

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KRAZATI 200 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg adagrasib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til offwhite, oval filmdrasjert tablett, ca. 8 x 16 mm, med en stilisert «M» på den ene siden og merket med «200» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

KRAZATI som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med *KRAS* G12C-mutasjon og sykdomsprogresjon etter minst én tidligere systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med KRAZATI bør initieres av en lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Tilstedeværelsen av en *KRAS* G12C-mutasjon må bekreftes ved hjelp av en validert test før oppstart av behandling med KRAZATI.

Dosering

Den anbefalte dosen av KRAZATI er 600 mg (tre 200 mg tablett) to ganger daglig.

Behandlingens varighet

Behandling med KRAZATI anbefales inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Forsinkede eller manglende doser

Pasienter bør informeres om at hvis det har gått mindre enn 4 timer siden det planlagte tidspunktet for dosering, bør pasienten ta dosen som normalt. Hvis en dose glemmes med mer enn 4 timer, skal dosen hoppes over, og doseringen skal gjenopptas ved neste planlagte dose. Hvis oppkast forekommer etter å ha tatt en dose, skal pasienter rådes til ikke å ta en ekstra dose. Den neste dosen skal tas som forskrevet.

Dosejusteringer under behandling

De anbefalte dosereduksjonsnivåene for håndtering av bivirkninger er angitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte dosereduksjonsnivåer for bivirkninger

Dosereduksjonsnivå	Redusert dosering
Første dosereduksjon	To 200 mg tabletter (400 mg) to ganger daglig
Andre dosereduksjon	Tre 200 mg tabletter (600 mg) én gang daglig

De anbefalte doseendringene for bivirkninger er angitt i tabell 2. Alvorlige (f.eks. grad 3) eller utålelige bivirkninger krever avbrudd av KRAZATI inntil tilstrekkelig bedring observeres før doseringen gjenopptas.

Tabell 2: Anbefalte doseendringer for bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Behandlingsendring
Kvalme eller oppkast til tross for passende støttebehandling (inkludert antiemetisk behandling)	Grad 3 eller 4	Hold KRAZATI tilbake inntil bedring til \leq grad 1 eller retur til baseline Gjenoppta KRAZATI ved neste lavere dosenivå
Diaré til tross for passende støttebehandling (inkludert anti-diarébehandling)	Grad 3 eller 4	Hold KRAZATI tilbake inntil bedring til \leq grad 1 eller retur til baseline Gjenoppta KRAZATI ved neste lavere dosenivå
Levertoksisitet	Grad 2 ASAT eller ALAT (3 til 5 ganger ULN)	Reduser KRAZATI til neste lavere nivå
	Grad 3 eller 4 ASAT eller ALAT (> 5 ganger ULN)	Hold KRAZATI tilbake inntil bedring til \leq grad 1 eller retur til baseline Gjenoppta KRAZATI ved neste lavere dosenivå
	ASAT eller ALAT > 3 \times ULN med total bilirubin > 2 \times ULN i mangel av alternative årsaker	Seponer KRAZATI permanent
QTc-forlengelse	Grad 3 (QTc \geq 501 ms eller > 60 ms endring fra baseline)	Hold KRAZATI tilbake inntil bedring til \leq grad 1 eller retur til baseline Gjenoppta KRAZATI ved neste lavere dosenivå
	Grad 4 (ventrikulær arytmi)	Seponer KRAZATI permanent
Andre bivirkninger	Grad 3 eller 4	Hold KRAZATI tilbake inntil bedring til \leq grad 1 eller retur til baseline Gjenoppta KRAZATI ved neste lavere dosenivå

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ULN = øvre normalgrense

^a Gradering definert av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versjon 5.0

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Ingen klinisk relevant forskjell ble observert blant pasienter eldre og yngre enn 65 år. Det er begrensede sikkerhets- og effektdata hos pasienter 75 år eller eldre. Ingen dosejustering anbefales (se spesielle populasjoner i pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Det forventes ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til adagrasib hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A til C). Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av adagrasib hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

KRAZATI er til oral bruk. Tablettene kan tas med eller uten mat og bør svelges hele med vann. Administrasjon sammen med mat kan gi bedre tolerabilitet.

Administrering til pasienter som har problemer med å svelge faste stoffer

Pasienter kan løse opp tabletter i 120 ml ikke-kullsyreholdig romtemperert vann uten å knuse dem. Det må ikke brukes andre væsker. Pasienter skal røre til tablettene er løst opp og drikke umiddelbart. Blandingen kan se hvit ut med små tablettbiter som ikke skal tygges. Beholderen må skylles med ytterligere 120 ml vann, som skal inntas umiddelbart.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av CYP3A-substrater med en smal terapeutisk indeks (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger inkludert diaré, kvalme og oppkast kan forekomme med adagrasib (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes og behandles ved hjelp av støttende behandling, inkludert anti-diaré, antiemetika eller væskeerstatning, som indikert. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen, bør dosen med KRAZATI enten reduseres eller midlertidig seponeres til bivirkningen reduseres til \leq grad 1 eller går tilbake til baseline og deretter gjenopptas med redusert dose (se pkt. 4.2).

Levertoksisitet

Økte transaminaser forekom hos pasienter behandlet med adagrasib (se pkt. 4.8).

