

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KRAZATI 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg adagrasib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tablet, ongeveer 8 x 16 mm, gemarkeerd met een gestileerde 'M' aan één kant en '200' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KRAZATI als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met *KRAS* G12C-mutatie en een progressie van de ziekte na ten minste één eerdere systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met KRAZATI dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

De aanwezigheid van een *KRAS* G12C-mutatie moet voorafgaande aan de start van de behandeling met KRAZATI worden bevestigd met behulp van een gevalideerde test.

Wijze van toediening

De aanbevolen dosis KRAZATI is 600 mg (drie tabletten van 200 mg) tweemaal daags.

Duur van de behandeling

Een behandeling met KRAZATI wordt aanbevolen tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit.

Uitgestelde of vergeten doses

Indien minder dan 4 uur zijn verstreken sinds de geplande tijd voor de dosis, moet patiënten worden geadviseerd de dosis zoals gewoonlijk in te nemen. Indien een dosis langer dan 4 uur wordt vergeten, moet de dosis worden overgeslagen en moet de dosering bij de volgende geplande dosis worden hervat. Indien na het innemen van een dosis braken optreedt, moet patiënten worden geadviseerd geen extra dosis in te nemen. De volgende dosis moet zoals voorgeschreven worden ingenomen.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

De aanbevolen dosisverlagingsniveaus voor de behandeling van bijwerkingen staan in tabel 1 beschreven.

Tabel 1: Aanbevolen dosisverlagingsniveaus in het geval van bijwerkingen

Dosisverlagingsniveau	Verlaagde dosering
Eerste dosisverlaging	Twee tabletten van 200 mg (400 mg) tweemaal daags
Tweede dosisverlaging	Drie tabletten van 200 mg (600 mg) eenmaal daags

De aanbevolen dosisaanpassingen in het geval van bijwerkingen staan in tabel 2 vermeld. Bij ernstige (bijv. graad 3) of onverdraaglijke bijwerkingen moet het innemen van KRAZATI worden onderbroken tot er voldoende verbetering wordt waargenomen. Daarna kan de dosering worden hervat.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen in het geval van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst ^a	Aanpassing van behandeling
Misselijkheid of braken ondanks passende ondersteunende zorg (waaronder therapie met een anti-emeticum)	Graad 3 of 4	Staken van KRAZATI tot herstel naar \leq graad 1 of terugkeer naar beginsituatie Hervatten van KRAZATI op het eerstvolgend lagere dosisniveau
Diarree ondanks passende ondersteunende zorg (waaronder therapie met een diarreeremmer)	Graad 3 of 4	Staken van KRAZATI tot herstel naar \leq graad 1 of terugkeer naar beginsituatie Hervatten van KRAZATI op het eerstvolgend lagere dosisniveau
Hepatotoxiciteit	Graad 2 ASAT of ALAT (3 tot 5 keer ULN)	Verlagen van KRAZATI naar het eerstvolgend lagere niveau
	Graad 3 of 4 ASAT of ALAT (> 5 keer ULN)	Staken van KRAZATI tot herstel naar \leq graad 1 of terugkeer naar beginsituatie Hervatten van KRAZATI op het eerstvolgend lagere dosisniveau
	ASAT of ALAT > 3 \times ULN met totaalbilirubine > 2 \times ULN bij gebrek aan alternatieve oorzaken	Permanent stopzetten van KRAZATI
QTc-verlenging	Graad 3 (QTc \geq 501 ms of > 60 ms verandering t.o.v. beginsituatie)	Staken van KRAZATI tot herstel naar \leq graad 1 of terugkeer naar beginsituatie Hervatten van KRAZATI op het eerstvolgend lagere dosisniveau
	Graad 4 (ventriculaire aritmie)	Permanent stopzetten van KRAZATI
Overige bijwerkingen	Graad 3 of 4	Staken van KRAZATI tot herstel naar \leq graad 1 of terugkeer naar beginsituatie Hervatten van KRAZATI op het eerstvolgend lagere dosisniveau

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van normaal

^a Classificatie vastgelegd door *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 5.0

Speciale populaties

Oudere populatie

Er werd geen klinisch relevant verschil waargenomen tussen patiënten die ouder zijn of jonger zijn dan 65 jaar. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten van 75 jaar of ouder. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie Speciale populaties in rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornis

Er worden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van adagrasib verwacht bij patiënten met een lichte tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klassen A tot C). Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van adagrasib bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

KRAZATI is voor oraal gebruik. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen en moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Toediening met voedsel kan de verdraagbaarheid verbeteren.

Toediening aan patiënten die moeite hebben met het slikken van vaste stoffen

Patiënten kunnen tabletten dispergeren in 120 ml niet-koolzuurhoudend water op kamertemperatuur zonder ze te verpulverd. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt. Patiënten moeten roeren tot de tabletten zijn gedispergeerd en het mengsel onmiddellijk opdrinken. Het mengsel kan er wit uitzien, met kleine stukjes van de tabletten waar niet op mag worden gekauwd. Patiënten moeten vervolgens het glas naspoelen met nog eens 120 ml water en dat mengsel ook onmiddellijk opdrinken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen van het maag-darmstelsel

Bij het gebruik van adagrasib kunnen zich bijwerkingen van het maag-darmstelsel, waaronder diarree, misselijkheid en braken, voordoen (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten, zoals aangegeven, worden gemonitord en behandeld met behulp van ondersteunende zorg, waaronder diarreeremmers, anti-emetica of vochttoediening. Op basis van de ernst van de bijwerking moet de dosis KRAZATI worden verlaagd, tijdelijk worden gestaakt tot terugkeer naar \leq graad 1 of terugkeer naar de beginsituatie en vervolgens met een verlaagde dosis worden hervat (zie rubriek 4.2).

