

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

KRAZATI 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg adagrasib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, oval, filmdragerad tablett, cirka 8 x 16 mm, med ett stiliserat "M" på den ena sidan och "200" tryckt på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

KRAZATI som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med *KRAS* G12C-mutation, vid sjukdomsprogression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med KRAZATI ska initieras av en läkare med erfarenhet av cancerläkemedel.

Förekomsten av en *KRAS* G12C-mutation måste bekräftas med ett validerat test innan behandling med KRAZATI initieras.

Dosering

Den rekommenderade dosen KRAZATI är 600 mg (tre tabletter à 200 mg) två gånger dagligen.

Behandlingslängd

Behandling med KRAZATI rekommenderas fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Fördröjda eller missade doser

Om det har gått mindre än 4 timmar sedan den planerade doseringstidpunkten, ska patienterna rådas att ta dosen som vanligt. Om det har gått mer än 4 timmar sedan missad dosering, ska dosen hoppas över och doseringen återupptas vid nästa planerade dos. Om kräkningar uppkommer efter intag av en dos, ska patienten rådas att inte ta någon ytterligare dos. Nästa dos ska tas enligt ordination.

Doseringsjusteringar under behandling

De dosminskningar som rekommenderas för hantering av biverkningar anges i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosminskningar vid biverkningar

Dosminskning	Minskad dosering
Första dosminskning	Två tabletter à 200 mg (400 mg) två gånger dagligen
Andra dosminskning	Tre tabletter à 200 mg (600 mg) en gång dagligen

Rekommenderade dosjusteringar för biverkningar anges i tabell 2. Svåra (t.ex. grad 3) eller intolerabla biverkningar kräver avbrott av KRAZATI tills tillräcklig förbättring observeras innan dosering återupptas.

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar för biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Behandlingsjustering
Kräkningar och illamående trots lämplig stödjande vård (inklusive antiemetisk behandling)	Grad 3 eller 4	Ge inte KRAZATI förrän återhämtning till ≤ grad 1 eller återgång till baslinjen. Återuppta KRAZATI vid nästa lägre dosnivå.
Diarré trots lämplig stödjande vård (inklusive behandling mot diarré)	Grad 3 eller 4	Ge inte KRAZATI förrän återhämtning till ≤ grad 1 eller återgång till baslinjen. Återuppta KRAZATI vid nästa lägre dosnivå.
Hepatotoxicitet	ASAT eller ALAT av grad 2 (3 till 5 gånger ULN)	Minska KRAZATI till nästa lägre dosnivå.
	ASAT eller ALAT av grad 3 eller 4 (> 5 gånger ULN)	Ge inte KRAZATI förrän återhämtning till ≤ grad 1 eller återgång till baslinjen. Återuppta KRAZATI vid nästa lägre dosnivå.
	ASAT eller ALAT > 3 × ULN med totalt bilirubin > 2 × ULN i avsaknad av alternativa orsaker	Sätt ut KRAZATI permanent.
QTc-förlängning	Grad 3 (QTc ≥ 501 ms eller > 60 ms förändring från baslinjen)	Ge inte KRAZATI förrän återhämtning till ≤ grad 1 eller återgång till baslinjen. Återuppta KRAZATI vid nästa lägre dosnivå.
	Grad 4 (ventrikulär arytmi)	Sätt ut KRAZATI permanent.
Övriga biverkningar	Grad 3 eller 4	Ge inte KRAZATI förrän återhämtning till ≤ grad 1 eller återgång till baslinjen. Återuppta KRAZATI vid nästa lägre dosnivå.

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ULN = övre normalgräns

^a Gradering definierad av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 5.0.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen kliniskt relevant skillnad observerades bland patienter som var äldre respektive yngre än 65 år. Det finns begränsade säkerhets- och effektdata hos patienter som är 75 år eller äldre. Ingen dosjustering rekommenderas (se särskilda populationer i avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för adagrasib förväntas hos patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A till C). Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för adagrasib för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

KRAZATI är avsett för oral användning. Tabletterna kan tas med eller utan föda och ska sväljas hela med vatten. Administrering med föda kan förbättra toleransen.