Leverlaborietester, inkludert ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase og bilirubin i blodet bør overvåkes før behandlingsstart og månedlig i 3 måneder etter oppstart av behandling med KRAZATI og som klinisk indisert, med hyppigere testing hos pasienter som utvikler økning i transaminaser og/eller alkalisk fosfatase. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen, bør dosen med adagrasib enten reduseres, midlertidig seponeres til bivirkningen reduseres til \leq grad 1 eller går tilbake til baseline og deretter gjenopptas med redusert dose eller seponeres permanent. Spesifikk veiledning angående dosehåndtering av KRAZATI hos pasienter med økte transaminaser er gitt i pkt. 4.2.

QT-forlengelse

Forlenget QTc-intervall kan forekomme hos pasienter behandlet med adagrasib (se pkt. 4.8). Det anbefales at et baseline elektrokardiogram (EKG) utføres hos alle pasienter før behandlingsstart og gjentas under behandlingen.

Når det er mulig, bør bruk av KRAZATI unngås hos pasienter med medfødt langt QT-syndrom, hos pasienter med samtidig QTc-forlengelse og hos pasienter som tidligere har opplevd *torsades de pointes*-arytmi. Periodisk overvåking med elektrokardiogrammer og elektrolytter bør vurderes hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, elektrolyttavvik eller de som tar legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen, og etter korrigering av eventuelle elektrolyttforstyrrelser, kan behandlingen med KRAZATI fortsettes med redusert dose eller midlertidig seponeres etterfulgt av gjenopptakelse med redusert dose etter en retur til \leq grad 1 eller tilbake til baseline. Hos pasienter som utvikler forlenget QTc-intervall med tegn eller symptomer på livstruende arytmi, bør KRAZATI seponeres permanent (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8). Bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet bør unngås (se pkt. 4.5).

CYP3A-substrater

Adagrasib er en sterk CYP3A4-hemmer. Samtidig administrasjon av legemidler som i høy grad er avhengige av CYP3A for clearance og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser, er kontraindisert (dvs. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, tikagrelor og takrolimus).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier viste at adagrasib metaboliseres primært av CYP3A4 og er en reversibel hemmer av CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4, samt en tidsavhengig hemmer av CYP3A4. *In vitro* er adagrasib et substrat for BCRP og hemmer P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 og OCT1.

Effekter av andre legemidler på adagrasib

Sterke CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av flere doser rifampicin 600 mg QD (sterk CYP3A4-induktor) med en enkeltdose på 600 mg adagrasib reduserte adagrasib C_{max} med 88 % og AUC med 95 % hos friske forsøkspersoner. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer bør unngås.

Sterke CYP3A-hemmere

Adagrasib C_{max} økte 2,4 ganger og AUC økte 4 ganger etter samtidig bruk av en enkeltdose på 200 mg (0,33 ganger godkjent anbefalt dose) med itrakonazol (en sterk CYP3A-hemmer). Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås.

Effekter av adagrasib på andre legemidler

Substrater av cytokrom P450 (CYP)-enzymer

CYP3A4-substrater: Samtidig administrering av oral midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat) med flere doser adagrasib (400 mg BID) ga en 21-ganger økning av midazolams AUC hos friske forsøkspersoner. Administrering av flere doser adagrasib ved 600 mg BID hos pasienter er predikert å øke oral midazolam AUC 31 ganger. Unngå samtidig bruk av adagrasib med sensitive CYP3A-substrater, med mindre annet er anbefalt i preparatomtalen for disse substratene.

CYP2C9-substrater: *In vitro* adagrasib hemmer CYP2C9. Unngå samtidig bruk av adagrasib med sensitive CYP2C9-substrater der minimale konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige bivirkninger, med mindre annet er anbefalt i preparatomtalen for disse substratene.

CYP2D6-substrater: Samtidig administrering av dekstrometorfan (et sensitivt CYP2D6-substrat) med flere doser adagrasib (400 mg BID) ga en 1,8-ganger økning av dekstrometorfans AUC hos friske forsøkspersoner. Administrering av adagrasib ved 600 mg BID hos pasienter er predikert å øke oral dekstrometorfans AUC 2,4 ganger. Unngå samtidig bruk av adagrasib med sensitive CYP2D6-substrater der minimale konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige bivirkninger, med mindre annet er anbefalt i preparatomtalen for disse substratene.

Transportersystemer

P-glykoprotein (P-gp)-substrater

Administrering av adagrasib 600 mg enkeltdose økte C_{max} og AUC for digoksin (et P-gp-substrat) med henholdsvis 1,1 ganger og 1,4 ganger hos friske forsøkspersoner. Unngå samtidig bruk av adagrasib med P-gp-substrater der minimale konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige bivirkninger, med mindre annet er anbefalt i preparatomtalen for disse substratene.

Brystkrefresistensprotein (BCRP) eller organiske aniontransporterende polypeptider 1B1 (OATP1B1)-substrater

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til rosuvastatin (et BCRP/OATP1B1-substrat) ble observert ved samtidig administrering med adagrasib.