Hepatotoxiciteit

Verhoogde transaminasen hebben zich voorgedaan bij patiënten die met adagrasib werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Er moeten laboratoriumtesten van de lever, waaronder ASAT, ALAT, alkalische fosfatase en bilirubine in het bloed worden gemonitord voorafgaand aan de start van de behandeling en maandelijks gedurende 3 maanden na het starten van de behandeling met KRAZATI en zoals klinisch geïndiceerd, waarbij patiënten die verhogingen in transaminase en/of alkalische fosfatase ontwikkelen vaker moeten worden getest. Op basis van de ernst van de bijwerking moet de dosis adagrasib worden verlaagd, tijdelijk worden gestaakt tot terugkeer naar \leq graad 1 of terugkeer naar de beginsituatie en vervolgens met een verlaagde dosis worden hervat of permanent stopgezet. Specifiek advies met betrekking tot het dosisbeheer van KRAZATI bij patiënten met verhoogde transaminasen wordt gegeven in rubriek 4.2.

QT-verlenging

Een verlenging van het QTc-interval kan zich voordoen bij patiënten die met adagrasib worden behandeld (zie rubriek 4.8). Aangeraden wordt om voorafgaande aan de start van de behandeling een electrocardiogram (ECG) van de beginsituatie te maken bij alle patiënten en dit tijdens de behandeling te herhalen.

Indien mogelijk moet het gebruik van KRAZATI worden vermeden bij patiënten met het congenitale lange QT-syndroom, bij patiënten met gelijktijdige QTc-verlenging en bij patiënten die in het verleden de hartritmestormis *torsade de pointes* hebben doorgemaakt. Periodieke monitoring middels electrocardiogrammen en elektrolyten moet worden overwogen bij patiënten met congestief hartfalen, afwijkingen in de elektrolytenbalans of zij die geneesmiddelen nemen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen. Op basis van de ernst van de bijwerking en na correctie van mogelijke verstoringen in de elektrolytenbalans kan de behandeling met KRAZATI worden voortgezet met een lagere dosis of tijdelijk worden gestaakt, gevolgd door hervatting met een verlaagde dosis na een terugkeer naar \leq graad 1 of terugkeer naar de beginsituatie. Bij patiënten die verlenging van het QTc-interval met tekenen of symptomen van levensbedreigende aritmie ontwikkelen, moet KRAZATI permanent worden gestaakt (zie rubriek 4.2, 4.5 en 4.8). Het gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

CYP3A-substraten

Adagrasib is een sterke CYP3A4-remmer. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die voor klaring erg afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen in verband worden gebracht, is gecontra-indiceerd (bijv. alfuzosine, amiodaron, cisapride, pimozide, kinidine, ergotamine, dihydro-ergotamine, quetiapine, lovastatine, simvastatine, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, ticagrelor en tacrolimus).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In-vitro-onderzoeken lieten zien dat adagrasib voornamelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd en een reversibele remmer van CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4 is, evenals een tijdsafhankelijke remmer van CYP3A4. *In vitro* is adagrasib een substraat van BCRP en remt P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 en OCT1.

Effecten van andere geneesmiddelen op adagrasib

Sterke CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van meerdere doses rifampicine 600 mg eenmaal daags (sterke CYP3A4-inductor) met één enkele dosis van 600 mg adagrasib verlaagde bij gezonde proefpersonen de C_{max} van adagrasib met 88% en de AUC met 95%. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-inductoren moet worden vermeden.

Sterke CYP3A-remmers

Na gelijktijdig gebruik van één enkele dosis van 200 mg (0,33 keer de goedgekeurde aanbevolen dosis) met itraconazol (een sterke CYP3A-remmer) nam de C_{max} van adagrasib met het 2,4-voudige en de AUC met het 4-voudige toe. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers moet worden vermeden.

Effecten van adagrasib op andere geneesmiddelen

Substraten van cytochroom P450 (CYP)-enzymen

CYP3A4-substraten: Gelijktijdige toediening van oraal midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat) met meerdere doses adagrasib (400 mg tweemaal daags) verhoogde bij gezonde proefpersonen de AUC van midazolam met ongeveer het 21-voudige. Toediening van meerdere doses adagrasib van 600 mg tweemaal daags aan patiënten zal naar verwachting de AUC van oraal midazolam met het 31-voudige verhogen. Vermijd gelijktijdig gebruik van adagrasib met gevoelige CYP3A-substraten, tenzij anders aanbevolen in de SPC voor deze substraten.

CYP2C9-substraten: *In vitro* remt adagrasib CYP2C9. Vermijd gelijktijdig gebruik van adagrasib met gevoelige CYP2C9-substraten, waar minimale wijzigingen in de concentratie kunnen resulteren in ernstige bijwerkingen, tenzij anders aanbevolen in de SPC voor deze substraten.

CYP2D6-substraten: Gelijktijdige toediening van dextromethorfan (een gevoelig CYP2D6-substraat) met meerdere doses adagrasib (400 mg tweemaal daags) verhoogde bij gezonde proefpersonen de AUC van dextromethorfan met ongeveer het 1,8-voudige. Toediening van 600 mg adagrasib tweemaal daags aan patiënten zal naar verwachting de AUC van dextromethorfan met het 2,4-voudige verhogen. Vermijd gelijktijdig gebruik van adagrasib met gevoelige CYP2D6-substraten, waar minimale wijzigingen in de concentratie kunnen resulteren in ernstige bijwerkingen, tenzij anders aanbevolen in de SPC voor deze substraten.

