si è osservata alcuna differenza clinicamente rilevante nel profilo di sicurezza, ad eccezione di stanchezza (46,0% vs 41,4%), appetito ridotto (37,4% vs 28,7%), creatinina ematica aumentata (36,1% vs 27,5%), edema periferico (27,8% vs 18,6%) e capogiro (18,2% vs 13,2%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere interrotto e devono essere avviate le misure di supporto generali appropriate. Non sono disponibili antidoti né trattamenti specifici per il sovradosaggio di adagrasib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX77

Meccanismo d'azione

Adagrasib è un inibitore selettivo e irreversibile del KRAS (omologo dell'oncogene virale del sarcoma del ratto di Kirsten) G12C, che si lega in modo covalente alla cisteina mutante nel KRAS G12C e blocca la proteina KRAS mutante nella sua conformazione inattiva, legata a GDP, impedendo la segnalazione a valle dipendente da KRAS. Adagrasib inibisce la crescita delle cellule tumorali e la vitalità in quelle portatrici di mutazioni KRAS G12C e determina una regressione in modelli tumorali non clinici KRAS G12C-positivi con minima attività off-target.

Elettrofisiologia cardiaca

Sulla base del rapporto concentrazione/QTcF, la variazione media (IC 90%) del QTcF rispetto al basale (Δ QTcF) è stata di 17,93 ms (15,13 - 20,73 ms) alla concentrazione massima all'equilibrio ($C_{\max,ss}$) della media geometrica della popolazione nei pazienti, dopo somministrazione di adagrasib 600 mg due volte al giorno.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di adagrasib è stata valutata in KRYSTAL-1 (studio 849-001), uno studio di coorte di espansione multipla, multicentrico, a singolo braccio, in aperto. I pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione *KRAS* G12C, precedentemente trattati con un regime a base di platino e un inibitore del checkpoint immunitario, sono stati arruolati nella coorte di efficacia pivotale, la coorte A. L'identificazione di una mutazione *KRAS* G12C è stata determinata in maniera prospettica nel tessuto tumorale dai laboratori locali, utilizzando il sequenziamento di nuova generazione (NGS), la reazione a catena della polimerasi (PCR) o il sequenziamento Sanger. I pazienti con metastasi cerebrali attive, meningite carcinomatosa, storia di recente emottisi o emorragia significativa o precedente trattamento con un inibitore di *KRAS* G12C sono stati esclusi dalla coorte pivotale. I pazienti hanno ricevuto adagrasib 600 mg per via orale due volte al giorno in monoterapia, fino a tossicità inaccettabile o progressione della malattia.

L'endpoint primario di efficacia per la coorte A era il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) in conformità a RECIST v1.1, mentre la durata della risposta (*duration of response*, DOR) era un endpoint secondario. Entrambi gli endpoint sono stati valutati mediante revisione centrale indipendente in cieco.

Sono stati arruolati complessivamente 116 pazienti, trattati con adagrasib per una mediana di 5,7 mesi e una media di 7,0 mesi.

L'età mediana era di 64,0 anni (range: 25-89 anni); il 56,0% era di sesso femminile; l'83,6% era di etnia bianca; il 7,8% di etnia nera; il 4,3% di etnia asiatica e il 4,3% di altra etnia. Lo stato di performance dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0 (15,5%) o 1 (83,6%). La struttura istologica del tumore era quella di un adenocarcinoma per il 97,4% dei pazienti e l'88,8% dei pazienti presentava una malattia metastatica. I pazienti avevano ricevuto in mediana 2 terapie sistemiche precedenti (range: 1-7); il 43,1% aveva ricevuto 1 linea, il 34,5% 2 linee, il 10,3% 3 linee e il 12,1% 4 o più linee; il 98,3% aveva ricevuto sia una precedente terapia con platino che una precedente terapia anti-PD-1/PD-L1. Le sedi della malattia comprendevano polmoni 86,2%, linfonodi 58,6%, ossa 43,1%, cervello 29,3%, fegato 20,7%, surreni 19,8% e altro 30,2%.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia per i pazienti con NSCLC avanzato *KRAS* G12C-mutante, precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino e un inibitore del checkpoint immunitario in KRYSTAL-1