Legemidler som forlenger QTc-intervallet

Effekten av samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet med adagrasib er ukjent. Bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet bør unngås. Hvis samtidig administrering av slike legemidler ikke kan unngås, bør periodisk EKG-overvåking utføres (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon

Bruk av adagrasib er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Kvinnelige pasienter i fertil alder som får adagrasib, må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 5 dager etter siste dose av adagrasib.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av adagrasib hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Adagrasib er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ingen data om tilstedeværelsen av adagrasib i morsmelk hos mennesker, effekten av adagrasib på barnet som ammes eller melkeproduksjonen. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Adagrasib skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelige om mulige effekter av adagrasib på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Adagrasib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet (inkludert vertigo og fatigue) kan oppstå etter administrering av adagrasib (se pkt. 4.8).

Pasienter bør informeres om at svimmelhet kan oppstå og at de, hvis de blir påvirket, ikke bør kjøre bil, bruke maskiner eller delta i andre aktiviteter der de kan sette seg selv eller andre i fare.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er diaré (71,5 %), kvalme (68,1 %), oppkast (57,7 %), fatigue (57,3 %), anemi (33,5 %), økt kreatinin i blodet (31,5 %), redusert appetitt (30,0 %), perifert ødem (30,0 %), økt ASAT (28,5 %), økt ALAT (27,7 %), svimmelhet (21,5 %), hyponatremi (21,2 %) og økt alkalisk fosfatase i blodet (20,0 %).

De vanligste kraftige bivirkningene (NCI CTCAE grad ≥ 3) er anemi (11,2 %), fatigue (8,8 %), hyponatremi (6,2 %), økt lipase (5,8 %), redusert antall lymfocytter (5,0 %), forlenget QT-verdi på elektrokardiogram. (5,0 %), økt ALAT (5,0 %) og økt ASAT (5,0 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene er økt kreatinin i blodet (2,7 %), hyponatremi (2,7 %) og kvalme (2,3 %).

Bivirkninger som fører til seponering av behandlingen er pneumonitt (< 1 %), kvalme (< 1 %), fatigue (< 1 %), økt ALAT (< 1 %) og økt ASAT (< 1 %).

De vanligste bivirkningene som fører til dosereduksjon eller avbrudd er kvalme (20,4 %), fatigue (14,6 %), diaré (14,2 %), oppkast (13,5 %), økt ALAT (11,2 %), økt ASAT (9,2 %), økt kreatinin i blodet (6,2 %), forlenget QT-verdi på elektrokardiogram (5,8 %) og anemi (5,0 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i kliniske studier er oppført etter organklassesystem, foretrukket terminologi og etter frekvens.

Estimat for bivirkningsfrekvens er utledet fra 260 pasienter eksponert for adagrasib 600 mg to ganger daglig med en median varighet på 7,3 måneder i sammenslåtte kliniske studier som involverte pasienter med *KRAS* G12C-mutasjonspositiv, lokalt avansert eller metastatisk NSCLC (n = 188), kolorektalkreft (n = 46) og andre solide svulster (n = 26). Se pkt. 5.1 for informasjon om karakteristikkene til deltakerne i den kliniske hovedstudien.

Bivirkningsfrekvensene fra kliniske studier vises som frekvenser for alle årsaker; en andel av hendelsene som er inkludert i frekvensestimater for en bivirkning kan ha andre årsaker, som sykdommen som behandles, samtidige legemidler eller andre ikke-relaterte årsaker.

Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med adagrasib

	Alle personer behandlet med adagrasib 600 mg to ganger daglig i kliniske studier N = 260		
Organklasser Bivirkning	Frekvenskategori	Alle grader %	Grad ≥ 3 %
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	33,5	11,2
Redusert antall lymfocytter ¹	Svært vanlige	10,8	5,0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Hyponatremi	Svært vanlige	21,2	6,2
Nedsatt appetitt	Svært vanlige	30,0	2,3
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet ²	Svært vanlige	21,5	1,5
Hjertesykdommer			
Forlenget QT på elektrokardiogram	Svært vanlige	17,3	5,0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Pneumonitt	Vanlige	5,4	1,9
Gastrointestinale sykdommer			
Diaré	Svært vanlige	71,5	4,6
Kvalme	Svært vanlige	68,1	4,2
Oppkast	Svært vanlige	57,7	1,9
Økt lipase	Svært vanlige	13,1	5,8
Økt amylase	Svært vanlige	11,9	< 1
Sykdommer i lever og galleveier			
Levertoksisitet ³	Svært vanlige	39,2	7,7
Sykdommer i nyre og urinveier			
Økt kreatinin i blodet	Svært vanlige	31,5	< 1
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue ⁴	Svært vanlige	57,3	8,8
Perifert ødem	Svært vanlige	30,0	< 1

¹ Inkluderer redusert lymfocytall og lymfocytopeni

² Inkluderer svimmelhet og vertigo

³ Inkluderer økt ASAT, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet, økt gamma-glutamyltransferase, økte leverenzymmer, økte nivåer på leverfunksjonstester og blandet leverskade

⁴ Inkluderer fatigue og asteni

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger forekom hos 90,0 % av pasientene som tok adagrasib og inkluderte diaré (71,5 %, \geq G3 4,6 %), kvalme (68,1 %, \geq G3 4,2 %), og oppkast (57,7 %, \geq G3 1,9 %). Disse hendelsene kan føre til potensielle konsekvenser som dehydrering, hyponatremi, økt kreatinin i blodet og akutt nyreskade.

