

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

KRAZATI 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de adagrasib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, oval, branco a esbranquiçado, de aproximadamente 8 mm x 16 mm, com um «M» estilizado num lado e «200» marcado no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

KRAZATI como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com : cancro do pulmão de não-pequenas células (CPCNP) avançado com mutação *KRAS* G12C e progressão da doença após pelo menos uma terapia sistémica anterior.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com KRAZATI deve ser iniciado por um médico experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos.

A presença de uma mutação *KRAS* G12C tem de ser confirmada utilizando uma análise validada antes do início da terapia com KRAZATI.

Posologia

A dose recomendada de KRAZATI é de 600 mg (três comprimidos de 200 mg) duas vezes por dia.

Duração do tratamento

O tratamento com KRAZATI é recomendado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses atrasadas ou em falta

Os doentes devem ser aconselhados a tomarem a dose normalmente se tiverem decorrido menos de 4 horas desde a hora programada para a dose. Se a dose estiver em falta há mais de 4 horas, deve ser omitida e a toma deve ser retomada na dose programada seguinte. Caso ocorra vômito após a toma de uma dose, os doentes devem ser aconselhados a não tomarem uma dose adicional. A dose seguinte deve ser tomada conforme prescrito.

Ajustes posológicos durante o tratamento

Os níveis de redução da dose recomendados para o tratamento de reações adversas são delineados na Tabela 1.

Tabela 1: Níveis de redução da dose recomendados para reações adversas

Nível de redução da dose	Dosagem reduzida
Primeira redução da dose	Dois comprimidos de 200 mg (400 mg) duas vezes por dia
Segunda redução da dose	Três comprimidos de 200 mg (600 mg) uma vez por dia

As modificações da dose recomendadas para reações adversas são fornecidas na Tabela 2. As reações adversas graves (por ex., de grau 3) ou intoleráveis exigem a interrupção de KRAZATI até que se observe uma melhoria suficiente, antes de se retomar a toma.

Tabela 2: Modificações da dose recomendadas para reações adversas

Reação adversa	Gravidade ^a	Modificação do tratamento
Náuseas ou vômito, apesar de cuidados de apoio adequados (incluindo terapêutica antiemética)	Grau 3 ou 4	Suspender KRAZATI até recuperação para $\leq$ grau 1 ou regresso à situação inicial Retomar KRAZATI no nível posológico imediatamente inferior
Diarreia, apesar de cuidados de apoio adequados (incluindo terapêutica antidiarreica)	Grau 3 ou 4	Suspender KRAZATI até recuperação para $\leq$ grau 1 ou regresso à situação inicial Retomar KRAZATI no nível posológico imediatamente inferior
Hepatotoxicidade	AST ou ALT de grau 2 (3 a 5 vezes o LSN)	Diminuir KRAZATI para o nível inferior seguinte
	AST ou ALT de grau 3 ou 4 (> 5 vezes o LSN)	Suspender KRAZATI até recuperação para $\leq$ grau 1 ou regresso à situação inicial Retomar KRAZATI no nível posológico imediatamente inferior
	AST ou ALT $> 3 \times$ LSN com bilirrubina total $> 2 \times$ LSN na ausência de causas alternativas	Descontinuar KRAZATI permanentemente
QTc prolongado	Grau 3 (QTc ≥ 501 ms ou alteração > 60 ms em relação à situação inicial)	Suspender KRAZATI até recuperação para $\leq$ grau 1 ou regresso à situação inicial Retomar KRAZATI no nível posológico imediatamente inferior
	Grau 4 (arritmia ventricular)	Descontinuar KRAZATI permanentemente
Outras reações adversas	Grau 3 ou 4	Suspender KRAZATI até recuperação para $\leq$ grau 1 ou regresso à situação inicial Retomar KRAZATI no nível posológico imediatamente inferior

ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; LSN = Limite Superior do Normal

^a Graus definidos pela versão 5.0 dos critérios «Common Terminology Criteria for Adverse Events» do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE)

Populações especiais

População idosa

Não se observou nenhuma diferença clinicamente relevante em doentes com idade superior e inferior a 65 anos. Existem dados limitados de segurança e eficácia em doentes com idade igual ou superior a 75 anos. Não se recomenda nenhum ajuste posológico (ver «Populações especiais» na secção 4.8).

Compromisso hepático

Não se esperam nenhuma diferença clinicamente significativas na farmacocinética de adagrasib em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave (classes A a C de Child-Pugh). Não se recomenda nenhum ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não se recomenda nenhum ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de adagrasib em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

Modo de administração

KRAZATI é administrado por via oral. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos e devem ser engolidos inteiros com água. A administração com alimentos pode melhorar a tolerabilidade.

Administração a doentes com dificuldade em engolir sólidos

Os doentes podem dispersar os comprimidos em 120 ml de água sem gás à temperatura ambiente, sem os esmagar. Não se podem utilizar outros líquidos. Os doentes devem mexer até à dispersão dos comprimidos e beber imediatamente. A mistura poderá ter um aspeto branco com pequenos pedaços dos comprimidos, que não devem ser mastigados. O recipiente tem de ser enxaguado com 120 ml adicionais de água, que devem ser tomados imediatamente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante de substratos de CYP3A com um índice terapêutico estreito (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações adversas gastrointestinais

Podem ocorrer reações adversas gastrointestinais (GI) com adagrasib, incluindo diarreia, náuseas e vômito (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados e tratados utilizando cuidados de apoio, incluindo antidiarreicos, antieméticos ou reidratação, conforme indicado. Com base na gravidade da reação adversa, a dose de KRAZATI deve ser ou reduzida ou suspensa temporariamente até ao regresso à situação $\leq$ grau 1 ou regresso à situação inicial e, depois, retomada a uma dose reduzida (ver secção 4.2).