Administrering till patienter som har svårt att svälja fast föda

Patienterna kan lösa upp tabletterna i 120 ml icke-kolsyrat, rumstempererat vatten, utan att krossa dem. Andra vätskor får inte användas. Patienterna ska röra om tills tabletterna är upplösta och dricka blandningen omedelbart. Blandningen kan ha en vit färg och innehålla små tablettedelar som inte ska tuggas. Behållaren måste sköljas med ytterligare 120 ml vatten som ska tas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av CYP3A-substrat med ett smalt terapeutiskt index (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar i mag-tarmkanalen

Biverkningar i mag-tarmkanalen inklusive diarré, illamående och kräkningar kan uppkomma med adagrasib (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas och få stödande vård, inklusive medel mot diarré, antiemetika eller vätskeersättning, efter behov. Baserat på biverkningens svårighetsgrad ska dosen av KRAZATI antingen minskas eller tillfälligt sättas ut fram till återgång till $\leq$ grad 1 eller till baslinjen och därefter återupptas med en minskad dos (se avsnitt 4.2).

Hepatotoxicitet

Ökning av transaminaser uppkom hos patienter behandlade med adagrasib (se avsnitt 4.8).

Levertester, inklusive ASAT, ALAT, alkaliskt fosfatas och bilirubin i blod ska kontrolleras före behandlingsstart och varje månad under 3 månader efter påbörjad behandling med KRAZATI, som kliniskt indicerat, med tätare tester hos patienter som utvecklar förhöjda transaminaser och/eller förhöjt alkaliskt fosfatas. Baserat på biverkningens svårighetsgrad ska dosen av adagrasib antingen

minskas eller tillfälligt sätts ut fram till återgång till $\leq$ grad 1 eller till baslinjen och därefter återupptas med en lägre dos eller sätts ut permanent. Specifika riktlinjer med avseende på dosering av KRAZATI till patienter med förhöjda transaminaser finns i avsnitt 4.2.

QT-förlängning

Förlängning av QTc-intervallet kan uppkomma hos patienter som behandlas med adagrasib (se avsnitt 4.8). Ett elektrokardiogram (EKG) vid baslinjen rekommenderas för alla patienter innan behandlingen sätts in och bör upprepas under behandlingen.

Om möjligt bör användning av KRAZATI undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom, hos patienter med samtidig QTc-förlängning och hos patienter som tidigare haft *torsades de pointes*-arytmi. Regelbunden övervakning med elektrokardiogram och av elektrolyter bör övervägas hos patienter med hjärtsvikt, elektrolytavvikelse eller de som tar läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet. Baserat på biverkningens svårighetsgrad, och efter korrigering av eventuella elektrolytrubbningar, kan behandlingen med KRAZATI fortsätta med en minskad dos eller tillfälligt sätts ut följt av återupptagande med en lägre dos efter återgång till $\leq$ grad 1 eller till baslinjen. Hos patienter som utvecklar förlängning av QTc-intervallet med tecken eller symtom på livshotande arytm ska KRAZATI sätts ut permanent (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8). Användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet ska undvikas (se avsnitt 4.5).

CYP3A-substrat

Adagrasib är en stark CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av läkemedel som är mycket beroende av CYP3A för clearance, och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer associeras med allvarliga och/eller livshotande händelser, är kontraindicerad (t.ex. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, sirolimus, midazolam, triazolam, tikagrelor och takrolimus).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med KRAZATI.

Patienterna ska informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om en allvarlig hudbiverkning misstänks ska KRAZATI sätts ut och patienten hänvisas till en specialiserad enhet för undersökning och behandling. Om SJS, TEN eller DRESS utlöst av behandling med adagrasib bekräftas ska behandling med KRAZATI sätts ut permanent.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier visade att adagrasib primärt metaboliseras av CYP3A4 och är en reversibel hämmare av CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4 samt en tidsberoende hämmare av CYP3A4. *In vitro* är adagrasib ett substrat till BCRP och hämmar P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 och OCT1.

Andra läkemedels påverkan på adagrasib

Starka CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av upprepade doser av rifampicin 600 mg en gång dagligen (stark CYP3A4-inducerare) med en 600 mg engångsdos av adagrasib minskade C_{max} för adagrasib med 88 % och AUC med 95 % hos friska försökspersoner. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare ska undvikas.