Endpoint	Adagrasib (n = 116)
Tasso di risposta obiettiva (IC 95%)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Tasso di risposta completa, %	0,9
Tasso di risposta parziale, %	40,5
Durata della risposta^{a,b}	
Numero dei pazienti con risposta obiettiva	48
Mediana in mesi (IC 95%)	8,5 (6,2; 13,8)
Percentuale di risposte $\geq$ 6 mesi, % ^c	58,3

IC = intervallo di confidenza

^a Valutazione mediante revisione centrale indipendente in cieco (*blinded independent central review*, BICR)

^b In base ai dati fino al 15 ottobre 2021

^c Percentuale osservata di pazienti con durata della risposta superiore al tempo di riferimento

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con adagrasib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di tutti i tumori maligni solidi ed ematologici (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di adagrasib è stata caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con mutazione *KRAS* G12C. L'AUC e la C_{max} di adagrasib aumentano proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dosaggio compreso tra 400 mg e 600 mg. Con un regime di dosaggio di 600 mg due volte al giorno nei pazienti, l'equilibrio di adagrasib è stato raggiunto entro 8 giorni di somministrazione e adagrasib si è accumulato di circa 6 volte rispetto a una singola dose.

Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di adagrasib non è nota. Il T_{max} mediano di adagrasib è di circa 6 ore.

Effetto del cibo

Non si sono osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di adagrasib, dopo somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi e di calorie.

Distribuzione

La media geometrica (CV%) del volume apparente di distribuzione di adagrasib (V_z/F) nei soggetti sani è di 942 L (57%). Il legame con le proteine plasmatiche umane di adagrasib è approssimativamente del 99%.

Eliminazione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita di eliminazione terminale stimata ($t_{1/2}$) e la clearance orale apparente (CL/F) all'equilibrio nei pazienti sono rispettivamente di circa 29 ore e 25,8 L/h.

Metabolismo

Adagrasib viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e inibisce il proprio metabolismo da parte del CYP3A4.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di adagrasib radiomarcato, circa il 75% della dose è stata recuperata nelle feci e il 4,5% nelle urine.

Popolazioni speciali

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, non si sono osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di adagrasib in base all'età (19-89 anni), al sesso, all'etnia (bianca,

nera e asiatica), al peso corporeo (da 36- a 139 kg), all'ECOG PS (0, 1) o al carico tumorale. Non si prevedono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di adagrasib in pazienti con compromissione renale da lieve a severa (CLcr da 15 a < 90 mL/min, stimata mediante equazione di Cockcroft-Gault) o in pazienti con compromissione epatica da lieve a severa (classi Child-Pugh da A a C).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità da dose ripetuta

Negli studi di sicurezza non clinici a dosi ripetute con adagrasib, si sono verificati decessi precoci nei ratti a dosi ≥ 300 mg/kg/giorno (dose umana equivalente a 2 900 mg/giorno). Negli animali sopravvissuti, il dato principale nei ratti e nei cani è stata la fosfolipidosi reversibile in più organi. Nel ratto, i tessuti bersaglio comprendevano polmone, trachea, cuore, muscolo scheletrico, midollo osseo, milza, pancreas e organi sessuali femminili. Nel cane, i tessuti bersaglio comprendevano midollo osseo, polmone, cuore e milza. L'entità della vacuolizzazione e la presenza di macrofagi schiumosi erano più evidenti nel ratto rispetto al cane e questi effetti sono comparsi a esposizioni sistemiche (in base all'AUC) inferiori a quelle delle persone cui è stato somministrato adagrasib a 600 mg due volte al giorno in entrambe le specie. Il livello di assenza di effetti avversi osservati nello studio di 13 settimane nel ratto e nel cane è stato rispettivamente di 150 mg/kg/giorno (dose umana equivalente a 1 450 mg/giorno) e di 15 mg/kg (dose umana equivalente a 600 mg/giorno).