Hepatotoxicidade

Ocorreram transaminases aumentadas em doentes tratados com adagrasib (ver secção 4.8).

As análises laboratoriais hepáticas, incluindo AST, ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina no sangue devem ser monitorizadas antes do início do tratamento e mensalmente durante 3 meses após o início do tratamento com KRAZATI e conforme clinicamente indicado, com análises mais frequentes em doentes que desenvolvam elevações de transaminases e/ou fosfatase alcalina. Com base na gravidade da reação adversa, a dose de adagrasib deve ser ou reduzida; ou suspensa temporariamente até ao regresso à situação $\leq$ grau 1 ou regresso à situação inicial e, depois, retomada a uma dose reduzida; ou permanentemente descontinuada. Na secção 4.2 são fornecidas orientações específicas relativas à gestão da dose de KRAZATI em doentes com transaminases aumentadas.

QT prolongado

Pode ocorrer intervalo QTc prolongado em doentes tratados com adagrasib (ver secção 4.8). Recomenda-se a realização de um eletrocardiograma (ECG) inicial em todos os doentes antes do início do tratamento e a respetiva repetição durante o tratamento.

Sempre que possível, a utilização de KRAZATI deve ser evitada em doentes com síndrome do segmento QT largo congénito, em doentes com QTc prolongado concomitante e em doentes que tenham tido no passado arritmia *torsades de pointes*. Deve considerar-se a monitorização periódica com eletrocardiogramas e eletrólitos em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, anomalias dos eletrólitos ou em doentes a tomarem medicamentos que prolonguem reconhecidamente o intervalo QTc. Com base na gravidade da reação adversa e após correção de quaisquer possíveis perturbações dos eletrólitos, o tratamento com KRAZATI pode ser continuado com uma dose reduzida ou descontinuado temporariamente, retomando-se de seguida com uma dose reduzida após o regresso à situação $\leq$ grau 1 ou regresso à situação inicial. No caso de doentes que desenvolvam intervalo QTc prolongado com sinais ou sintomas de arritmia potencialmente fatal, KRAZATI deve ser descontinuado permanentemente (ver secções 4.2, 4.5 e 4.8). Deve evitar-se a utilização de medicamentos que prolonguem reconhecidamente o intervalo QTc (ver secção 4.5).

Substratos de CYP3A

Adagrasib é um forte inibidor de CYP3A4. É contraindicada a coadministração de medicamentos altamente dependentes do CYP3A para a sua depuração e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (p. ex., alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, di-hidroergotamina, quetiapina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, ticagrelor e tacrolimus).

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) e reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem ser fatais ou potencialmente fatais, foram notificadas em associação com KRAZATI.

Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. Em caso de suspeita de uma SCAR, KRAZATI deve ser suspenso e o doente deve ser encaminhado para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se se confirmar a presença de SJS, TEN ou DRESS relacionado com adagrasib, KRAZATI deve ser descontinuado permanentemente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos *in vitro* demonstraram que adagrasib é metabolizado principalmente por CYP3A4 e é um inibidor reversível de CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, bem como um inibidor de CYP3A4 dependente do tempo. *In vitro*, adagrasib é um substrato de BCRP e inibe P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 e OCT1.

Efeitos de outros medicamentos sobre adagrasib

Indutores fortes de CYP3A

A coadministração de múltiplas doses de 600 mg de rifampicina QD (indutor forte de CYP3A4) com uma dose única de 600 mg de adagrasib diminuiu a C_{max} de adagrasib em 88% e a AUC de adagrasib em 95% em participantes saudáveis. Deve evitar-se a utilização concomitante de indutores fortes de CYP3A.

Inibidores fortes de CYP3A

A C_{max} de adagrasib aumentou 2,4 vezes e a AUC de adagrasib aumentou 4 vezes após a utilização concomitante de uma dose única de 200 mg (0,33 vezes a dose recomendada aprovada) com itraconazol (um inibidor forte de CYP3A). Deve evitar-se a utilização concomitante de inibidores fortes de CYP3A.

Efeitos de adagrasib sobre outros medicamentos

Substratos de enzimas do citocromo P450 (CYP)

Substratos de CYP3A4: A coadministração de midazolam (um substrato sensível de CYP3A4) por via oral com múltiplas doses de adagrasib (400 mg BID) aumentou a AUC de midazolam aproximadamente 21 vezes em participantes saudáveis. Prevê-se que a administração de múltiplas doses de 600 mg de adagrasib BID a doentes aumente a AUC de midazolam por via oral 31 vezes. Evitar a utilização concomitante de adagrasib com substratos sensíveis de CYP3A, salvo recomendação em contrário no RCM desses substratos.

Substratos de CYP2C9: *In vitro*, o adagrasib inibe o CYP2C9. Evitar a utilização concomitante de adagrasib com substratos sensíveis de CYP2C9 quando alterações mínimas da concentração possam provocar reações adversas graves, salvo recomendação em contrário no RCM desses substratos.

Substratos de CYP2D6: A coadministração de dextrometorfano (um substrato sensível de CYP2D6) com múltiplas doses de adagrasib (400 mg BID) aumentou a AUC de dextrometorfano aproximadamente 1,8 vezes em participantes saudáveis. Prevê-se que a administração de 600 mg de adagrasib BID a doentes aumente a AUC de dextrometorfano 2,4 vezes. Evitar a utilização concomitante de adagrasib com substratos sensíveis de CYP2D6 quando alterações mínimas da concentração possam provocar reações adversas graves, salvo recomendação em contrário no RCM desses substratos.