Transportsystemen

P-glycoproteïne (P-gp)-substraten

Toediening van één enkele dosis adagrasib van 600 mg verhoogde bij gezonde proefpersonen de C_{max} en AUC van digoxine (een P-gp-substraat) met respectievelijk het 1,1-voudige en het 1,4-voudige. Vermijd gelijktijdig gebruik van adagrasib met P-gp-substraten waar minimale wijzigingen in de concentratie kunnen resulteren in ernstige bijwerkingen, tenzij anders aanbevolen in de SPC voor deze substraten.

Substraten voor BCRP (het transporteiwit Breast Cancer Resistance Protein) of organische anion-transporterende polypeptiden 1B1 (OATP1B1)

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van rosuvastatine (een BCRP-/OATP1B1-substraat) bij gelijktijdige toediening met adagrasib.

Geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen

Het effect van gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen met adagrasib is onbekend. Het gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, moet worden vermeden. Als gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen niet kan worden vermeden, moet dit middels periodieke ECG's worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Het gebruik van adagrasib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis adagrasib.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van adagrasib bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Adagrasib wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van adagrasib of de metabolieten ervan in de moedermelk, over de effecten van adagrasib op met moedermelk gevoede kinderen of op de melkproductie. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Adagrasib mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van adagrasib op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Adagrasib heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid (waaronder vertigo en vermoeidheid) kan zich voordoen na de toediening van adagrasib (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zich duizeligheid kan voordoen en dat zij, indien ze hierdoor worden getroffen, niet mogen autorijden, geen machines mogen bedienen en niet mogen deelnemen aan andere activiteiten waarbij ze zichzelf of anderen in gevaar kunnen brengen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn diarree (71,5%), misselijkheid (68,1%), braken (57,7%), vermoeidheid (57,3%), anemie (33,5%), verhoogde creatinine in het bloed (31,5%), verminderde eetlust (30,0%), perifeer oedeem (30,0%), ASAT verhoogd (28,5%), ALAT verhoogd (27,7%), duizeligheid (21,5%), hyponatriëmie (21,2%) en verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (20,0%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen (NCI CTCAE graad ≥ 3) zijn anemie (11,2%), vermoeidheid (8,8%), hyponatriëmie (6,2%), verhoogde lipase (5,8%), verlaagde lymfocytenwaarde (5,0%), QT-verlenging op electrocardiogram (5,0%), ALAT verhoogd (5,0%) en ASAT verhoogd (5,0%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen zijn verhoogde creatinine in het bloed (2,7%), hyponatriëmie (2,7%) en misselijkheid (2,3%).

Bijwerkingen die resulteren in het staken van de behandeling zijn pneumonitis (< 1%), misselijkheid (< 1%), vermoeidheid (< 1%), ALAT verhoogd (< 1%) en ASAT verhoogd (< 1%).

De vaakst voorkomende bijwerkingen die resulteren in een dosisverlaging of onderbreking zijn misselijkheid (20,4%), vermoeidheid (14,6%), diarree (14,2%), braken (13,5%), ALAT verhoogd (11,2%), ASAT verhoogd (9,2%), verhoogde creatinine in het bloed (6,2%), QT-verlenging op electrocardiogram (5,8%) en anemie (5,0%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in klinische studies zijn gemeld, worden gerangschikt op systeem/orgaanklasse, voorkeurstermen en frequentie.

De geschatte frequentie van de bijwerkingen is afgeleid van 260 patiënten die tweemaal daags werden blootgesteld aan 600 mg adagrasib voor een mediane duur van 7,3 maanden in gepoolde klinische studies waarbij patiënten met *KRAS* G12C-mutatiepositieve, lokaal gevorderde of metastatische NSCLC (n = 188), dikkedarmkanker (n = 46) en andere solide tumoren (n = 26) betrokken waren. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de kenmerken van de deelnemers aan de klinische hoofdstudie.

De frequenties van de bijwerkingen uit klinische studies worden weergegeven als frequenties van ongewenste voorvallen door alle oorzaken; een deel van de voorvallen die in de geschatte frequentie zijn opgenomen, kunnen andere oorzaken hebben, zoals de ziekte die wordt behandeld, gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen of andere ongerelateerde oorzaken.

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die met adagrasib werden behandeld

	Alle proefpersonen die in klinische studies tweemaal daags met 600 mg adagrasib werden behandeld N = 260		
Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie categorie	Alle graden %	Graad \geq 3 %
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	33,5	11,2
Lymfocytentelling verlaagd ¹	Zeer vaak	10,8	5,0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hyponatriëmie	Zeer vaak	21,2	6,2
Verminderde eetlust	Zeer vaak	30,0	2,3
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid ²	Zeer vaak	21,5	1,5
Hartaandoeningen			
Elektrocardiogram QT verlengd	Zeer vaak	17,3	5,0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Pneumonitis	Vaak	5,4	1,9
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	71,5	4,6
Nausea	Zeer vaak	68,1	4,2
Braken	Zeer vaak	57,7	1,9
Lipase verhoogd	Zeer vaak	13,1	5,8
Amylase verhoogd	Zeer vaak	11,9	< 1
Lever- en galaandoeningen			
Hepatotoxiciteit ³	Zeer vaak	39,2	7,7
Nier- en urinewegaandoeningen			
Bloed creatinine verhoogd	Zeer vaak	31,5	< 1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ⁴	Zeer vaak	57,3	8,8
Perifeer oedeem	Zeer vaak	30,0	< 1

¹ Omvat verlaagde lymfocytenwaarde en lymfocytopenie

² Omvat duizeligheid en vertigo

³ Omvat ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogde gammaglutamyltransferase, verhoogde leverenzymen, verhoogde leverfunctietest en gemengd leverletsel

⁴ Omvat vermoeidheid en asthenie

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Bijwerkingen van het maagdarmstelsel

Bijwerkingen van het maagdarmstelsel doen zich voor bij 90,0% van de patiënten die adagrasib innemen, en omvatten diarree (71,5%, \geq graad 3 4,6%), misselijkheid (68,1%, \geq graad 3 4,2%) en braken (57,7%, \geq graad 3 1,9%). Deze voorvallen kunnen leiden tot mogelijke gevolgen zoals uitdroging, hyponatriëmie, verhoogde creatinine in het bloed en acuut leverletsel.