Diaré, kvalme og oppkast resulterte i doseavbrudd eller reduksjon hos henholdsvis 14,2 %, 20,4 % og 13,5 % av pasientene. Seponeringer på grunn av kvalme var 0,4 %. Det ble ikke rapportert noen seponeringer på grunn av diaré eller oppkast.

Levertoksisitet

Reaksjoner relatert til levertoksisitet ble rapportert hos 39,2 % (alle grader) og 7,7 % (grad ≥ 3) av pasientene behandlet med adagrasib. Økt ALAT forekom hos 27,7 % av pasientene og økt ASAT hos 28,5 % av pasientene. Grad ≥ 3 økninger forekom for hver av ALAT og ASAT hos 5,0 % av pasientene. Leverskade er rapportert hos < 1 % av pasientene). Median tid til første debut for bivirkninger var 22 dager for økt ALAT og ASAT, 39,5 dager for økt blodbilirubin og 25,5 dager for økt alkalisk fosfatase i blodet, med en median varighet på henholdsvis 17, 15, 7,5 og 22 dager.

Økt ALAT resulterte i doseavbrudd og/eller reduksjon hos 11,2 % av pasientene, og økt ASAT resulterte i doseavbrudd og/eller reduksjon hos 9,2 % av pasientene. Seponeringer på grunn av økt ASAT eller ALAT var 0,4 % for hver.

QT-forlengelse

Korrigert QT-intervallforlengelse (QTcF) over 500 ms forekom hos 6,6 % av 257 pasienter med både baseline- og EKG-vurderinger under studien. Økning i QTcF-intervall > 60 ms fra baseline forekom hos 13,2 % av pasientene. Mediantiden til første debut for forlengelse av QT-intervallet rapportert som en alvorlig bivirkning (CTCAE grad 3 og høyere) var 8 dager med en median varighet på 6 dager.

Forlengelse av QT-intervallet resulterte i doseavbrudd og/eller reduksjon hos 5,8 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4). Det ble ikke observert forlenget QT-intervall som førte til seponering av behandlingen.

Anemi

Anemi (alle grader) ble rapportert hos 33,5 % av pasientene, der 11,2 % hadde grad ≥ 3 hendelser. Median tid til første debut fra første dose var 22 dager med median varighet på 31 dager. Anemi førte til dosereduksjon eller avbrudd i behandlingen hos 5,0 % av pasientene. Det ble ikke rapportert noen seponeringer på grunn av anemi.

Økt kreatinin i blodet

Økt kreatinin i blodet, uansett grad, ble rapportert hos 31,5 % av pasientene, hvorav < 1 % av pasientene hadde hendelser av grad ≥ 3 . Median tid til første debut fra første dose var 10,5 dager, med en median varighet på 23,0 dager. De fleste tilfellene var laboratoriefunn som krevde intervensjon, og det er fortsatt ukjent om disse økningene reflekterer en reduksjon i glomerulær filtrasjonshastighet. Blodkreatinin kan også være et resultat av tap av gastrointestinal væske som også kan være assosiert med dehydrering og/eller hyponatremi.

Økt kreatinin i blodet førte til dosereduksjon eller avbrudd hos 6,2 % av pasientene. Det ble ikke observert økt kreatinin i blodet som førte til seponering av behandlingen.

Hyponatremi

Hyponatremi ble rapportert hos 21,2 % (alle grader) og 6,2 % (grad ≥ 3) av pasientene behandlet med adagrasib. Hyponatremi førte til dosereduksjon eller avbrudd hos 3,1 % av pasientene. Median tid til første debut fra første dose var 24 dager, med en median varighet på 15 dager. Det ble ikke observert hyponatremi som førte til seponering av behandlingen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Adagrasib er undersøkt hos 117 pasienter i alderen ≥ 65 år. Sammenlignet med de < 65 år ble det ikke observert noen klinisk relevant forskjell i sikkerhetsprofil, bortsett fra fatigue (62,4 % vs. 51,7 %); redusert appetitt (37,6 % vs. 23,8 %); og svimmelhet (27,4 % vs. 15,4 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør behandlingen avbrytes og generelle støttetiltak igangsettes etter behov. Det finnes ikke noen spesifikk motgift eller behandling for overdosering med adagrasib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX77

Virkningsmekanisme

Adagrasib er en selektiv, irreversibel hemmer av KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) G12C som kovalent binder seg til det mutante cysteinet i KRAS G12C og låser det mutante KRAS-proteinet i dets inaktive, GDP-bundne konformasjon, noe som forhindrer KRAS-avhengig nedstrømssignalisering. Adagrasib hemmer tumorcellevekst og levedyktighet i celler som har KRAS G12C-mutasjoner og resulterer i regresjon i KRAS G12C-positive ikke-kliniske tumormodeller med minimal aktivitet utenfor målet.