Sistemas transportadores

Substratos de glicoproteína P (P-gp)

A administração de uma dose única de 600 mg de adagrasib aumentou a C_{max} e a AUC da digoxina (um substrato de P-gp) 1,1 vezes e 1,4 vezes, respetivamente, em participantes saudáveis. Evitar a utilização concomitante de adagrasib com substratos de P-gp quando alterações mínimas da concentração possam provocar reações adversas graves, salvo recomendação em contrário no RCM desses substratos.

Substratos de proteína de resistência ao cancro da mama (Breast Cancer Resistance Protein — BCRP) ou polipéptidos transportadores de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1)

Não se observaram nenhuma diferença clinicamente significativas na farmacocinética da rosuvastatina (um substrato de BCRP/OATP1B1) quando coadministrada com adagrasib.

Medicamentos que prologam o intervalo QTc

Desconhece-se o efeito da coadministração de medicamentos que prolongam reconhecidamente o intervalo QTc com adagrasib. Deve evitar-se a utilização de medicamentos que prolonguem reconhecidamente o intervalo QTc. Caso a administração concomitante de tais medicamentos não possa ser evitada, deve realizar-se uma monitorização periódica com ECG (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

A utilização de adagrasib não é recomendada em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar que estejam a receber adagrasib têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 5 dias após a última dose de adagrasib.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de adagrasib em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Adagrasib não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

A quantidade de dados sobre a presença de adagrasib ou dos respetivos metabolitos no leite humano, sobre os efeitos de adagrasib em crianças amamentadas ou sobre a produção de leite é inexistente. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Adagrasib não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos de adagrasib na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de adagrasib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas (incluindo vertigens e fadiga) após a administração de adagrasib (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados sobre a possibilidade de ocorrência de tonturas e de que, se forem afetados, não devem conduzir, utilizar máquinas ou participar em outras atividades nas quais isso colocaria em risco os próprios doentes ou outras pessoas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são diarreia (71,5%), náuseas (68,1%), vômito (57,7%), fadiga (57,3%), anemia (33,5%), creatininemia aumentada (31,5%), apetite diminuído (30,0%), edema periférico (30,0%), AST aumentada (28,5%), ALT aumentada (27,7%), tonturas (21,5%), hiponatremia (21,2%) e fosfatase alcalina no sangue aumentada (20,0%).

As reações adversas graves (grau ≥ 3 segundo os critérios NCI CTCAE) mais frequentes são anemia (11,2%), fadiga (8,8%), hiponatremia (6,2%), lipase aumentada (5,8%), número de linfócitos diminuído (5,0%), intervalo QT prolongado do ECG (5,0%), ALT aumentada (5,0%) e AST aumentada (5,0%).

As reações adversas graves mais frequentes são creatininemia aumentada (2,7%), hiponatremia (2,7%) e náuseas (2,3%).

As reações adversas que provocam descontinuação do tratamento são pneumonite ($< 1\%$), náuseas ($< 1\%$), fadiga ($< 1\%$), ALT aumentada ($< 1\%$) e AST aumentada ($< 1\%$).

As reações adversas mais frequentes que provocam redução ou interrupção da dose são náuseas (20,4%), fadiga (14,6%), diarreia (14,2%), vômito (13,5%), ALT aumentada (11,2%), AST aumentada

(9,2%), creatinina sérica aumentada (6,2%), intervalo QT prolongado do ECG (5,8%) e anemia (5,0%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos clínicos estão listadas por classe de sistema de órgãos, termos preferenciais e frequência.

As estimativas de frequência de reações adversas derivam de 260 doentes expostos a 600 mg de adagrasib duas vezes por dia com uma duração mediana de 7,3 meses em estudos clínicos agrupados envolvendo doentes com CPCNP (n = 188) com mutação *KRAS* G12C positiva, localmente avançado ou metastático, cancro colorretal (n = 46) e outros tumores sólidos (n = 26). Ver secção 5.1 para obter informações sobre as características dos participantes no estudo clínico principal.

As frequências de reações adversas de estudos clínicos são apresentadas como frequências de acontecimentos adversos de todas as causas; uma proporção dos acontecimentos incluídos na estimativa de frequência para uma reação adversa pode ter outras causas, como a doença tratada, medicamentos concomitantes ou outras causas não relacionadas.

As frequências definem-se como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). No âmbito de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

Tabela 3: Reações adversas notificadas em doentes tratados com adagrasib

	Todos os participantes foram tratados em estudos clínicos com 600 mg de adagrasib duas vezes por dia N = 260		
Classe de sistemas de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Todos os graus %	Grau ≥ 3 %
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito frequentes	33,5	11,2
Número de linfócitos diminuído ¹	Muito frequentes	10,8	5,0
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hiponatremia	Muito frequentes	21,2	6,2
Apetite diminuído	Muito frequentes	30,0	2,3
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas ²	Muito frequentes	21,5	1,5
Cardiopatias			
Intervalo QT prolongado do ECG	Muito frequentes	17,3	5,0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Pneumonite	Frequentes	5,4	1,9
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequentes	71,5	4,6
Náuseas	Muito frequentes	68,1	4,2
Vômito	Muito frequentes	57,7	1,9
Lipase aumentada	Muito frequentes	13,1	5,8
Amilase aumentada	Muito frequentes	11,9	< 1
Afeções hepatobiliares			
Hepatotoxicidade ³	Muito frequentes	39,2	7,7
Doenças renais e urinárias			
Creatininemia aumentada	Muito frequentes	31,5	< 1
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga ⁴	Muito frequentes	57,3	8,8
Edema periférico	Muito frequentes	30,0	< 1

¹ Inclui número de linfócitos diminuído e linfocitopenia

² Inclui tonturas e vertigens

³ Inclui AST aumentada, ALT aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, bilirrubinemia aumentada, gamaglutamiltransferase aumentada, enzima hepática aumentada, prova da função hepática aumentada e lesão hepática mista

⁴ Inclui fadiga e astenia

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais (GI) ocorrem em 90,0% dos doentes que tomam adagrasib e incluem diarreia (71,5%, ≥ G3 4,6%), náuseas (68,1%, ≥ G3 4,2%) e vômito (57,7%, ≥ G3 1,9%). Esses acontecimentos podem provocar possíveis consequências como desidratação, hiponatremia, creatininemia aumentada e lesão renal aguda.