Genotossicità / Cancerogenicità

Adagrasib non si è dimostrato mutageno né genotossico in una batteria di dosaggi *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con adagrasib.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi dedicati sulla fertilità con adagrasib negli animali. Negli studi di tossicologia generale condotti sul ratto e sul cane, è stata messa in evidenza una vacuolizzazione degli organi sessuali femminili, suggestiva di fosfolipidosi, che è regredita dopo cessazione della somministrazione e non è stata considerata avversa.

La somministrazione di adagrasib in ratte gravide a dosi fino a 270 mg/kg/giorno (dose umana equivalente a 2 600 mg/giorno) durante l'organogenesi ha provocato tossicità materna, mentre a 90 mg/kg/giorno (dose umana equivalente a 870 mg/giorno) non sono comparsi effetti avversi sullo sviluppo materno o fetale. Nel coniglio, a dosi di 30 mg/kg/giorno (dose umana equivalente a 580 mg/giorno) non sono comparsi effetti avversi su madri e feti. Dosi più elevate nel coniglio hanno provocato tossicità materna e letalità embrionofetale. Sia negli studi sul ratto che in quelli sul coniglio, le esposizioni associate a livelli di dose privi di effetti avversi erano inferiori (meno di 1 volta) rispetto a quelle ottenute nell'uomo alla dose clinica di 600 mg due volte al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)

Mannitolo (E 421)

Crospovidone

Silice colloidale anidra (E 551)

Magnesio stearato (vegetale)

Film di rivestimento

Ipromellosa

Titanio biossido (E 171)
Polidestrosio (E 1200)
Talco (E 553b)
Maltodestrina
Trigliceridi a catena media (vegetali)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene un flacone in HDPE bianco opaco con una chiusura in polipropilene bianco a prova di bambino e un sigillo a induzione termica in foglio di alluminio. Ogni flacone in HDPE contiene due contenitori da 1 g di gel di silice essiccante.

Confezioni: flaconi da 120 e 180 compresse rivestite con film.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 gennaio 2024
Data del rinnovo: 17 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Allo scopo di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di adagrasib nel trattamento di pazienti con NSCLC con mutazione <i>KRAS</i> G12C, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale comprendente l'analisi finale dell'OS dello studio clinico di fase 3 KRYSTAL-12, che confronta adagrasib rispetto a docetaxel nel trattamento di pazienti già precedentemente trattati, con NSCLC con mutazione <i>KRAS</i> G12C. Il rapporto dello studio clinico sarà presentato entro:	Q2/2027

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ED ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KRAZATI 200 mg compresse rivestite con film
adagrasib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di adagrasib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1744/001 120 compresse rivestite con film
EU/1/23/1744/002 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

KRAZATI 200 mg [solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [solo confezionamento secondario]

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN [solo confezionamento secondario]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

KRAZATI 200 mg compresse rivestite con film adagrasib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è KRAZATI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere KRAZATI
3. Come prendere KRAZATI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KRAZATI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è KRAZATI e a cosa serve

KRAZATI contiene il principio attivo adagrasib e appartiene a un gruppo di medicinali noti come agenti antineoplastici, medicinali antitumorali.

KRAZATI è utilizzato per il trattamento degli adulti affetti da un tipo di cancro ai polmoni, denominato carcinoma polmone non a piccole cellule (NSCLC), quando il tumore è avanzato o si è diffuso ad altre parti del corpo.

KRAZATI viene utilizzato quando i trattamenti precedenti non sono stati efficaci nell'arrestare la crescita del cancro e quando le cellule tumorali presentano mutazioni (cambiamenti) che consentono loro di produrre una forma anomala di una proteina denominata KRAS G12C. Il medico effettuerà un test preliminare per verificare la presenza di questa mutazione nelle cellule tumorali e accertarsi che KRAZATI sia adatto a lei.