Hjerteelektrofysiologi

Basert på konsentrasjons-QTcF-forholdet, var gjennomsnittlig (90 % KI) QTcF-ændring fra baseline (Δ QTcF) 17,93 ms (15,13-20,73 ms) ved populasjonsgeometrisk gjennomsnittlig steady-state maksimal konsentrasjon ($C_{\max,ss}$) hos pasienter etter administrering av adagrasib 600 mg to ganger daglig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av adagrasib ble evaluert i KRYSTAL-1 (Studie 849-001), en multisenter, enkeltarms, åpen kohortstudie med flere forlengelser. Pasienter med lokalt avansert eller metastatisk NSCLC med KRAS G12C-mutasjon som tidligere mottok behandling med et platinabasert regime og en immunsjekkpunkthemmer, ble innmeldt i den pivotale effektkohorten, kohort A. Identifikasjon av en KRAS G12C-mutasjon ble prospektivt påvist i tumorvev av lokale laboratorier ved hjelp av annengenerasjons sekvensering (NGS), polymerasekjedereaksjon (PCR) eller Sanger-sekvensering. Pasienter med aktive hjernemetastaser, karsinomatøs meningitt, tidligere betydelig hemoptyse eller blødning eller tidligere behandling med en KRAS G12C-hemmer ble ekskludert fra den pivotale kohorten. Pasientene fikk adagrasib 600 mg oralt to ganger daglig som monoterapi inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon.

Det primære effektendepunktet for kohort A var objektiv responsrate (ORR) i samsvar med RECIST v1.1, og varighet av respons (DOR – duration of response) var et sekundært endepunkt. Begge endepunktene ble evaluert ved bruk av blindet uavhengig sentral gjennomgang.

Totalt 116 pasienter ble innmeldt og behandlet med adagrasib i median 5,7 måneder og gjennomsnittlig 7,0 måneder.

Median alder var 64,0 år (variasjonsbredde: 25 til 89 år); 56,0 % var kvinner; 83,6 % var hvite; 7,8 % var mørkhudede; 4,3 % var asiatiske og 4,3 % var annet. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ytelsesstatus var 0 (15,5 %) eller 1 (83,6 %). Tumorhistologi var adenokarsinom for 97,4 % av pasientene, og 88,8 % av pasientene hadde metastatisk sykdom. Pasientene mottok median to tidligere systemiske terapier (variasjonsbredde: 1 til 7); 43,1 % fikk én linje, 34,5 % fikk to linjer, 10,3 % fikk tre linjer og 12,1 % fikk fire eller flere linjer; 98,3 % fikk både tidligere platina- og

tidligere anti-PD-1/PD-L1-behandling. Sykdomssteder inkluderte lunge 86,2 %, lymfeknute 58,6 %, bein 43,1 %, hjerne 29,3 %, lever 20,7 %, binyrene 19,8 % og andre 30,2 %.

Effektresultater er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Effektresultater for pasienter med avansert KRAS G12C-mutant NSCLC tidligere behandlet med platinakjemoterapi og en immunsjekkpunkthemmer i KRYSTAL-1

Endepunkt	Adagrasib (n = 116)
Objektiv responsrate (95 % KI)^{a,b}	41,4 (32,3, 50,9)
Fullstendig responsrate, %	0,9
Delvis responsrate, %	40,5
Responsvarighet^{a,b}	
Antall pasienter med objektiv respons	48
Median i måneder (95 % KI)	8,5 (6,2, 13,8)
Andel responser \geq 6 måneder, % ^c	58,3

KI = Konfidensintervall

^a Evaluert av Blinded Independent Central Review (BICR)

^b Basert på datakutt 15. oktober 2021

^c Observert andel pasienter med responsvarighet utover landemerketid

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med adagrasib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av alle solide og hematologiske maligniteter (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget markedsføringstillatelse

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til adagrasib har blitt karakterisert hos friske forsøkspersoner og hos pasienter med KRAS G12C-mutasjon. Adagrasib AUC og C_{max} øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 400 mg til 600 mg. Med et doseringsregime på 600 mg to ganger daglig hos pasienter, ble steady-state for adagrasib nådd innen 8 dager etter dosering, og adagrasib akkumulerte omtrent 6 ganger i forhold til en enkeltdose.

Absorpsjon

Den absolutte orale biotilgjengeligheten av adagrasib er ukjent. Median T_{max} for adagrasib er omtrent 6 timer.

Innvirkning av mat

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til adagrasib ble observert etter administrering av et måltid med høyt fett og høyt kaloriinnhold.

Distribusjon

Det geometriske gjennomsnittet (CV%) for tilsynelatende distribusjonsvolum av adagrasib (V_z/F) hos friske forsøkspersoner er 942 L (57 %). Human plasmaproteinbinding av adagrasib er omtrent 99 %.

Eliminasjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse er den estimerte terminale eliminasjonshalveringstiden (t_{1/2}) og tilsynelatende oral clearance (CL/F) ved steady-state hos pasienter henholdsvis omtrent 29 timer og 25,8 L/time.

Metabolisme

Adagrasib metaboliseres primært av CYP3A4 og hemmer sin egen CYP3A4-metabolisme.

Utskillelse

Etter en enkelt oral dose av radiomerket adagrasib ble omtrent 75 % av dosen gjenfunnet i feces og 4,5 % gjenfunnet i urin.