A diarreia, as náuseas e o vômito resultaram em interrupção ou redução da dose em 14,2%, 20,4% e 13,5% dos doentes, respetivamente. As descontinuações devido a náuseas corresponderam a 0,4%. Não foi notificada nenhuma descontinuação do tratamento devido a diarreia ou vômito.

Hepatotoxicidade

As reações relacionadas com hepatotoxicidade foram notificadas em 39,2% (todos os graus) e 7,7% (grau ≥ 3) dos doentes tratados com adagrasib. As elevações de ALT ocorreram em 27,7% dos doentes e as elevações de AST em 28,5% dos doentes. As elevações de ALT e AST de grau ≥ 3 ocorreram

cada uma em 5,0% dos doentes. Foi notificada lesão hepática em < 1% dos doentes. O tempo mediano até ao primeiro início de reações adversas foi de 22 dias para ALT e AST aumentadas, 39,5 dias para bilirrubinemia aumentada e 25,5 dias para fosfatase alcalina no sangue aumentada, com uma duração mediana de 17, 15, 7,5 e 22 dias, respetivamente.

As elevações de ALT resultaram na interrupção e/ou redução da dose em 11,2% dos doentes e as elevações de AST resultaram na interrupção e/ou redução da dose em 9,2% dos doentes. As descontinuações devido a elevações de AST ou ALT corresponderam, cada uma, a 0,4%.

QT prolongado

Ocorreu intervalo QT corrigido prolongado (QTcF) superior a 500 ms em 6,6% de 257 doentes com avaliações de ECG inicial e no estudo. O aumento do intervalo QTcF > 60 ms em relação à situação inicial ocorreu em 13,2% dos doentes. O tempo mediano até ao primeiro início de intervalo QT prolongado notificado como acontecimento adverso grave (grau 3 e superior dos critérios CTCAE) foi de 8 dias com uma duração mediana de 6 dias.

O intervalo QT prolongado resultou em interrupção e/ou redução da dose em 5,8% dos doentes (ver secções 4.2 e 4.4). Não se observou nenhuma descontinuação do tratamento decorrente de intervalo QT prolongado.

Anemia

Foi notificada anemia de qualquer grau em 33,5% dos doentes, tendo 11,2% dos doentes com acontecimentos de grau ≥ 3 . O tempo mediano até ao primeiro início após a primeira dose foi de 22 dias, com uma duração mediana de 31 dias. A anemia levou à redução da dose ou interrupção da dosagem em 5,0% dos doentes. Não foi notificada nenhuma descontinuação do tratamento decorrente de anemia.

Creatininemia aumentada

Foi notificada creatininemia aumentada de qualquer grau em 31,5% dos doentes, tendo < 1% dos doentes com acontecimentos de grau ≥ 3 . O tempo mediano até ao primeiro início após a primeira dose foi de 10,5 dias, com uma duração mediana de 23,0 dias. Os casos trataram-se, na sua maioria, de resultados laboratoriais que exigiram uma intervenção e desconhece-se se esses aumentos refletem uma diminuição na taxa de filtração glomerular. A creatininemia pode ainda ter resultado de perda de líquidos gastrointestinais, que também pode estar associada a desidratação e/ou hiponatremia.

A creatininemia aumentada provocou redução ou interrupção da dose em 6,2% dos doentes. Não se observou nenhuma descontinuação do tratamento decorrente de creatininemia aumentada.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia em 21,2% (todos os graus) e 6,2% (grau ≥ 3) dos doentes tratados com adagrasib. A hiponatremia provocou redução ou interrupção da dose em 3,1% dos doentes. O tempo mediano até ao primeiro início após a primeira dose foi de 24 dias, com uma duração mediana de 15 dias. Não se observou nenhuma descontinuação do tratamento decorrente de hiponatremia.

Populações especiais

Idosos

O adagrasib foi estudado em 117 doentes com idade ≥ 65 anos. Quando comparados com os doentes com idade < 65 anos, não se observou nenhuma diferença clinicamente relevante no perfil de segurança, exceto para fadiga (62,4% vs. 51,7%); apetite diminuído (37,6% vs. 23,8%); e tonturas (27,4% vs. 15,4%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, o tratamento deve ser interrompido e devem ser iniciadas medidas gerais de suporte, conforme adequado. Não existe nenhum antídoto ou tratamento específico para sobredosagem de adagrasib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX77

Mecanismo de ação

Adagrasib é um inibidor seletivo e irreversível de KRAS (homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten) G12C que se liga de forma covalente à cisteína mutante em KRAS G12C e bloqueia a proteína KRAS mutante na sua conformação inativa ligada a GDP, o que impede a sinalização a jusante dependente de KRAS. Adagrasib inibe o crescimento e a viabilidade de células tumorais em células com mutações KRAS G12C e resulta em regressão em modelos tumorais não clínicos com mutação KRAS G12C positiva com atividade mínima fora do alvo.