Starka CYP3A-hämmare

$C_{\max}$ för adagrasib ökade 2,4 gånger och AUC ökade 4 gånger efter samtidig användning av en engångsdos om 200 mg (0,33 gånger den godkända rekommenderade dosen) itrakonazol (en stark CYP3A-hämmare). Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas.

Påverkan av adagrasib på andra läkemedel

Substrat för cytokrom P450 (CYP)-enzymer

CYP3A4-substrat: Samtidig administrering av oralt midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat) med upprepade doser av adagrasib (400 mg två gånger dagligen) ökade AUC för midazolam med cirka 21 gånger hos friska försökspersoner. Upprepad dosering av adagrasib 600 mg två gånger dagligen hos patienter förväntas öka AUC för oralt midazolam 31 gånger. Undvik samtidig användning av adagrasib och känsliga CYP3A-substrat, om inte annat rekommenderas i produktresumén för dessa substrat.

CYP2C9-substrat: *In vitro* hämmar adagrasib CYP2C9. Undvik samtidig användning av adagrasib och känsliga CYP2C9-substrat som innebär att minimala koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga biverkningar, om inte annat rekommenderas i produktresumén för dessa substrat.

CYP2D6-substrat: Samtidig administrering av dextrometorfan (ett känsligt CYP2D6-substrat) med upprepade doser av adagrasib (400 mg två gånger dagligen) ökade AUC för dextrometorfan med 1,8 gånger hos friska försökspersoner. Administrering av adagrasib 600 mg två gånger dagligen till patienter förväntas öka AUC för dextrometorfan med cirka 2,4 gånger. Undvik samtidig användning av adagrasib och känsliga CYP2D6-substrat som innebär att minimala koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga biverkningar, om inte annat rekommenderas i produktresumén för dessa substrat.

Transportsystem

P-glykoprotein (P-gp)-substrat

Administrering av 600 mg adagrasib som en engångsdos ökade $C_{\max}$ och AUC för digoxin (ett P-gp-substrat) 1,1 gånger respektive 1,4 gånger hos friska försökspersoner. Undvik samtidig användning av adagrasib och P-gp-substrat som innebär att minimala koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga biverkningar, om inte annat rekommenderas i produktresumén för dessa substrat.

Bröstcancerresistent protein (BCRP) eller organiska anjontransporterande polypeptider 1B1 (OATP1B1)-substrat

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för rosuvastatin (ett BCRP/OATP1B1-substrat) observerades vid samtidig administrering med adagrasib.

Läkemedel som förlänger QTc-intervallet

Effekten av samtidig administrering av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet och adagrasib är okänd. Användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet ska undvikas. Om samtidig administrering av sådana läkemedel inte går att undvika, ska regelbunden EKG-övervakning ske (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Användning av adagrasib rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fertila kvinnor som får adagrasib ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under minst 5 dagar efter den sista dosen av adagrasib.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av adagrasib hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Adagrasib rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det finns inga data om förekomsten av adagrasib eller dess metaboliter i bröstmjölks, effekter av adagrasib på det ammade barnet eller på mjölkproduktion. En risk för ammade nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Adagrasib ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data tillgängliga om eventuella effekter av adagrasib på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Adagrasib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel (inklusive vertigo och trötthet) kan uppkomma efter administrering av adagrasib (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska informeras om att yrsel kan uppkomma och att, om de påverkas, inte framföra fordon, använda maskiner eller delta i andra aktiviteter där de utsätter sig själva eller andra för fara.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är diarré (71,5 %), illamående (68,1 %), kräkningar (57,7 %), trötthet (57,3 %), anemi (33,5 %), förhöjt blodkreatinin (31,5 %), nedsatt aptit (30,0 %), perifert ödem (30,0 %), förhöjt ASAT (28,5 %), förhöjt ALAT (27,7 %), yrsel (21,5 %), hyponatremi (21,2 %) och förhöjt alkaliskt fosfat i blod (20,0 %).