Spesielle populasjoner

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klinisk betydningsfulle forskjeller i farmakokinetikken til adagrasib basert på alder (19 til 89 år), kjønn, rase (hvit, mørkhudet og asiatisk), kroppsvekt (36 til 139 kg), ECOG PS (0, 1), eller tumorbelastning. Det forventes ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til adagrasib hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 15 til < 90 mL/min estimert ved Cockcroft-Gault-ligningen) eller hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A til C).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser

I ikke-kliniske sikkerhetsstudier med gjentatte doser med adagrasib, forekom tidlige dødsfall hos rotter ved dosen ≥ 300 mg/kg/dag (tilsvarer human dose på 2 900 mg/dag). Hos dyr som overlevde, var det primære funnet hos rotter og hunder reversibel fosfolipidose i flere organer. Hos rotter inkluderte målvevene lunge, luftrør, hjerte, skjelettmuskulatur, beinmarg, milt, bukspyttkjertel og hunners kjønnsorganer. Hos hunder inkluderte målvevene beinmarg, lunge, hjerte og milt. Omfanget av vakuolisering og tilstedeværelsen av skumaktige makrofager var mer fremtredende hos rotter sammenlignet med hunder, og disse effektene oppsto hos begge artene ved systemisk eksponering (basert på AUC) som var lavere enn hos mennesker som fikk administrert adagrasib i 600 mg to ganger daglig. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) i den 13-ukers rotte- og hundestudien var henholdsvis 150 mg/kg/dag (tilsvarer human dose på 1 450 mg/dag) og 15 mg/kg (tilsvarer human dose på 600 mg/dag).

Gentoksisitet/karsinogenitet

Adagrasib var ikke mutagent eller gentoksisisk i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-analyser. Det har ikke blitt utført studier av karsinogenitet med adagrasib.

Reproduksjonstoksisitet

Dedikerte fertilitetsstudier med adagrasib er ikke utført på dyr. I de generelle toksikologistudiene utført på rotter og hunder, var det tegn på vakuolering i hunners kjønnsorganer som tydet på fosfolipidose, noe som ble reversert etter avsluttet dosering og ikke ansett som uheldig.

Administrering av adagrasib til drektige rotter i doser på opptil 270 mg/kg/dag (tilsvarer human dose på 2 600 mg/dag) i perioder med organogenese førte til maternal toksisitet, men ved 90 mg/kg/dag (tilsvarer human dose på 870 mg/dag) var det ingen bivirkninger relatert til maternal eller føtal utvikling. Hos kaniner, ved doser på 30 mg/kg/dag (tilsvarer human dose på 580 mg/dag) var det ingen bivirkninger på hunner og fostre. Høyere doser hos kaniner førte til maternal toksisitet og embryoføtal dødelighet. I både rotte- og kaninstudiene var eksponeringene assosiert med dosenivåer uten bivirkninger lavere (mindre enn 1 gang) sammenlignet med de som ble oppnådd hos mennesker ved den kliniske dosen på 600 mg to ganger daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)

Mannitol (E 421)

Krysspovidon

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Magnesiumstearat (vegetabilsk)

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Polydektrose (E 1200)

Talkum (E 553b)

Maltodekstrin

Mediumkjededede triglyserider (vegetabilske)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Hold flasken tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver eske inneholder en hvit, ugjennomsiktig HDPE-flaske med en hvit, barnesikker polypropylenlukking og varmeinduksjonsforseglet aluminiumsfolie. Hver HDPE-flaske inneholder to 1 g tørkemiddelbeholdere med silikagel.

Pakningsstørrelser: flasker med 120 og 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Med formål om ytterligere å bekrefte effekten og sikkerheten til adagrasib ved behandling av pasienter med <i>KRAS</i> G12C-mutert NSCLC, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn den kliniske studierapporten for den kliniske fase 3-studien KRYSTAL-12, som sammenligner adagrasib versus docetaxel for behandling av tidligere behandlede pasienter med <i>KRAS</i> G12C-mutert NSCLC. Den kliniske studierapporten vil bli innsendt innen:	Q3/2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ETIKETT PÅ ESKE OG FLASKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

KRAZATI 200 mg filmdrasjerte tablett
adagrasib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg adagrasib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tablett
180 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/23/1744/001 120 filmdrasjerte tabletter
EU/1/23/1744/002 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KRAZATI 200 mg [Kun ytteremballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun ytteremballasje]

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN[Kun ytteremballasje]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

KRAZATI 200 mg filmdrasjerte tabletter adagrasib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva KRAZATI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KRAZATI
3. Hvordan du bruker KRAZATI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KRAZATI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva KRAZATI er og hva det brukes mot

KRAZATI inneholder virkestoffet adagrasib og tilhører en gruppe legemidler kjent som antineoplastiske midler, kreftmedisiner.

KRAZATI brukes til å behandle voksne med en type lungekreft kalt ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) når den er fremskreden eller har spredt seg til andre deler av kroppen.

KRAZATI brukes når tidligere behandlinger ikke var effektive for å stoppe veksten av kreften, og når kreftcellene har mutasjoner (endringer) som gjør at de kan produsere en unormal form av et protein kalt KRAS G12C. Legen din vil teste for denne endringen i kreftcellene dine på forhånd for å sikre at KRAZATI er riktig for deg.

Hvordan virker KRAZATI?