Eletrofisiologia cardíaca

Com base na relação concentração-QTcF, a alteração média (IC de 90%) de QTcF em relação à situação inicial (Δ QTcF) foi de 17,93 ms (15,13 ms – 20,73 ms) à concentração máxima da média geométrica populacional em estado estacionário ($C_{\max,ss}$) em doentes após a administração de 600 mg de adagrasib duas vezes por dia.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de adagrasib foi avaliada no KRYSTAL-1 (Estudo 849-001), um estudo de coortes multicêntrico, com um único braço, aberto e com expansão múltipla. Os doentes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação KRAS G12C que tinham recebido anteriormente tratamento com um regime à base de platina e um inibidor de ponto de controlo imunitário foram incluídos na coorte de eficácia pivô, a Coorte A. A identificação de uma mutação KRAS G12C foi determinada prospetivamente em tecido tumoral por laboratórios locais utilizando amostras de sequenciação de nova geração (NGS), de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou sequenciação de Sanger. Os doentes com metástases cerebrais ativas, meningite carcinomatosa, antecedentes de hemoptise ou hemorragia significativa recente ou tratamento anterior com um inibidor de KRAS G12C foram excluídos da coorte pivô. Os doentes receberam adagrasib 600 mg por via oral duas vezes por dia como monoterapia até ocorrer toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

O critério de avaliação («endpoint») de eficácia primário para a Coorte A foi a Taxa de Resposta Objetiva (TRO) de acordo com a versão 1.1 dos critérios RECIST e a Duração da Resposta (DR) foi um critério de avaliação secundário. Avaliaram-se ambos os critérios de avaliação por revisão central independente com ocultação.

No total, foram incluídos 116 doentes, que foram tratados com adagrasib durante um tempo mediano de 5,7 meses e um tempo médio de 7,0 meses.

A idade mediana foi de 64,0 anos (intervalo: 25 a 89 anos); 56,0% eram do sexo feminino; 83,6% eram de ascendência branca; 7,8% eram de ascendência negra; 4,3% eram de ascendência asiática e 4,3% eram de outra ascendência. O índice de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) foi 0 (15,5%) ou 1 (83,6%). A histologia tumoral era adenocarcinoma para 97,4% dos

doentes e 88,8% dos doentes tinham doença metastática. Os doentes receberam um número mediano de 2 terapias sistémicas anteriores (intervalo: 1 a 7); 43,1% receberam 1 linha, 34,5% receberam 2 linhas, 10,3% receberam 3 linhas e 12,1% receberam 4 ou mais linhas; 98,3% receberam tanto terapia anterior à base de platina como terapia anterior anti-PD-1/PD-L1. As localizações de doença incluíram: pulmões (86,2%), gânglios linfáticos (58,6%), osso (43,1%), cérebro (29,3%), fígado (20,7%), glândulas suprarrenais (19,8%) e outras (30,2%).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia para doentes com CPCNP avançado com mutação *KRAS* G12C anteriormente tratados com quimioterapia à base de platina e um inibidor de ponto de controlo imunitário no KRYSTAL-1

Critério de avaliação	Adagrasib (n = 116)
Taxa de resposta objetiva (IC de 95%)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Taxa de resposta completa, %	0,9
Taxa de resposta parcial, %	40,5
Duração da resposta^{a,b}	
Número de doentes com uma resposta objetiva	48
Mediana em meses (IC de 95%)	8,5 (6,2; 13,8)
Proporção de respostas $\geq$ 6 meses, % ^c	58,3

IC = Intervalo de Confiança

^a Avaliação por Revisão Central Independente com Ocultação (Blinded Independent Central Review — BICR)

^b Com base na data-limite de dados de 15 de outubro de 2021

^c Proporção de doentes observada com duração da resposta para além do tempo de referência

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com adagrasib em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento de todas as malignidades sólidas e hematológicas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Caracterizou-se a farmacocinética de adagrasib em participantes saudáveis e em doentes com mutação *KRAS* G12C. A AUC e C_{max} de adagrasib aumentam de forma proporcional à dose no intervalo de dose de 400 mg a 600 mg. No caso de um regime posológico de 600 mg duas vezes por dia para os doentes, o estado estacionário de adagrasib foi atingido no prazo de 8 dias após a dosagem e a acumulação de adagrasib foi aproximadamente 6 vezes superior relativamente a uma dose única.

Absorção

Desconhece-se a biodisponibilidade oral absoluta de adagrasib. O T_{max} mediano de adagrasib é de aproximadamente 6 horas.

Efeito dos alimentos

Não se observaram nenhuma diferença clinicamente significativas na farmacocinética de adagrasib após a administração de uma refeição com elevado teor de matéria gorda e calorias.

Distribuição

A média geométrica (CV%) do volume de distribuição aparente de adagrasib (V_z/F) em participantes saudáveis é de 942 l (57%). A ligação de adagrasib a proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 99%.

Eliminação

Com base numa análise de FC populacional, a semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) estimada e a depuração oral aparente (CL/F) em estado estacionário em doentes são aproximadamente de 29 horas e 25,8 l/h, respetivamente.

Metabolismo

Adagrasib é metabolizado principalmente por CYP3A4 e inibe o seu próprio metabolismo por CYP3A4.

Excreção

Após uma dose única por via oral de adagrasib radiomarcado, aproximadamente 75% da dose foi recuperada nas fezes e 4,5% recuperada na urina.