Come agisce KRAZATI?

La proteina KRAS G12C anomala provoca la crescita incontrollata delle cellule tumorali. Il principio attivo di KRAZATI, adagrasib, si lega a questa proteina anomala e ne impedisce l'azione, potendo così rallentare o arrestare la crescita del cancro.

Per eventuali domande sull'azione di questo medicinale o sul motivo per cui le è stato prescritto, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere KRAZATI

Non prenda KRAZATI

- se è allergico ad adagrasib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, perché possono causare effetti indesiderati gravi e/o pericolosi per la vita:
 - alfuzosina (usata nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna)
 - amiodarone (usato nel trattamento di problemi cardiaci)
 - cisapride (usato per il trattamento dei sintomi di pirosi notturna e di altri disturbi gastrointestinali)
 - pimozide, quetiapina (medicinali antipsicotici)
 - chinidina (usata nel trattamento di problemi cardiaci)
 - ergotamina, diidroergotamina (usati nel trattamento delle emicranie)
 - lovastatina, simvastatina (usate per abbassare i livelli di colesterolo)
 - sildenafil (per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare)
 - triazolam (usato per il trattamento dell'insonnia)
 - sirolimus, tacrolimus (usati per la prevenzione del rigetto di organi trapiantati)
 - ticagrelor (usato per la prevenzione degli attacchi cardiaci e dell'ictus)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere KRAZATI.

KRAZATI può danneggiare il fegato. Il medico può effettuare alcuni esami prima che lei inizi l'assunzione di KRAZATI, una volta al mese per i primi 3 mesi di trattamento e quando ritenuto necessario. In base ai risultati di questi esami, la dose di KRAZATI può essere ridotta, sospesa o interrotta.

Si rivolga al medico **prima** di prendere KRAZATI se:

- ha problemi cardiaci o circolatori,
- compare o è comparsa un'attività elettrica anomala del cuore che ne influenza il ritmo o
- assume medicinali per il cuore che comportano il rischio di problemi del ritmo cardiaco, vedere **"Altri medicinali e KRAZATI"**

Il medico deciderà se questo medicinale è adatto a lei e potrà monitorare il suo cuore con un elettrocardiogramma (ECG; un esame che misura l'attività elettrica del cuore) e regolare di conseguenza la dose di KRAZATI.

Si rivolga al medico **durante** il trattamento se:

- compaiono problemi come diarrea, nausea e vomito. Il medico può decidere di ridurre o sospendere la dose o di interrompere il trattamento con KRAZATI.
- si sente stordito o compaiono problemi cardiaci come battito cardiaco accelerato o irregolare.

In associazione a KRAZATI sono state segnalate reazioni cutanee gravi e potenzialmente fatali (come sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici).

Interrompa l'uso di KRAZATI e si rivolga immediatamente al medico se osserva uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee (che possono includere chiazze rossastre non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari sul tronco, spesso con vescicole centrali, esfoliazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi, eruzione cutanea estesa e linfonodi ingrossati. Queste eruzioni cutanee gravi possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali).

Bambini e adolescenti

KRAZATI non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Il trattamento con KRAZATI non è raccomandato nelle persone di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e KRAZATI

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo comprende gli integratori a base di erbe e i medicinali ottenuti senza prescrizione medica. Questo perché KRAZATI può influenzare l'azione di alcuni altri medicinali e alcuni altri medicinali possono influenzare l'azione di KRAZATI.

Vedere “**Non prenda KRAZATI**” se sta assumendo medicinali che potrebbero interagire con KRAZATI.