De vanligaste svåra biverkningarna (NCI CTCAE grad ≥ 3) är anemi (11,2 %), trötthet (8,8 %), hyponatremi (6,2 %), förhöjt lipas (5,8 %), minskat lymfocytantal (5,0 %), QT-förlängning på elektrokardiogram (5,0 %), förhöjt ALAT (5,0 %) och förhöjt ASAT (5,0 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna är förhöjt blodkreatinin (2,7 %), hyponatremi (2,7 %) och illamående (2,3 %).

Biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen är pneumonit (< 1 %), illamående (< 1 %), trötthet (< 1 %), förhöjt ALAT (< 1 %) och förhöjt ASAT (< 1 %).

De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning eller dosavbrott är illamående (20,4 %), trötthet (14,6 %), diarré (14,2 %), kräkningar (13,5 %), förhöjt ALAT (11,2 %), förhöjt ASAT (9,2 %), förhöjt blodkreatinin (6,2 %), QT-förlängning på elektrokardiogram (5,8 %) och anemi (5,0 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade i kliniska studier anges efter klassificering av organsystem, föredragna termer och frekvens.

Uppskattade biverkningsfrekvenser är hämtade från 260 patienter som exponerats för adagrasib 600 mg två gånger dagligen under en median duration på 7,3 månader i poolade kliniska studier omfattande patienter med KRAS G12C-mutationspositiv, lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC (n = 188), kolorektalcancer (n = 46) och andra solida tumörer (n = 26). Se avsnitt 5.1 för information om egenskaperna hos deltagarna i den kliniska huvudstudien.

Biverkningsfrekvenserna från kliniska studier visas som biverkningsfrekvenser oavsett orsak. En andel av händelserna inkluderade i frekvensuppskattningen för en biverkning kan ha andra orsaker, såsom den sjukdom som behandlas, samtidig läkemedel eller andra orelaterade orsaker.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med adagrasib

Alla försökspersoner fick behandling med adagrasib 600 mg två gånger dagligen i kliniska studier. N = 260			
Klassificering av organsystem Biverkning	Frekvenskategori	Alla grader %	Grad ≥ 3 %
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Mycket vanliga	33,5	11,2
Minskat lymfocytantal ¹	Mycket vanliga	10,8	5,0
Metabolism och nutrition			
Hyponatremi	Mycket vanliga	21,2	6,2
Nedsatt aptit	Mycket vanliga	30,0	2,3
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel ²	Mycket vanliga	21,5	1,5
Hjärtat			
QT-förlängning på elektrokardiogram	Mycket vanliga	17,3	5,0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Pneumonit	Vanliga	5,4	1,9
Magtarmkanalen			
Diarré	Mycket vanliga	71,5	4,6
Illamående	Mycket vanliga	68,1	4,2
Kräkningar	Mycket vanliga	57,7	1,9
Förhöjt lipas	Mycket vanliga	13,1	5,8
Förhöjt amylas	Mycket vanliga	11,9	< 1
Lever och gallvägar			
Hepatotoxicitet ³	Mycket vanliga	39,2	7,7
Njurar och urinvägar			
Förhöjt blodkreatinin	Mycket vanliga	31,5	< 1
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Trötthet ⁴	Mycket vanliga	57,3	8,8
Perifert ödem	Mycket vanliga	30,0	< 1

¹ Inkluderar minskat lymfocytantal och lymfocytopeni

² Inkluderar yrsel och vertigo

³ Inkluderar förhöjt ASAT, förhöjt ALAT; förhöjt alkaliskt fosfat i blod, förhöjt bilirubin i blod, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt leverenzym, förhöjda leverfunktionsvärden och blandad leverskada

⁴ Inkluderar trötthet och asteni

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar i mag-tarmkanalen

Biverkningar i mag-tarmkanalen uppkommer hos 90,0 % av patienterna som tar adagrasib och inkluderar diarré (71,5 %, $\geq$ grad 3 4,6 %), illamående (68,1 %, $\geq$ grad 3 4,2 %) och kräkningar

(57,7 %, $\geq$ grad 3 1,9 %). Dessa händelser kan eventuellt leda till konsekvenser såsom uttorkning, hyponatremi, förhöjt blodkreatinin och akut njurskada.