Populações especiais

Com base numa análise de farmacocinética populacional, não se observaram nenhuma diferença clinicamente significativas na farmacocinética de adagrasib baseadas na idade (19 anos a 89 anos), no sexo, na ascendência (branca, negra e asiática), no peso corporal (36 kg a 139 kg), no índice de desempenho do ECOG (0, 1) ou na carga tumoral. Não se esperam nenhuma diferença clinicamente significativas na farmacocinética de adagrasib em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (CLcr de 15 a < 90 ml/min estimada pela equação de Cockcroft-Gault) ou em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave (classes A a C de Child-Pugh).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de segurança não clínicos de dose repetida com adagrasib, ocorreram mortes precoces de ratos com uma dose ≥ 300 mg/kg/dia (dose humana equivalente de 2900 mg/dia). Nos animais que sobreviveram, a evidência principal em ratos e cães foi fosfolipidose multiorgânica reversível. No rato, os tecidos-alvo incluíram: pulmão; traqueia; coração; músculo esquelético; medula óssea; baço; pâncreas; e órgãos sexuais de fêmeas. No cão, os tecidos-alvo incluíram: medula óssea; pulmão; coração; e baço. A extensão da vacuolização e a presença de macrófagos espumosos tiveram mais relevo no rato, em comparação com o cão, e esses efeitos ocorreram em ambas as espécies com exposições sistémicas (com base na AUC) inferiores às dos seres humanos aos quais se administrou 600 mg de adagrasib duas vezes por dia. O nível sem efeitos adversos observados no estudo de 13 semanas em ratos e cães foi de 150 mg/kg/dia (dose humana equivalente de 1450 mg/dia) e de 15 mg/kg (dose humana equivalente de 600 mg/dia), respetivamente.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Adagrasib não foi mutagénico nem genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com adagrasib.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de fertilidade específicos com adagrasib em animais. Nos estudos de toxicologia gerais realizados em ratos e cães, houve evidência de vacuolização nos órgãos sexuais de fêmeas, o que sugeriu fosfolipidose e se reverteu após a cessação da dosagem, não tendo sido considerada adversa.

A administração de adagrasib a fêmeas de rato gestantes com doses de até 270 mg/kg/dia (dose humana equivalente de 2600 mg/dia) durante períodos de organogênese provocou toxicidades maternas; contudo, a 90 mg/kg/dia (dose humana equivalente de 870 mg/dia) não houve efeitos adversos no desenvolvimento materno ou fetal. Em coelhos, não houve efeitos adversos maternos e fetais com doses de 30 mg/kg/dia (dose humana equivalente de 580 mg/dia). Doses mais elevadas em coelhos provocaram toxicidades maternas e letalidade embriofetal. Nos estudos tanto em ratos como em coelhos, as exposições associadas a níveis de dose sem efeitos adversos foram inferiores (menos de 1 vez) em comparação com o que se obteve em seres humanos com a dose clínica de 600 mg duas vezes por dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E 460)

Manitol (E 421)

Crospovidona

Sílica coloidal anidra (E 551)

Estearato de magnésio (vegetal)

Revestimento por película

Hipromelose

Dióxido de titânio (E 171)

Polidextrose (E 1200)

Talco (E 553b)

Maltodextrina

Triglicéridos de cadeia média (vegetais)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem exterior contém um frasco branco opaco em PEAD com um fecho resistente à abertura por crianças branco em polipropileno e selo em folha de alumínio por indução térmica. Cada frasco em PEAD contém dois recipientes de 1 g de dessecante de sílica-gel.

Apresentações: frascos com 120 e 180 comprimidos revestidos por película.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 5 de janeiro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De modo a confirmar a eficácia e segurança de adagrasib no tratamento de doentes com CPCNP com mutação <i>KRAS</i> G12C, o Titular da AIM deve submeter o relatório de estudo clínico para o estudo clínico de Fase 3 KRYSTAL-12, comparando adagrasib <i>versus</i> docetaxel para o tratamento de doentes com CPCNP com mutação <i>KRAS</i> G12C anteriormente tratados. O relatório de estudo clínico será submetido até:	T3/2024

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

KRAZATI 200 mg comprimidos revestidos por película adagrasib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de adagrasib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1744/001 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/23/1744/002 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

KRAZATI 200 mg [Apenas acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. [Apenas acondicionamento secundário]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN [Apenas acondicionamento secundário]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

KRAZATI 200 mg comprimidos revestidos por película adagrasib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é KRAZATI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar KRAZATI
3. Como tomar KRAZATI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar KRAZATI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é KRAZATI e para que é utilizado

KRAZATI contém a substância ativa adagrasib e pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como agentes antineoplásicos — medicamentos contra o cancro.

KRAZATI é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro do pulmão chamado : cancro do pulmão de não-pequenas células (CPCNP) quando está em estado avançado ou se alastrou a outras partes do corpo.

KRAZATI é utilizado quando tratamentos anteriores não conseguiram parar eficazmente o desenvolvimento do cancro e quando as células cancerosas têm mutações (alterações) que lhes permitem produzir uma forma anormal de uma proteína chamada KRAS G12C. O seu médico irá realizar primeiro uma análise para detetar essa alteração nas suas células cancerosas, para assegurar que KRAZATI é indicado para si.

Como é que KRAZATI funciona?

A proteína anormal KRAS G12C provoca um desenvolvimento descontrolado das células cancerosas. A substância ativa em KRAZATI, adagrasib, liga-se a essa proteína anormal e impede-a de funcionar, o que poderá retardar ou parar o desenvolvimento do cancro.