Diarree, misselijkheid en braken resulteerden in onderbreking of verlaging van de dosis bij respectievelijk 14,2%, 20,4% en 13,5% van de patiënten. Bij 0,4% werd de behandeling wegens misselijkheid gestaakt. Er werd niet gemeld dat de behandeling als gevolg van diarree of braken werd gestaakt.

Hepatotoxiciteit

Bijwerkingen met betrekking tot hepatotoxiciteit werden gemeld bij 39,2% (alle graden) en 7,7% (graad \geq 3) van de patiënten die met adagrasib werden behandeld. Verhogingen van ALAT deden zich

voor bij 27,7% van de patiënten en verhoging van ASAT bij 28,5% van de patiënten. Verhogingen van ALAT en ASAT van graad ≥ 3 elk deden zich voor bij 5,0% van de patiënten. Bij $< 1\%$ van de patiënten werd melding gemaakt van leverletsel. De mediane tijd tot het eerste begin van de bijwerkingen was 22 dagen voor verhoogde ALAT en ASAT, 39,5 dagen voor verhoogde bilirubine in het bloed en 25,5 dagen voor verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, met een mediane duur van respectievelijk 17, 15, 7,5 en 22 dagen.

De verhogingen van ALAT resulteerden in een onderbreking en/of verlaging van de dosis bij 11,2% van de patiënten, en verhogingen van ASAT resulteerden in onderbreking en/of verlaging van de dosis bij 9,2% van de patiënten. Verhogingen van ASAT of ALAT resulteerden bij beide situaties in staking van de behandeling bij 0,4% van de patiënten.

QT-verlenging

Een gecorrigeerde verlenging van het QT-interval (QTcF) die groter was dan 500 msec deed zich voor bij 6,6% van 257 patiënten met ECG-beoordelingen van zowel de beginsituatie als tijdens de studie. Een toename van het QTcF-interval > 60 msec ten opzichte van de beginsituatie deed zich voor bij 13,2% van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste begin van een verlenging van het QT-interval die werd gemeld als ernstige bijwerking (CTCAE graad 3 en hoger) was 8 dagen met een mediane duur van 6 dagen.

Verlenging van het QT-interval resulteerde in een onderbreking en/of verlaging van de dosis bij 5,8% van de patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4). Er werd niet gezien dat een verlenging van het QT-interval heeft geleid tot het staken van de behandeling.

Anemie

Bij 33,5% van de patiënten werd melding gemaakt van anemie, waarbij 11,2% van de patiënten te maken kreeg met voorvallen van graad ≥ 3 . De mediane tijd tot het eerste begin vanaf de eerste dosis was 22 dagen, met een mediane duur van 31 dagen. Anemie resulteerde in een verlaging of onderbreking van de dosis bij 5,0% van de patiënten. Er werd niet gezien dat anemie heeft geleid tot het staken van de behandeling.

Verhoogde creatinine in het bloed

Bij 31,5% van de patiënten werd melding gemaakt van een verhoogde creatinine in het bloed van elke graad, waarbij $< 1\%$ van de patiënten te maken kreeg met voorvallen van graad ≥ 3 . De mediane tijd tot het eerste begin vanaf de eerste dosis was 10,5 dagen, met een mediane duur van 23,0 dagen. De meeste gevallen waren bevindingen in het laboratorium die geen interventie vereisten, en het blijft onbekend of deze verhogingen een verlaging in de glomerulaire filtratiesnelheid weerspiegelen. Creatinine in het bloed kan ook voortgekomen zijn uit gastro-intestinaal vochtverlies dat ook in verband kan worden gebracht met uitdroging en/of hyponatriëmie.

Verhoogde creatinine in het bloed resulteerde in een verlaging of onderbreking van de dosis bij 6,2% van de patiënten. Er werd niet gezien dat verhoogde creatinine in het bloed heeft geleid tot het staken van de behandeling.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie werd gemeld bij 21,2% (alle graden) en 6,2% (graad ≥ 3) van de patiënten die met adagrasib werden behandeld. Hyponatriëmie resulteerde in een verlaging of onderbreking van de dosis bij 3,1% van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste begin vanaf de eerste dosis was 24 dagen, met een mediane duur van 15 dagen. Er werd niet gezien dat hyponatriëmie heeft geleid tot het staken van de behandeling.

Speciale populaties

Ouderen

Adagrasib is onderzocht bij 117 patiënten van ≥ 65 jaar. In vergelijking met degenen < 65 jaar werd geen klinisch relevant verschil in het veiligheidsprofiel waargenomen, met uitzondering van

vermoeidheid (62,4% vs. 51,7%), verminderde eetlust (37,6% vs. 23,8%) en duizeligheid (27,4% vs. 15,4%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet de behandeling worden onderbroken en moeten, indien nodig, algemene ondersteunende maatregelen worden gestart. Er is geen specifiek tegengif of behandeling voor een overdosis adagrasib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX77

Werkingsmechanisme

Adagrasib is een selectieve, irreversibele remmer van KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) G12C die covalent aan de gemuteerde cysteïne in KRAS G12C bindt en het gemuteerde KRAS-eiwit in zijn inactieve, GDP-gebonden conformatie opsluit, wat KRAS-afhankelijke signalering in een later stadium voorkomt. Adagrasib remt de groei en de levensvatbaarheid van tumorcellen in cellen die KRAS G12C-mutaties bevatten en resulteert in regressie in KRAS G12C-positieve niet-klinische tumormodellen met een minimale off-target activiteit.