Diarré, illamående och kräkningar ledde till dosavbrott eller dosminskning hos 14,2 %, 20,4 % respektive 13,5 % av patienterna. Utsättning på grund av illamående rapporterades hos 0,4 %. Ingen utsättning av behandlingen på grund av diarré eller kräkningar rapporterades.

Hepatotoxicitet

Hepatotoxicitetsrelaterade biverkningar rapporterades hos 39,2 % (alla grader) och 7,7 % (grad ≥ 3) av patienterna som behandlades med adagrasib. Förhöjt ALAT uppkom hos 27,7 % av patienterna och förhöjt ASAT hos 28,5 % av patienterna. Förhöjningar av ALAT och ASAT av grad ≥ 3 uppkom vardera hos 5,0 % av patienterna. Leverskada har rapporterats hos < 1 % av patienterna. Mediantid till första debut av biverkningar var 22 dagar för förhöjt ALAT och ASAT, 39,5 dagar för förhöjt bilirubin i blod och 25,5 dagar för förhöjt alkaliskt fosfat i blod, med en medianduration på 17, 15, 7,5 respektive 22 dagar.

Förhöjt ALAT ledde till dosavbrott och/eller dosminskning hos 11,2 % av patienterna och förhöjt ASAT ledde till dosavbrott och/eller dosminskning hos 9,2 % av patienterna. Utsättning på grund av förhöjt ASAT eller ALAT rapporterades hos 0,4 % vardera.

QT-förlängning

Korrigerad förlängning av QT-intervall (QTcF) längre än 500 msek uppkom hos 6,6 % av 257 patienter vid bedömningar av EKG både vid baslinjen och under studien. Ökning av QTcF-intervall > 60 msek från baslinjen uppkom hos 13,2 % av patienterna. Mediantiden till första debut av förlängt QT-intervall som rapporterades som en svår biverkning (CTCAE av grad 3 och högre) var 8 dagar med en medianduration på 6 dagar.

Förlängning av QT-intervall ledde till dosavbrott och/eller dosminskning hos 5,8 % av patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4). Ingen förlängning av QT-intervallet som ledde till behandlingsavbrott observerades.

Anemi

Anemi oavsett grad rapporterades hos 33,5 % av patienterna och 11,2 % av patienterna hade händelser av grad ≥ 3 . Mediantid till första debut från första dosen var 22 dagar med en medianduration på 31 dagar. Anemi ledde till dosminskning eller dosavbrott hos 5,0 % av patienterna. Ingen utsättning av behandlingen på grund av anemi rapporterades.

Förhöjt blodkreatinin

Förhöjt blodkreatinin oavsett grad rapporterades hos 31,5 % av patienterna, och < 1 % av patienterna hade händelser av grad ≥ 3 . Mediantid till första debut från första dosen var 10,5 dagar med en medianduration på 23,0 dagar. De flesta fallen var laboratorieresultat som krävde åtgärd, och det är fortfarande okänt om dessa öknings speglar en minskning av glomerulär filtrationshastighet. Blodkreatinin kan också vara en följd av vätskeförluster i mag-tarmkanalen som också kan vara associerat med uttorkning och/eller hyponatremi.

Förhöjt blodkreatinin ledde till dosminskning eller dosavbrott hos 6,2 % av patienterna. Ingen förhöjning av blodkreatinin som ledde till utsättning av behandlingen observerades.

Hyponatremi

Hyponatremi rapporterades hos 21,2 % (alla grader) och 6,2 % (grad ≥ 3) av patienterna som behandlades med adagrasib. Hyponatremi ledde till dosminskning eller dosavbrott hos 3,1 % av patienterna. Mediantid till första debut från första dosen var 24 dagar med en medianduration på 15 dagar. Ingen hyponatremi som ledde till behandlingsavbrott observerades.