Caso tenha quaisquer dúvidas sobre como este medicamento funciona ou porque é que este medicamento lhe foi receitado, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar KRAZATI

Não tome KRAZATI

- se tem alergia ao adagrasib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, uma vez que podem causar efeitos indesejáveis graves e/ou potencialmente fatais:
 - alfuzosina (utilizada no tratamento da hiperplasia benigna da próstata)
 - amiodarona (utilizada no tratamento de problemas de coração)
 - cisaprida (utilizada no tratamento de sintomas de azia noturna e outros distúrbios gastrointestinais)
 - pimozida, quetiapina (medicamentos antipsicóticos)
 - quinidina (utilizada no tratamento da malária e de problemas de coração)
 - ergotamina, di-hidroergotamina (utilizadas no tratamento da enxaqueca)
 - lovastatina, sinvastatina (utilizadas para reduzir os níveis de colesterol)
 - sildenafil (para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar)
 - triazolam (utilizado no tratamento de insónia)
 - sirolímus, tacrolímus (utilizados na prevenção da rejeição de órgãos transplantados)
 - ticagrelor (utilizado na prevenção de ataque cardíaco e acidente vascular cerebral)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar KRAZATI.

KRAZATI pode afetar o seu fígado. O seu médico poderá realizar algumas análises antes de começar a tomar KRAZATI, uma vez por mês durante os primeiros 3 meses do seu tratamento e conforme considerado necessário pelo seu médico. Com base nos resultados dessas análises, a sua dose de KRAZATI pode ser reduzida, interrompida ou parada.

Fale com o seu médico **antes** de tomar KRAZATI:

- se tiver problemas cardíacos ou circulatórios;
- se tiver ou tiver tido atividade elétrica anormal do coração que afete o respetivo ritmo; ou
- se tomar quaisquer medicamentos para o coração associados a risco de problemas de ritmo cardíaco, ver “**Outros medicamentos e KRAZATI**”.

O seu médico irá decidir se este medicamento é adequado para si e poderá vigiar o seu coração através de um eletrocardiograma (ECG; um exame que mede a atividade elétrica do coração) e ajustar a sua dose de KRAZATI em conformidade.

Fale com o seu médico **durante** o seu tratamento:

- se desenvolver problemas, como diarreia, sensação de doença (náuseas) e vômito. O seu médico poderá decidir reduzir ou interromper a dose ou parar o tratamento com KRAZATI;
- se sentir tonturas ou desenvolver quaisquer problemas cardíacos, como batimento cardíaco rápido ou irregular.

Foram notificadas reações cutâneas graves e potencialmente fatais (tais como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos) em associação com KRAZATI.

Pare de utilizar KRAZATI e procure assistência médica imediatamente se detetar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves (que podem incluir manchas avermelhadas não inchadas, em forma de alvo ou circulares, no tronco, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos, erupção cutânea generalizada e gânglios linfáticos aumentados. Estas erupções cutâneas graves são muitas vezes antecedidas de febre e/ou sintomas semelhantes aos da gripe).

Crianças e adolescentes

KRAZATI não foi estudado em crianças ou adolescentes. O tratamento com KRAZATI não é recomendado em pessoas com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e KRAZATI

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isso inclui suplementos herbários e medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque o KRAZATI pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam e alguns outros medicamentos podem afetar o modo como KRAZATI funciona.

Ver “**Não tome KRAZATI**” se estiver a tomar medicamentos que possam interagir com KRAZATI.

Certos medicamentos e suplementos herbários podem piorar o funcionamento de KRAZATI diminuindo a quantidade de KRAZATI no sangue. Esses medicamentos incluem:

- rifampicina (utilizada para tratar tuberculose e outras infeções);
- carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (utilizados para tratar a epilepsia);
- erva-de-são-joão/hipericão (*Hypericum perforatum*; disponível como medicamento ou suplemento herbário para tratar a depressão).

Certos medicamentos podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis do KRAZATI aumentando os níveis de KRAZATI no sangue. Esses medicamentos incluem:

- itraconazol, cetoconazol, posaconazol ou voriconazol (utilizados para tratar infeções fúngicas);
- claritromicina, telitromicina ou troleandomicina (utilizadas para tratar infeções bacterianas);
- ritonavir (utilizado com outros medicamentos para tratar a infeção pelo VIH).

KRAZATI pode aumentar os efeitos indesejáveis de alguns medicamentos aumentando a quantidade desses medicamentos no sangue. Exemplos desses medicamentos incluem:

- varfarina (utilizada para tratar coágulos sanguíneos). O seu médico poderá precisar de vigiar o tempo que o seu sangue demora a coagular (teste do tempo de protrombina ou da relação normalizada internacional [INR]).

Alguns medicamentos podem provocar uma alteração na condução elétrica no seu coração, particularmente quando tomados com KRAZATI. Exemplos incluem:

- alguns medicamentos para perturbações do ritmo cardíaco (por ex., amiodarona, disopiramida, dofetilida, dronedarona, flecainida, hidroquinidina, ibutilida, nifecalante, procainamida, quinidina e sotalol);
- alguns medicamentos para tratar infeções bacterianas ou fúngicas (por ex., azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, roxitromicina e fluconazol) ou malária (por ex., cloroquina, halofantrina e hidroxicloroquina);
- alguns medicamentos utilizados para tratar doenças gastrointestinais (por ex., clorpromazina, domperidona, droperidol e ondansetrom para náuseas; loperamida para diarreia);
- alguns medicamentos utilizados para tratar esquizofrenia e perturbações do humor (por ex., clorprotixeno, citalopram, escitalopram, haloperidol e sulpirida);
- outros (por ex., anagrelida e cilostazol para impedir coágulos sanguíneos; bepridil para hipertensão arterial; donepezilo para Doença de Alzheimer; metadona para a dor e dependência de opioides; pimozida para tiques associados a Doença de Gilles de la Tourette; terfenadina para rinite alérgica; e terodilina para incontinência vesical).

Fale com o seu médico se estiver a tomar estes ou quaisquer outros medicamentos.

KRAZATI com alimentos e bebidas

Beber certas marcas de sumo de toranja e em grandes quantidades enquanto começa a tomar KRAZATI poderá aumentar a sua probabilidade de ter efeitos indesejáveis, através do aumento dos níveis de KRAZATI no sangue.