Cardiale elektrofysiologie

Na toediening van 600 mg adagrasib tweemaal daags was bij patiënten op basis van de concentratie-QTcF-relatie de gemiddelde (90%-BI) QTcF-verandering ten opzichte van de beginsituatie (Δ QTcF) 17,93 ms (15,13 - 20,73 ms) bij de geometrisch gemiddelde maximale concentratie in de plateau fase ($C_{max,ss}$) van de populatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van adagrasib werd beoordeeld in KRYSTAL-1 (studie 849-001), een multicenter, eenarmige, open-label cohortstudie met meerdere uitbreidingen. Patiënten met lokaal gevorderde of metastatische NSCLC met KRAS G12C-mutatie die eerder werden behandeld met een op platina gebaseerd regime en een immuuntherapie met checkpointremmers, werden opgenomen in de centrale werkzaamheidscohort, Cohort A. De identificatie van een KRAS G12C-mutatie werd door lokale laboratoria prospectief vastgesteld in tumorweefsel aan de hand van *next generation sequencing* (NGS), polymerasekettingreactie (*polymerase chain reaction*, PCR) of Sanger-sequentiëring. Patiënten met actieve hersenmetastasen, meningitis carcinomatosa, een geschiedenis van recente significante haemoptysis of hemorragie, of eerdere behandeling met een KRAS G12C-remmer werden uitgesloten van de centrale cohort. Patiënten kregen oraal tweemaal daags 600 mg adagrasib als monotherapie tot onacceptabele toxiciteit of progressie van de ziekte.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid voor Cohort A was een objectief responspercentage (*objective response rate*, ORR) in overeenstemming met RECIST v1.1, en duur van de respons (*duration of response*, DOR) was een secundair eindpunt. Beide eindpunten werden beoordeeld met behulp van een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling.

Er werden in totaal 116 patiënten in de studie opgenomen en behandeld met adagrasib voor een mediane duur van 5,7 maanden en een gemiddelde duur van 7,0 maanden.

De mediane leeftijd was 64,0 jaar (bereik: 25 tot 89 jaar); 56,0% was vrouw, 83,6% was blank, 7,8% was zwart, 4,3% was Aziatisch en 4,3% was overig. De 'Eastern Cooperative Oncology Group'- (ECOG-) prestatiestatus was 0 (15,5%) of 1 (83,6%). De tumorhistologie was adenocarcinoom voor 97,4% van de patiënten en bij 88,8% van de patiënten was metastasering vastgesteld. Patiënten kregen een mediaan van 2 eerdere systemische therapieën (bereik: 1 tot 7); 43,1% kreeg 1 lijn, 34,5% kreeg 2 lijnen, 10,3% kreeg 3 lijnen en 12,1% kreeg 4 of meer lijnen; 98,3% kreeg zowel eerdere platina- als eerdere anti-PD-1/PD-L1-therapie. Lokalisatie van de ziekte omvatte long 86,2%, lymfeklier 58,6%, bot 43,1%, hersenen 29,3%, lever 20,7%, bijnieren 19,8% en overig 30,2%.

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor patiënten met gevorderde NSCLC met KRAS G12C-mutatie die eerder zijn behandeld met platina-bevattende chemotherapie en een immuuntherapie met checkpointremmers in KRYSTAL-1

Eindpunt	Adagrasib (n = 116)
Objectief responspercentage (95%-BI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Volledig responspercentage, %	0,9
Gedeeltelijk responspercentage, %	40,5
Duur van de respons^{a,b}	
Aantal patiënten met een objectieve respons	48
Mediaan in maanden (95%-BI)	8,5 (6,2; 13,8)
Aandeel van de responsen \geq 6 maanden, % ^c	58,3

BI = betrouwbaarheidsinterval

^a Beoordeeld middels gegblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR, *Blinded Independent Central Review*)

^b Op basis van afsluitingsdatum van de gegevens: 15 oktober 2021

^c Waargenomen aandeel van de patiënten met een duur van de respons buiten de gestelde tijd

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met adagrasib in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van alle solide en hematologische maligniteiten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating op de markt

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van adagrasib is gekenmerkt bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met KRAS G12C-mutatie. De AUC en C_{max} van adagrasib stijgen evenredig over het dosisbereik van 400 mg tot 600 mg. Met een doseringsregime van 600 mg tweemaal daags bij patiënten werd de plateau fase van adagrasib binnen 8 dagen na dosering bereikt en accumuleerde adagrasib ongeveer 6-voudig ten opzichte van een enkele dosis.

Absorptie

De absolute orale biologische beschikbaarheid van adagrasib is onbekend. De mediane T_{max} van adagrasib is ongeveer 6 uur.

Effect van voedsel

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van adagrasib waargenomen na toediening van een vetrijke en calorierijke maaltijd.

Distributie

Het geometrisch gemiddelde (CV%) schijnbare distributievolume van adagrasib (V_z/F) bij gezonde proefpersonen is 942 l (57%). De humane plasma-eiwitbinding van adagrasib is ongeveer 99%.

Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse zijn de geschatte terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) en de schijnbare orale klaring (CL/F) bij patiënten in de plateau fase respectievelijk ongeveer 29 uur en 25,8 l/uur.

Metabolisme

Adagrasib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en remt het eigen CYP3A4-metabolisme.

Uitscheiding

Na een enkele orale dosis radioactief gemerkt adagrasib werd ongeveer 75% van de dosis teruggevonden in de ontlasting en 4,5% in de urine.