Det unormale KRAS G12C-proteinet får kreftcellene til å vokse ut av kontroll. Virkestoffet i KRAZATI, adagrasib, fester seg til dette unormale proteinet og hindrer det i å virke, noe som kan bremse eller stoppe veksten av kreften.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan dette legemidlet virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker KRAZATI

Bruk ikke KRAZATI

- dersom du er allergisk overfor adagrasib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du tar noen av følgende legemidler, da de kan forårsake alvorlige og/eller livstruende bivirkninger:
 - alfuzosin (brukes til å behandle godartet prostatahyperplasi)
 - amiodaron (brukes til å behandle hjerte problemer)
 - cisaprid (brukes til å behandle symptomer på nattlig brystbrann og andre mage-tarm-lidelser)
 - pimozid, kvetiapin (antipsykotiske legemidler)
 - kinidin (brukes til å behandle malaria og hjerte problemer)
 - ergotamin, dihydroergotamin (brukes til å behandle migrene)
 - lovastatin, simvastatin (brukes til å senke kolesterolnivået)
 - sildenafil (til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon)
 - triazolam (brukes til å behandle søvnløshet)
 - sirolimus, takrolimus (brukes til å forhindre avvisning av transplanterte organer)
 - tikagrelor (brukes til å forhindre hjerteinfarkt og slag)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker KRAZATI.

KRAZATI kan påvirke leveren din. Legen din vil utføre noen tester før du begynner å ta KRAZATI, én gang i måneden i de første 3 månedene av behandlingen og ettersom legen din mener det er behov for det. Basert på resultatene av disse testene, kan det hende dosen av KRAZATI enten reduseres, avbrytes eller stoppes.

Snakk med legen din **før** du tar KRAZATI dersom du:

- har hjerte- eller sirkulasjonsproblemer,
- opplever eller har opplevd unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker hjerterytmen eller
- tar hjertemedisiner som medfører risiko for problemer med hjerterytmen, se «**Andre legemidler og KRAZATI**».

Legen din vil avgjøre om dette legemidlet er egnet for deg og vil kanskje overvåke hjertet ditt med et elektrokardiogram (EKG; en test som måler hjertets elektriske aktivitet) og justere dosen av KRAZATI deretter.

Snakk med lege **i løpet av** behandlingen din dersom du:

- utvikler problemer som diaré, kvalme og oppkast. Legen din kan bestemme seg for å redusere eller avbryte dosen eller stoppe behandlingen med KRAZATI.
- føler deg svimmel eller utvikler hjerte problemer som rask eller uregelmessig hjerterytme.

Barn og ungdom

KRAZATI har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom. Behandling med KRAZATI er ikke anbefalt til bruk hos personer under 18 år.

Andre legemidler og KRAZATI

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer naturlegemidler og legemidler som fås uten resept. Dette er fordi KRAZATI kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker, og enkelte andre legemidler kan påvirke hvordan KRAZATI virker.

Se «**Bruk ikke KRAZATI**» hvis du tar legemidler som kan påvirke eller bli påvirket av KRAZATI.

Visse legemidler og naturlegemidler kan redusere hvor godt KRAZATI virker ved å redusere mengden med KRAZATI i blodet. Disse legemidlene omfatter:

- Rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner)
- Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (brukes til å behandle epilepsi)

- Johannesurt (*Hypericum perforatum*; tilgjengelig som enten legemiddel eller naturlegemiddel og brukes til å behandle depresjon)

Visse legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av KRAZATI ved å øke nivåene av KRAZATI i blodet. Disse legemidlene omfatter:

- Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- Klaritromycin, telitromycin eller troleandomycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
- Ritonavir (brukes til å behandle HIV-infeksjon)

KRAZATI kan øke bivirkningene av enkelte legemidler ved å øke mengden av disse legemidlene i blodet. Eksempler på disse legemidlene omfatter:

- Warfarin (brukes til å behandle blodpropp). Legen din må kanskje overvåke hvor lang tid blodet ditt bruker på å koagulere (protrombintid- eller INR-test).

Noen legemidler kan forårsake en endring i den elektriske ledningen i hjertet ditt, spesielt når de tas sammen med KRAZATI. Eksempler omfatter:

- noen legemidler for hjerterytmeforstyrrelser (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, hydrokinidin, ibutilid, nifekalant, prokainamid, kinidin, sotalol)
- noen legemidler for å behandle bakterie- eller soppinfeksjoner (f.eks. azitromycin, ciprofloksacin, klaritromycin, erytromycin, levofloksacin, moksifloksacin, roksitromycin, flukonazol) eller malaria (f.eks. klorokin, halofantrin, hydroksyklorokin)
- noen legemidler som brukes til å behandle gastrointestinale lidelser (f.eks. klorpromazin, domperidon, droperidol og ondansetron mot kvalme; loperamid mot diaré)
- noen legemidler som brukes til å behandle schizofreni og stemningslidelser (f.eks. klorprotiksen, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpirid)
- andre (f.eks. anagrelid og cilostazol for å forhindre blodpropp; bepridil mot høyt blodtrykk; donepezil mot Alzheimers sykdom; metadon mot smerte og opioidavhengighet; pimozid mot tics forbundet med Tourettes syndrom; terfenadin mot allergisk rhinitt; terodilin mot blæreinkontinens)

Snakk med legen din dersom du tar disse eller andre legemidler.

Inntak av KRAZATI sammen med mat og drikke

Å drikke visse merker av grapefruktjuice og i store mengder mens du begynner å ta KRAZATI, kan øke sjansen for å få bivirkninger ved å øke nivåene av KRAZATI i blodet.

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke bruk KRAZATI dersom du er gravid, eller mistenker at du er gravid, med mindre legen din har anbefalt det. Effektene av KRAZATI hos gravide kvinner er ikke kjent.

Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke en effektiv prevensjonsmetode for å unngå å bli gravid under behandling med KRAZATI og i minst 5 dager etter siste dose. Snakk med legen din om hvilken prevensjon som er best for deg.

Amming

Du må **ikke** amme spedbarnet ditt mens du blir behandlet med KRAZATI. Det er ikke kjent om dette legemidlet overføres til spedbarnet via morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

KRAZATI har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du føler deg svimmel, har en snurrende følelse eller tretthet, må du ikke kjøre bil, bruke maskiner eller delta i aktiviteter som setter deg selv eller andre i fare.

3. Hvordan du bruker KRAZATI

Du vil bli forskrevet dette legemidlet av en lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft. Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er **tre 200 mg tabletter (totalt 600 mg) tatt to ganger daglig.**

Du må ikke endre dosen med mindre legen eller apoteket ber deg om det. Legen din kan redusere dosen eller stoppe legemidlet avhengig av hvor godt du tåler det.

Hvordan du skal ta det

Ta legemidlet til samme tid hver dag.

Du kan ta legemidlet med eller uten mat.

Svelg tablettene hele med vann.

Hvis du ikke kan svelge hele tabletter:

- Plasser dosen med KRAZATI i et halvt glass (ikke mindre enn 120 ml) kullsyrefritt, romtemperert drikkevann, uten å knuse tablettene. Ikke bruk andre væsker, inkludert syrlige drikker (f.eks. fruktjuice).
- Snurr forsiktig til blandingen ser hvit ut med små biter av tablettene. Ikke tygg bitene.
- Drikk blandingen umiddelbart.
- Skyll glasset med et ekstra halvt glass vann og drikk det umiddelbart for å være sikker på at du har tatt hele dosen med KRAZATI.

Dersom du tar for mye av KRAZATI

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du tar flere tabletter enn anbefalt.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt KRAZATI

Dersom du kaster opp etter å ha tatt en dose, ikke ta en ekstra dose. Ta neste dose til neste planlagte tidspunkt.

Dersom du har glemt å ta KRAZATI

Dersom du glemmer en dose, ta den så snart som mulig. Dersom du glemmer dosen med mer enn 4 timer, hopp over den dosen og ta den vanlige dosen til neste planlagte tidspunkt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med KRAZATI

Ikke slutt å ta dette legemidlet. Snakk med legen din først. Det er viktig å ta dette legemidlet hver dag, så lenge legen din ber deg om det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) og alvorlige mulige bivirkninger av KRAZATI er:

- QT-forlengelse, et hjerteledningsavvik som kan føre til en livstruende hjerterytme.

Snakk med lege umiddelbart dersom du utvikler:

- brystmerter
- kortpustethet
- rask puls eller hjertebank.

Legen din kan overvåke hjertet ditt med et EKG (elektrokardiogram) og kan bestemme seg for å enten redusere dosen med KRAZATI eller stoppe behandlingen (se avsnitt 2).

- Økte nivåer av visse leverenzymer (ALAT, ASAT) og bilirubin (et stoff i leveren som kan forårsake gulfarging av hud og øyne) er tegn på leverproblemer. Legen din bør ta blodprøver for å sjekke hvor godt leveren din fungerer og kan bestemme seg for enten å redusere eller avbryte dosen eller stoppe behandlingen med KRAZATI (se avsnitt 2).

Andre bivirkninger av KRAZATI kan omfatte:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave nivåer av røde blodlegemer (anemi) som kan forårsake tretthet og blek hud
- lave nivåer av lymfocytter (en type hvite blodlegemer; lymfocytopeni)
- lavt natriumnivå i blodet som kan forårsake hodepine, tretthet, anfall og koma
- tap av appetitt
- svimmelhet, en snurrende følelse
- et tegn på forverrede nyreproblemer (økt kreatinin)
- kvalme
- diaré
- oppkast
- unormale blodprøveresultater indikerer høye nivåer av lipase og/eller amylase i blodstrømmen
- tretthet, svakhet
- hevelse spesielt i ankler og føtter på grunn av væskeretensjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- betennelse i lungene som forårsaker kortpustethet og hoste (pneumonitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KRAZATI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på glassets etikett og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av KRAZATI

- Virkestoff er adagrasib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg adagrasib.
- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460), mannitol (E 421), krysspovidon, kolloidal vannfri silika (E 551), magnesiumstearat (vegetabilsk).

Filmdrasjering

Hypromellose, titandioksid (E 171), polydekstrose (E 1200), talkum (E 553b), maltodekstrin, mediumkjededede triglyserider (vegetabilsk).

Hvordan KRAZATI ser ut og innholdet i pakningen

KRAZATI filmdrasjerte tabletter er hvite til offwhite og ovale, med en stilisert «M» på den ene siden og merket med «200» på den andre siden.

Legemidlet kommer i hvite ugjennomsiktige plastflasker med hvitt, barnesikret lokk og varmeinduksjonsforsegling. Hver flaske inneholder to tørkemiddelpakker med silikagel som må oppbevares i flasken for å beskytte tablettene mot fuktighet. De må ikke svelges.

Pakningsstørrelser er flasker med enten 120 eller 180 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert måned ÅÅÅÅ.

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).