Särskilda populationer

Äldre

Adagrasib har studerats hos 117 patienter ≥ 65 år. Vid jämförelse med de < 65 år observerades ingen kliniskt relevant skillnad i säkerhetsprofilen, förutom för trötthet (62,4 % mot 51,7 %), nedsatt aptit (37,6 % mot 23,8 %) och yrsel (27,4 % mot 15,4 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska behandlingen avbrytas och lämpliga allmänna stödjande åtgärder sättas in. Det finns ingen specifik antidot eller behandling vid överdosering av adagrasib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX77

Verkningsmekanism

Adagrasib är en selektiv, irreversibel hämmare av *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) G12C som binder kovalent till det mutanta cysteinet i *KRAS* G12C och låser det mutanta *KRAS*-proteinet i dess inaktiva GDP-bundna konformation, som förhindrar *KRAS*-beroende signalering nedströms. Adagrasib hämmar tillväxt av tumörceller och viabilitet hos celler som har *KRAS* G12C-mutationer och leder till regression av *KRAS* G12C-positiva icke-kliniska tumörmodeller med minimal aktivitet utanför målet.

Hjärtelektrofysiologi

Baserat på förhållandet koncentration-QTcF var genomsnittlig (90 % KI) QTcF-förändring från baslinjen (Δ QTcF) 17,93 ms (15,13-20,73 ms) vid geometriskt medelvärde (population) för maximal koncentration vid steady state ($C_{\max,ss}$) hos patienter efter administrering av adagrasib 600 mg två gånger dagligen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten för adagrasib utvärderades i KRYSTAL-1 (studie 849-001), en multicenter, enarmad, öppen, multipel expansionskohortstudie. Patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med *KRAS* G12C-mutation som tidigare fått behandling med en platinabaserad regim och en immuncheckpointhämmare rekryterades till den pivotala effektkohorten, kohort A. Identifiering av en *KRAS* G12C-mutation fastställdes prospektivt i tumörvävnad på lokala laboratorier genom användning av NGS (next generation sequencing), polymeraskedjereaktion (PCR) eller Sanger-sekvensering. Patienter med aktiva hjärnmetastaser, malign meningit, anamnes på nylig signifikant hemoptyt eller blödning, eller tidigare behandling med en *KRAS* G12C-hämmare exkluderades från den pivotala kohorten. Patienterna fick adagrasib 600 mg oralt två gånger dagligen som monoterapi fram till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression.

Det primära effektmåttet för kohort A var objektiv svarsfrekvens (ORR, objective response rate) i enlighet med RECIST v1.1 och svarsduration (DOR, duration of response) var ett sekundärt effektmått. Båda effektmåtten utvärderades med hjälp av en blindad oberoende central granskning.

Totalt 116 patienter rekryterades och behandlades med adagrasib under en median på 5,7 månader och ett genomsnitt på 7,0 månader.

Medianåldern var 64,0 år (intervall: 25 till 89 år); 56,0 % var kvinnor; 83,6 % var vita; 7,8 % var svarta; 4,3 % var asiater och 4,3 % var övriga. Funktionsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) var 0 (15,5 %) eller 1 (83,6 %). Tumörhistologi visade adenokarcinom hos 97,4 % av patienterna och 88,8 % av patienterna hade metastaserad sjukdom. Patienterna hade fått 2 tidigare systemiska behandlingar (medianvärde; intervall: 1 till 7); 43,1 % hade fått 1 linje, 34,5 % hade fått 2 linjer, 10,3 % hade fått 3 linjer och 12,1 % hade fått 4 eller fler linjer; 98,3 % hade tidigare fått både platina- och anti-PD-1/PD-L1-behandling. Sjukdomslokalisering inkluderade lungor 86,2 %, lymfkörtlar 58,6 %, skelett 43,1 %, hjärna 29,3 %, lever 20,7 %, binjurar 19,8 % och övrigt 30,2 %.

Effektresultaten sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Effektnät för patienter med avancerad KRAS G12C-muterad NSCLC som tidigare fått behandling med platinakemoterapi och en immunkontrollpunktshämmare i KRYSTAL-1

Effektmått	Adagrasib (n = 116)
Objektiv svarsfrekvens (95 % KI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Komplett svarsfrekvens, %	0,9
Partiell svarsfrekvens, %	40,5
Svarsduration^{a,b}	
Antal patienter med objektivt svar	48
Median i månader (95 % KI)	8,5 (6,2; 13,8)
Andel svar ≥ 6 månader, % ^c	58,3