Speciale populaties

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van adagrasib waargenomen op basis van leeftijd (19 tot 89 jaar), geslacht, ras (blank, zwart en Aziatisch), lichaamsgewicht (36 tot 139 kg), ECOG-prestatiestatus (0, 1) of tumorbelasting. Er worden geen klinisch significante verschillen verwacht in de farmacokinetiek van adagrasib bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis (CL_{cr} 15 tot 90 ml/min, schatting volgens Cockcroft-Gault-vergelijking) of bij patiënten met een lichte tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klassen A tot C).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij niet-klinische veiligheidsstudies met een herhaalde dosering van adagrasib deden zich bij ratten vroege sterfgevallen voor bij een dosis van ≥ 300 mg/kg/dag (equivalente dosis van 2.900 mg/dag bij mensen). Bij dieren die overleefden, was de primaire bevinding bij ratten en honden reversibele fosfolipidose in meerdere organen. Bij ratten omvatten de doelweefsels longen, trachea, hart, skeletspieren, beenmerg, milt, alvleesklier en vrouwelijke geslachtsorganen. Bij honden omvatten de doelweefsels beenmerg, longen, hart en milt. De mate van vacuolisatie en de aanwezigheid van schuimende macrofagen waren opvallender bij ratten dan bij honden, en deze effecten deden zich bij beide soorten voor bij een systemische blootstelling (op basis van AUC) die lager was dan bij mensen die tweemaal daags 600 mg adagrasib kregen toegediend. Het dosisniveau waarbij geen afwijkingen werden waargenomen (*no observed adverse effect level*) in de 13 weken durende studie bij ratten en honden was respectievelijk 150 mg/kg/dag (equivalente dosis van 1.450 mg/dag bij mensen) en 15 mg/kg (equivalente dosis van 600 mg/dag bij mensen).

Genotoxiciteit/carcinogeniteit

Adagrasib was niet mutageen of genotoxisch in een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniteit met adagrasib uitgevoerd.

Reproductietoxiciteit

Er zijn geen specifieke vruchtbaarheidsstudies met adagrasib bij dieren uitgevoerd. In de algemene toxicologische studies bij ratten en honden was er bewijs van vacuolisatie in de vrouwelijke geslachtsorganen die duidde op fosfolipidose; deze was reversibel na stopzetting van de dosering en werd niet als nadelig beschouwd.

Toediening van adagrasib aan zwangere ratten in doses van max. 270 mg/kg/dag (equivalente dosis van 2.600 mg/dag bij mensen) gedurende periodes van organogenese resulteerde in maternale toxiciteit, maar bij 90 mg/kg/dag (equivalente dosis van 870 mg/dag bij mensen) waren er geen nadelige effecten op de ontwikkeling bij moeder en foetus. Bij konijnen waren er bij doses van 30 mg/kg/dag (equivalente dosis van 580 mg/dag bij mensen) geen nadelige effecten op moederdieren en foetussen. Hogere doses bij konijnen resulteerden in maternale toxiciteit en embryo-foetale letaliteit. In zowel de studies bij ratten als konijnen was de blootstelling die verband hield met dosisniveaus waarbij geen afwijkingen worden waargenomen (*no observed adverse effect level*) lager (minder dan 1-voudig) dan de blootstelling die werd verkregen bij mensen bij de klinische dosis van 600 mg tweemaal daags.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E 460)

Mannitol (E 421)

Crospovidon

Silica, colloïdaal watervrij (E 551)

Magnesiumstearaat (plantaardig)

Filmomhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E 171)

Polydextrose (E 1200)

Talk (E 553b)

Maltodextrine

Triglyceriden met middellange ketens (plantaardig)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat één witte ondoorzichtig HDPE-fles met een witte, kindveilige polypropyleen sluiting en een verzegeling door warmte-inductie met aluminiumfolie. Elke HDPE-fles bevat twee zakjes met 1 g silicagel droogmiddel.

Verpakkingsgrootten: flessen met 120 en 180 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE
VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid van adagrasib bij de behandeling van patiënten met NSCLC met <i>KRAS</i> G12C-mutatie verder te bevestigen, moet de vergunninghouder het klinische studierapport voor de klinische fase 3-studie KRYSTAL-12 indienen, waarin adagrasib versus docetaxel wordt vergeleken voor de behandeling van patiënten met NSCLC met <i>KRAS</i> G12C-mutatie die eerder zijn behandeld. Het klinische studierapport moet worden ingediend in:	kwartaal 3/ 2024

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP DOOS EN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KRAZATI 200 mg filmomhulde tabletten
adagrasib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg adagrasib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

120 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1744/001 120 filmomhulde tabletten
EU/1/23/1744/002 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

KRAZATI 200 mg [Alleen buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN[Alleen buitenverpakking]

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

KRAZATI 200 mg filmomhulde tabletten adagrasib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KRAZATI en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KRAZATI en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

KRAZATI bevat de werkzame stof adagrasib en behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend staan als antineoplastische middelen, geneesmiddelen tegen kanker.

KRAZATI wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een type longkanker met de benaming kleincellige longkanker (NSCLC) wanneer deze kanker gevorderd is of naar andere delen van het lichaam verspreid is.

KRAZATI wordt gebruikt wanneer eerdere behandelingen de groei van de kanker niet konden stoppen, en wanneer de kankercellen mutaties (veranderingen) hebben waardoor ze een abnormale vorm van een eiwit met de naam *KRAS G12C* aanmaken. Uw arts zal van tevoren testen of deze verandering in uw kankercellen aanwezig is om er zeker van te zijn dat KRAZATI het juiste middel voor u is.

Hoe werkt KRAZATI?