Alcuni medicinali e integratori vegetali possono ridurre l'efficacia di KRAZATI, diminuendo la quantità di KRAZATI nel sangue. Questi medicinali comprendono:

- rifampicina (usata nel trattamento della tubercolosi e di altre infezioni)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (usati nel trattamento dell'epilessia)
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*; disponibile sia come medicinale che come integratore a base di erbe e utilizzato nel trattamento della depressione)

Alcuni medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di KRAZATI, aumentando i livelli di KRAZATI nel sangue. Questi medicinali comprendono:

- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo o voriconazolo (usati nel trattamento delle infezioni da funghi)
- claritromicina, telitromicina o troleandomicina (usate nel trattamento delle infezioni batteriche)
- ritonavir (usato con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV)

KRAZATI può aumentare gli effetti indesiderati di alcuni medicinali, aumentando la quantità di questi medicinali nel sangue. Esempi di questi medicinali comprendono:

- warfarin (usato nel trattamento dei coaguli di sangue). Il medico potrebbe aver bisogno di monitorare il tempo che il sangue impiega a coagulare (tempo di protrombina o test INR).

Alcuni medicinali possono causare un'alterazione della conduzione elettrica del cuore, specialmente se assunti con KRAZATI. Gli esempi comprendono:

- alcuni medicinali per i disturbi del ritmo cardiaco (es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, dronedarone, flecainide, idrochinidina, ibutilide, nifekalant, procainamide, chinidina, sotalolo)
- alcuni medicinali per il trattamento di infezioni batteriche o da funghi (es. azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, roxitromicina, fluconazolo) o della malaria (es. cloroquina, alofantrina, idrossicloroquina)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento di disturbi gastrointestinali (es. clorpromazina, domperidone, droperidolo e ondansetron per la nausea; loperamide per la diarrea)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento della schizofrenia e dei disturbi dell'umore (es. clorprotixene, citalopram, escitalopram, aloperidolo, sulpiride)
- altri (es. anagrelide e cilostazolo per prevenire i coaguli di sangue; bepridil per l'ipertensione arteriosa; donepezil per il morbo di Alzheimer; metadone per il dolore e la dipendenza da oppioidi; pimozide per i tic associati al disturbo di Tourette; terfenadina per la rinite allergica; terodilina per l'incontinenza urinaria)

Si rivolga al medico se sta prendendo questi o altri medicinali.

KRAZATI con cibo e bevande

Il consumo di grandi quantità di alcune marche di succo di pompelmo all'inizio dell'assunzione di KRAZATI può aumentare la possibilità di effetti indesiderati, aumentando i livelli di KRAZATI nel sangue.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non prenda KRAZATI se è in gravidanza o se sospetta di esserlo, a meno che non le venga consigliato dal medico. Non sono noti gli effetti di KRAZATI nelle donne in gravidanza.

Contracezione

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace, per evitare una gravidanza durante il trattamento con KRAZATI e per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose. Si rivolga al medico per la contraccezione più adatta a lei.

Allattamento

Non allatti al seno il suo bambino durante il trattamento con KRAZATI. Non è noto se il medicinale passi al bambino attraverso il latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

KRAZATI altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se compaiono stordimento, sensazione di capogiro o stanchezza, non guidi, non usi macchinari e non partecipi ad attività che mettano a rischio lei stesso o altri.

3. Come prendere KRAZATI

Questo medicinale le viene prescritto da un medico esperto nell'uso dei medicinali antitumorali. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quantità da assumere

La dose raccomandata è di **tre compresse da 200 mg (600 mg in totale) due volte al giorno**.

Non modifichi la dose se non lo dice il medico o il farmacista.

Il medico può diminuire la dose o sospendere il medicinale, a seconda della sua tolleranza.

Come prendere

Assuma il medicinale ogni giorno alla stessa ora.

È possibile assumere il medicinale con o senza cibo.

Ingerisca le compresse intere con un po' d'acqua.