KI = konfidensintervall

^a Bedömd av blindad oberoende central granskning (BICR, blinded independent central review)

^b Baserad på databrytpunkten 15 oktober 2021

^c Observerad andel patienter med svarsduration bortom riktmärkestid

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för adagrasib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av alla solida och hematologiska maligniteter (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för adagrasib har karaktäriserats hos friska försökspersoner och hos patienter med KRAS G12C-mutation. AUC och C_{max} för adagrasib ökar dosproportionerligt över dosintervallet 400 mg till 600 mg. Med doseringsregimen 600 mg två gånger dagligen till patienter uppnåddes steady state för adagrasib inom 8 dagar efter dosering och adagrasib ackumulerades cirka 6 gånger i förhållande till en engångsdos.

Absorption

Den absoluta orala biotillgängligheten för adagrasib är okänd. Median $T_{\max}$ för adagrasib är cirka 6 timmar.

Effekt av föda

Inga kliniskt signifikanta förändringar i farmakokinetiken för adagrasib observerades efter administrering av en kost med högt innehåll av fett och kalorier.

Distribution

Geometriskt medelvärde (CV%) av skenbar distributionsvolym för adagrasib (V_z/F) hos friska försökspersoner är 942 l (57 %). Human plasmaproteinbindning av adagrasib är cirka 99 %.

Eliminering

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys är beräknad terminal halveringstid ($t_{1/2}$) och skenbar oral clearance (CL/F) vid steady state hos patienter cirka 29 timmar respektive 25,8 l/timme.

Metabolism

Adagrasib metaboliseras primärt av CYP3A4 och hämmar sin egen CYP3A4-metabolism.

Utsöndring

Efter en oral engångsdos av radioaktivt märkt adagrasib återfanns cirka 75 % av dosen i feces och 4,5 % i urin.

Särskilda populationer

Baserad på en populationsfarmakokinetisk analys observerades inga kliniskt betydande skillnader i farmakokinetiken för adagrasib baserat på ålder (19 till 89 år), kön, etnicitet (vit, svart och asiatisk), kroppsvikt (36 till 139 kg), ECOG PS (0, 1) eller tumörbörda. Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för adagrasib förväntas hos patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 15 till < 90 ml/min beräknad med Cockcroft-Gaults formel) eller hos patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A till C).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

I allmäntoxiska icke-kliniska säkerhetsstudier med adagrasib uppkom tidiga dödsfall hos råtta vid dosen ≥ 300 mg/kg/dag (human motsvarande dos 2 900 mg/dag). Hos djur som överlevde var det primära fyndet hos råtta och hund reversibel fosfolipidos i flera organ. Hos råtta inkluderade målvävnader lungor, trakea, hjärta, skelettmuskulatur, benmärg, mjälte, pankreas och honors könsorgan. Hos hund inkluderade målvävnader benmärg, lungor, hjärta och mjälte. Vakuoliseringens omfattning och förekomsten av skumceller var mer uttalade hos råtta jämfört med hund och dessa effekter observerades vid systemiska exponeringar (baserat på AUC) som var under de hos människor som fick adagrasib 600 mg två gånger dagligen hos båda arterna. Ingen observerad negativ effektnivå (NOAEL, no observed adverse effect level) i 13-veckorsstudien av råtta och hund var 150 mg/kg/dag (human motsvarande dos 1 450 mg/dag) respektive 15 mg/kg (human motsvarande dos 600 mg/dag).

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Adagrasib var inte mutagen eller gentoxiskt i *in vitro*- och *in vivo*-analyser. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med adagrasib.

Reproduktionstoxicitet

Särskilda fertilitetsstudier med adagrasib har inte utförts på djur. I allmänna toxikologistudier utförda på råtta och hund sågs tecken på vakuolisering i kvinnliga könsorgan som tyder på fosfolipidos som gick tillbaka efter upphörd dosering och inte ansågs som en biverkning.