Het abnormale *KRAS G12C*-eiwit zorgt voor een buitensporige groei van de kankercellen. De werkzame stof in KRAZATI, adagrasib, hecht zich aan dit abnormale eiwit en stopt zo de werking ervan. Dit kan de groei van de kanker vertragen of stoppen.

Als u vragen heeft over de manier waarop dit geneesmiddel werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen, want die kunnen ernstige en/of levensdreigende bijwerkingen geven:
 - alfuzosine (gebruikt voor de behandeling van goedaardige prostaatvergroting)
 - amiodaron (gebruikt voor de behandeling van hartproblemen)
 - cisapride (gebruikt voor de behandeling van klachten als nachtelijk brandend maagzuur en andere stoornissen van het maag-darmkanaal)
 - pimozide, quetiapine (geneesmiddelen tegen psychoses)
 - kinidine (gebruikt voor de behandeling van malaria en hartproblemen)
 - ergotamine, dihydro-ergotamine (gebruikt voor de behandeling van migraine)
 - lovastatine, simvastatine (gebruikt voor het verlagen van cholesterol)
 - sildenafil (voor de behandeling van verhoogde bloeddruk in de longen)
 - triazolam (gebruikt voor de behandeling van slapeloosheid)
 - sirolimus, tacrolimus (gebruikt om afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen)
 - ticagrelor (gebruikt om hartaanval en beroerte te voorkomen)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

KRAZATI kan uw lever aantasten. Uw arts kan enkele testen uitvoeren voordat u dit middel gaat innemen, eenmaal per maand gedurende de eerste 3 maanden van uw behandeling en daarna als uw arts dat nodig vindt. Op basis van de resultaten van deze testen kan uw dosis worden verlaagd, onderbroken of gestopt.

Neem contact op met uw arts **voordat** u dit middel inneemt als u:

- problemen met uw hart of bloedsomloop heeft;
- abnormale elektrische activiteit van het hart heeft of heeft gehad die invloed heeft op het hartritme; of
- geneesmiddelen voor uw hart gebruikt die een risico op hartritmestoornissen met zich meebrengen, zie '**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**'

Uw arts zal beslissen of dit geneesmiddel geschikt is voor u en kan uw hart met een elektrocardiogram (ECG; een test die de elektrische activiteit van het hart meet) controleren en uw dosis eventueel aanpassen.

Neem contact op met uw arts **tijdens** uw behandeling als u:

- problemen krijgt, zoals diarree, misselijkheid en braken. Uw arts kan beslissen om de dosis te verlagen of te onderbreken of de behandeling met dit middel te stoppen;
- zich duizelig voelt of eventuele hartproblemen krijgt zoals een snelle of onregelmatige hartslag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

KRAZATI is niet onderzocht bij kinderen of jongeren tot 18 jaar. Een behandeling met dit middel wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast KRAZATI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidensupplementen en geneesmiddelen die zonder recept te verkrijgen zijn. De reden hiervoor is dat KRAZATI invloed kan hebben op de manier waarop andere

geneesmiddelen werken, en sommige andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop KRAZATI werkt.

Zie het onderdeel ‘**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**’ als u geneesmiddelen gebruikt die een wisselwerking met KRAZATI kunnen hebben.

Bepaalde geneesmiddelen en kruidensupplementen kunnen de goede werking van KRAZATI verminderen door de hoeveelheid KRAZATI in het bloed te verlagen. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose en andere infecties)
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*; verkrijgbaar als geneesmiddel of als kruidensupplement en wordt gebruikt voor de behandeling van depressie)

Bepaalde geneesmiddelen kunnen het risico van bijwerkingen van KRAZATI vergroten door de niveaus van KRAZATI in het bloed te verhogen. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- itraconazol, ketoconazol, posaconazol of voriconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
- claritromycine, telitromycine of troleandomycine (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties)
- ritonavir (gebruikt met andere geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie)

KRAZATI kan de bijwerkingen van sommige geneesmiddelen vergroten door de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed te verhogen. Voorbeelden van deze geneesmiddelen zijn:

- warfarine (gebruikt voor de behandeling van bloedstolsels). Uw arts moet eventueel de tijd controleren die uw bloed nodig heeft om te stollen (test van protrombinetijd of INR).

Sommige geneesmiddelen kunnen een verandering in de elektrische geleiding in uw hart veroorzaken, vooral bij het gebruik naast KRAZATI. Voorbeelden zijn:

- sommige geneesmiddelen voor hartritmestoornissen (bijv. amiodaron, disopyramide, dofetilide, dronedaron, flecaïnide, hydrokinidine, ibutilide, nifekalant, procaïnamide, kinidine, sotalol)
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële of schimmelinfecties (bijv. azitromycine, ciprofloxacin, claritromycine, erytromycine, levofloxacin, moxifloxacin, roxitromycine, fluconazol) of malaria (bijv. chloroquine, halofantrine, hydroxychloroquine)
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van stoornissen van het maag-darmkanaal (bijv. chloorpromazine, domperidon, droperidol en ondansetron voor misselijkheid en loperamide voor diarree)
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van schizofrenie en stemmingsstoornissen (bijv. chloorprotixeen, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpiride)
- overige (bijv. anagrelide en cilostazol voor het voorkomen van bloedstolsels, bepridil voor hoge bloeddruk, donepezil voor de ziekte van Alzheimer, methadon voor pijn en opiaatverslaving, pimozide voor tics in samenhang met Gilles de la Tourette, terfenadine voor allergische rinitis, terodiline voor blaasincontinentie)

Neem contact op met uw arts als u deze of eventueel andere geneesmiddelen inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Het drinken van bepaalde merken grapefruitsap en in grote hoeveelheden tijdens het starten met dit middel kan uw kans op het krijgen van bijwerkingen vergroten, omdat grapefruitsap de niveaus van KRAZATI in het bloed verhoogt.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Neem dit middel niet in als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent. U mag het alleen gebruiken op advies van uw arts. De effecten van dit middel op zwangere vrouwen zijn niet bekend.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve anticonceptiemethode (voorbehoedsmiddel) gebruiken om te voorkomen dat ze zwanger worden tijdens de behandeling met KRAZATI en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis. Neem contact met uw arts op voor het meest geschikte voorbehoedsmiddel voor u.