Gravidez

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome KRAZATI se estiver ou suspeitar que está grávida, salvo aconselhamento em contrário pelo seu médico. Desconhecem-se os efeitos de KRAZATI em mulheres grávidas.

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceutivo eficaz para evitarem engravidar durante o tratamento com KRAZATI e durante pelo menos 5 dias após a última dose. Fale com o seu médico sobre a contraceção mais adequada para si.

Amamentação

Não amamente o seu bebé enquanto está a ser tratada com KRAZATI. Desconhece-se se este medicamento passa para o bebé através do leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de KRAZATI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Caso sinta tonturas, sensação de girar ou cansaço, não conduza, não utilize máquinas, nem participe em atividades nas quais isso o(a) colocaria a si ou outras pessoas em risco.

3. Como tomar KRAZATI

Este medicamento ser-lhe-á receitado por um médico experiente na utilização de medicamentos contra o cancro. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quantidade a tomar

A dose recomendada é de **três comprimidos de 200 mg (600 mg no total) tomados duas vezes por dia**.

Não altere a sua dose, salvo indicação em contrário pelo seu médico ou farmacêutico. Dependendo do seu nível de tolerância, o seu médico poderá diminuir a dose ou parar o seu medicamento.

Como tomar

Tome o medicamento todos os dias à mesma hora.
Pode tomar o medicamento com ou sem alimentos.
Engula os comprimidos inteiros com água.

Se não conseguir engolir os comprimidos inteiros:

- Coloque a sua dose de KRAZATI em meio copo (não inferior a 120 ml) de água potável sem gás à temperatura ambiente, sem esmagar os comprimidos. Não utilize quaisquer outros líquidos, incluindo bebidas ácidas (por ex., sumos de fruta).
- Faça movimentos circulares suaves até que a mistura tenha um aspeto branco com pequenos pedaços de comprimido. Não mastigue os pedaços.
- Beba imediatamente a mistura.

- Enxague o copo com mais meio copo de água e beba imediatamente, para assegurar que toma a dose completa de KRAZATI.

Se tomar mais KRAZATI do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que o recomendado, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se vomitar após tomar KRAZATI

Se vomitar após tomar uma dose, não tome uma dose adicional. Tome a sua dose seguinte à próxima hora programada.

Caso se tenha esquecido de tomar KRAZATI

Caso se esqueça de uma dose, tome-a assim que possível. Caso se esqueça da sua dose durante mais do que 4 horas, não tome essa dose e tome a sua dose habitual à próxima hora programada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar KRAZATI

Não pare de tomar este medicamento. Fale primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias, durante o tempo indicado pelo seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis possíveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas) e graves de KRAZATI são:

- QT prolongado, uma anomalia da condução cardíaca que pode provocar um ritmo cardíaco potencialmente fatal.

Informe imediatamente o seu médico se desenvolver:

- dor torácica (no peito);
- dispneia (falta de ar);
- frequência cardíaca rápida ou batimento cardíaco palpitante.

O seu médico poderá vigiar o seu coração através de um ECG (eletrocardiograma) e poderá decidir reduzir a dose de KRAZATI ou parar o seu tratamento (ver secção 2).

- Níveis aumentados de certas enzimas do fígado (ALT, AST) e bilirrubina (uma substância existente no fígado que provoca amarelecimento da pele e dos olhos), que são sinais de problemas no fígado. O seu médico deve realizar análises sanguíneas para verificar se o seu fígado está a funcionar bem e poderá decidir reduzir ou interromper a dose ou parar o tratamento com KRAZATI (ver secção 2).

Outros efeitos indesejáveis possíveis de KRAZATI poderão incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- níveis baixos de número de eritrócitos (glóbulos vermelhos; anemia), que podem provocar cansaço e pele pálida;
- níveis baixos de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos; linfocitopenia);
- níveis baixos de natremia (sódio no sangue), que podem provocar cefaleia (dor de cabeça), cansaço, convulsões e coma;
- perda de apetite;
- sentir tonturas, uma sensação de girar;
- um sinal de agravamento de problemas dos rins (creatinina aumentada);
- sensação de doença (náuseas);
- diarreia;
- vômito;
- resultados de análises de sangue anormais que indicam níveis altos de lipase e/ou amilase na sua corrente sanguínea;
- cansaço, fraqueza;
- tumefação (inchaço), especialmente dos tornozelos e pés, devido a retenção de líquidos.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- inflamação nos pulmões, provocando dispneia (falta de ar) e tosse (pneumonite).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar KRAZATI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de KRAZATI

- A substância ativa é adagrasib. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de adagrasib.
- Os outros ingredientes são:
Núcleo do comprimido
 Celulose microcristalina (E 460), manitol (E 421), crospovidona, sílica coloidal anidra (E 551) e estearato de magnésio (vegetal).
Revestimento por película
 Hipromelose, dióxido de titânio (E 171), povidona (E 1200), talco (E 553b), maltodextrina e triglicéridos de cadeia média (vegetais).

Qual o aspeto de KRAZATI e conteúdo da embalagem

KRAZATI comprimidos revestidos por película são ovais e brancos a esbranquiçados, com um «M» estilizado num lado e «200» marcado no outro lado.

O medicamento apresenta-se em frascos brancos de plástico opacos com uma tampa resistente à abertura por crianças branca e um selo por indução térmica. Cada frasco contém duas embalagens de dessecante de sílica-gel que têm de ser conservadas no frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos da humidade. Não podem ser engolidas.

As apresentações são frascos com 120 ou 180 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em mês de AAAA.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.