Se non può deglutire le compresse intere:

- Metta la dose di KRAZATI in mezzo bicchiere (non meno di 120 mL) di acqua potabile liscia a temperatura ambiente, senza frantumare le compresse. Non utilizzi altri liquidi, tra cui le bevande acidule (es. succhi di frutta).
- Mescoli delicatamente fino a quando la miscela appare bianca con piccoli pezzi di compressa. Non mastichi i pezzettini di compressa.

- Beva immediatamente questa miscela.
- Sciacqui il bicchiere con un altro mezzo bicchiere d'acqua e beva immediatamente, per accertarsi di aver assunto l'intera dose di KRAZATI.

Se prende più KRAZATI di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere se assume più compresse di quelle raccomandate.

Se compare vomito dopo aver assunto KRAZATI

Se compare vomito dopo aver assunto la dose, non prenda un'altra dose. Prenda la dose successiva all'ora stabilita.

Se dimentica di prendere KRAZATI

Se dimentica una dose, la prenda il prima possibile. Se ha dimenticato la dose da più di 4 ore, salti la dose e assuma la dose abituale all'ora stabilita successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con KRAZATI

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale. Si rivolga prima al medico. È importante prendere il medicinale ogni giorno, per tutto il tempo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I possibili effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10) e gravi di KRAZATI sono:

- Prolungamento del QT, un'anomalia della conduzione cardiaca che può portare a un ritmo cardiaco pericoloso per la vita

Avvisi immediatamente il medico se compaiono:

- dolore al torace
- respiro affannoso
- battito cardiaco accelerato o palpitazioni.

Il medico può monitorare il cuore con un ECG (elettrocardiogramma) e può decidere di ridurre la dose di KRAZATI o di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 2).

- L'aumento dei livelli di alcuni enzimi epatici (ALT, AST) e della bilirubina (una sostanza nel fegato che può causare l'ingiallimento della pelle e degli occhi) sono segni di problemi del fegato. Il medico deve effettuare esami del sangue per verificare il funzionamento del fegato e può decidere di ridurre o sospendere la dose o di interrompere il trattamento con KRAZATI (vedere paragrafo 2).

Altri possibili effetti indesiderati di KRAZATI possono comprendere:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- bassi livelli di globuli rossi (anemia), che possono causare stanchezza e pallore
- bassi livelli di sodio nel sangue, che possono causare mal di testa, stanchezza, convulsioni e coma
- perdita di appetito
- sensazione di vertigini, sensazione di capogiro
- un segno di peggioramento di problemi renali (aumento della creatinina)
- nausea
- diarrea
- vomito
- risultati anomali degli esami del sangue che indicano livelli elevati di lipasi e/o amilasi nel sangue
- stanchezza, debolezza
- gonfiore, soprattutto alle caviglie e ai piedi, dovuto alla ritenzione di liquidi

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione dei polmoni, che può causare respiro affannoso e tosse (polmonite)
- bassi livelli di linfociti (un tipo di globuli bianchi; linfocitopenia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare KRAZATI

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene KRAZATI

- Il principio attivo è adagrasib. Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di adagrasib.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina (E 460), mannitolo (E 421), crospovidone, silice colloidale anidra (E 551), magnesio stearato (vegetale).
 - Film di rivestimento
Ipromellosa, titanio biossido (E 171), polidestrosio (E 1200), talco (E 553b), maltodestrina, trigliceridi a catena media (vegetali).

Descrizione dell'aspetto di KRAZATI e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film KRAZATI sono di colore bianco o biancastro, di forma ovale, con una "M" stilizzata su un lato e la scritta "200" sull'altro lato.

Il medicinale è contenuto in flaconi di plastica bianca opaca con coperchio bianco a prova di bambino e sigillo a induzione termica. Ogni flacone contiene due bustine di gel di silice essiccante che devono essere conservate nel flacone, per proteggere le compresse dall'umidità. Non devono essere ingerite.

Le confezioni sono flaconi da 120 o 180 compresse rivestite con film.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato mese AAAA.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.