Borstvoeding

Geef uw baby **geen** borstvoeding tijdens uw behandeling met dit middel. Het is niet bekend of dit geneesmiddel via de moedermelk wordt doorgegeven aan de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

KRAZATI heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u zich duizelig voelt, een draaierig gevoel heeft of vermoeidheid voelt, ga dan niet autorijden, gebruik geen machines en neem niet deel aan activiteiten waarbij u zichzelf of anderen in gevaar brengt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

U krijgt dit geneesmiddel voorgeschreven door een arts die ervaring heeft in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

De aanbevolen dosering is **drie tabletten van 200 mg (600 mg in totaal) tweemaal daags**.

U mag uw dosis alleen veranderen wanneer uw arts of apotheker dat zegt.

Uw arts kan de dosis verlagen of u laten stoppen met het geneesmiddel afhankelijk van hoe goed u dit verdraagt.

Hoe wordt dit middel ingenomen?

Neem het geneesmiddel elke dag op hetzelfde tijdstip in.

U kunt het geneesmiddel met of zonder voedsel innemen.

Slik de tabletten in hun geheel door met water.

Als u de tabletten niet in hun geheel kunt doorslikken:

- Doe uw dosis KRAZATI in een half glas (niet minder dan 120 ml) niet-koolzuurhoudend drinkwater op kamertemperatuur zonder de tabletten te verpulveren. Gebruik geen andere vloeistoffen, ook geen zure dranken (bijv. fruitsappen).
- Roer voorzichtig tot het mengsel er wit uitziet met kleine stukjes tablet. Kauw niet op de stukjes.
- Drink het mengsel direct op.
- Vul het glas om te spoelen nog eens half met water en drink dit direct op om er zeker van te zijn dat u de volledige dosis KRAZATI heeft ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u meer tabletten heeft ingenomen dan aanbevolen.

Heeft u moeten braken na het innemen van dit middel?

Als u braakt na het innemen van een dosis, neem dan geen extra dosis in. Neem uw volgende dosis op het volgende geplande tijdstip in.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis mist, neem deze dan zo snel mogelijk in. Als u een dosis meer dan 4 uur geleden heeft gemist, sla deze dosis dan over en neem uw gebruikelijke dosis op het volgende geplande tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel. Neem eerst contact met uw arts op. Het is belangrijk om dit geneesmiddel elke dag, zo lang als uw arts u zegt dat dit nodig is, in te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) en ernstige mogelijke bijwerkingen zijn:

- QT-verlenging, een afwijking in de hartgeleiding die kan resulteren in een levensbedreigend hartritme

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u het volgende krijgt:

- pijn op de borst
- kortademigheid
- een snelle hartslag of bonzende hartslag

Uw arts kan uw hart controleren met een ECG (elektrocardiogram) en kan besluiten om ofwel de dosis van dit middel te verlagen of te stoppen met uw behandeling (zie rubriek 2).

- Verhoogde waarden van bepaalde leverenzymen (ALAT, ASAT) en bilirubine (een stof in de lever die geel worden van de huid en ogen kan veroorzaken) zijn tekenen van leverproblemen. Uw arts moet bloedonderzoeken doen om te controleren hoe goed uw lever werkt en kan besluiten om ofwel de dosis van dit middel te verlagen of te onderbreken of te stoppen met de behandeling (zie rubriek 2).

Andere mogelijke bijwerkingen van KRAZATI kunnen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- laag aantal rode bloedcellen (anemie), wat vermoeidheid en een bleke huid kan veroorzaken
- laag aantal lymfocyten (een soort witte bloedcel; lymfocytopenie)
- lage hoeveelheid natrium in het bloed, wat hoofdpijn, vermoeidheid, toevallen en coma kan veroorzaken
- verlies van eetlust
- zich duizelig voelen, een draaiend gevoel hebben
- een teken van verergerde nierproblemen (verhoogde creatinine)
- misselijkheid

- diarree
- overgeven (braken)
- abnormale resultaten bij bloedonderzoek duiden op hoge lipasewaarden en/of amylasewaarden in uw bloed
- vermoeidheid, zwakte
- opzwellen van vooral de enkels en voeten door het vasthouden van vocht

Vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ontsteking in de longen die kortademigheid en hoesten veroorzaakt (pneumonitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de fles en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is adagrasib. Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg adagrasib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E 460), mannitol (E 421), crospovidon, silica, colloïdaal watervrij (E 551), magnesiumstearaat (plantaardig).

Filmomhulling

Hypromellose, titaandioxide (E 171), polydextrose (E 1200), talk (E 553b), maltodextrine, triglyceriden met middellange ketens (plantaardig).

Hoe ziet KRAZATI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KRAZATI filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit en ovaal, gemarkeerd met een gestileerde 'M' aan één kant en '200' aan de andere kant.

Het geneesmiddel wordt geleverd in witte, ondoorzichtige plastic flessen met een witte, kindveilige dop en verzegeling door warmte-inductie. Elke fles bevat twee zakjes silicagel droogmiddel die in de fles moeten blijven zitten om uw tabletten tegen vocht te beschermen. Deze mogen niet worden ingeslikt.

De verpakkingsgrootten zijn flessen met 120 of 180 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.