Administrering av adagrasib till dräktiga råttor vid doser upp till 270 mg/kg/dag (human motsvarande dos 2 600 mg/dag) under perioder av organogenes ledde till maternella toxiciteter, men vid 90 mg/kg/dag (human motsvarande dos 870 mg/dag) sågs inga biverkningar på maternell eller fetal utveckling. Vid doser på 30 mg/kg/dag hos kanin (human motsvarande dos 580 mg/dag) sågs inga biverkningar hos moderdjur och foster. Högre doser till kanin ledde till maternella toxiciteter och embryofetal letalitet. I studier på både råtta och kanin var de exponeringar som associerades med ingen observerad negativ effektnivå lägre än 1 gång jämfört med de som erhöles hos människa vid den kliniska dosen 600 mg två gånger dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Mannitol (E 421)

Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)

Magnesiumstearat (vegetabiliskt)

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Polydextros (E 1200)

Talk (E 553b)

Maltodextrin

Medellångkedjiga triglycerider (vegetabiliska)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje kartong innehåller en vit, opak HDPE-burk med ett vitt, barnskyddande lock av polypropen och en värmeinduktionsförsegling av aluminiumfolie. Varje HDPE-burk innehåller två påsar med 1 g kiselgel som torkmedel.

Förpackningsstorlekar: burkar med 120 och 180 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 januari 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMIDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE
GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta effekten och säkerheten för adagrasib vid behandling av patienter med <i>KRAS</i> G12C-muterad NSCLC, ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in den kliniska studierapporten för den kliniska fas 3-studien KRYSTAL-12 som jämför adagrasib med docetaxel för behandling av tidigare behandlade patienter med <i>KRAS</i> G12C-muterad NSCLC. Den kliniska studierapporten ska vara inskickad senast:	Kvartal 3/2024

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

KRAZATI 200 mg filmdragerade tabletter
adagrasib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg adagrasib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖDLEK

120 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÅKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

KRAZATI 200 mg [Endast yttre förpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast yttre förpackning]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN [Endast yttre förpackning]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

KRAZATI 200 mg filmdragerade tabletter adagrasib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad KRAZATI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar KRAZATI
3. Hur du tar KRAZATI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur KRAZATI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad KRAZATI är och vad det används för

KRAZATI innehåller den aktiva substansen adagrasib och tillhör en grupp läkemedel som kallas antineoplastiska medel eller cancerläkemedel.

KRAZATI används för att behandla vuxna med en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC), när den är framskriden eller har spritt sig till andra delar av kroppen.

KRAZATI används när tidigare behandlingar inte har varit effektiva för att stoppa tillväxten av cancer och när cancercellerna har mutationer (förändringar) som gör så att de kan skapa en avvikande form av ett protein som kallas KRAS G12C. För att säkerställa att KRAZATI är rätt för dig, kontrollerar läkaren att dina cancerceller har den här förändringen, innan behandlingen påbörjas.

Hur fungerar KRAZATI?

Det onormala KRAS G12C-proteinet leder till att cancercellerna växer utom kontroll. Den aktiva substansen i KRAZATI, adagrasib, binder till detta onormala protein och gör så att det slutar fungera, vilket kan fördröja eller stoppa tillväxten av cancer.

Om du har frågor om hur detta läkemedel fungerar eller varför du har fått detta läkemedel ordinerat, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du tar KRAZATI

Ta inte KRAZATI

- om du är allergisk mot adagrasib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

- om du tar något av följande läkemedel eftersom de kan orsaka allvarliga och/eller livshotande biverkningar:
 - alfuzosin (används för att behandla godartad förstoring av prostatakörteln)
 - amiodaron (används för att behandla hjärtproblem)
 - cisaprid (används för att behandla symtom på nattlig halsbränna och andra magtarmproblem)
 - pimozid, kветiаpin (antipsykotika, läkemedel mot psykotiska problem)
 - kinidin (används för att behandla malaria och hjärtproblem)
 - ergotamin, dihydroergotamin (används för att behandla migrän)
 - lovastatin, simvastatin (används för att sänka kolesterolhalterna i blodet)
 - sildenafil (för behandling av högt blodtryck i lungornas blodkärl [PAH])
 - triazolam (används för att behandla insomningsproblem)
 - sirolimus, takrolimus (används för att förhindra avstötning av transplanterade organ)
 - tikagrelor (används för att förhindra hjärtinfarkt och stroke).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar KRAZATI.

KRAZATI kan påverka din lever. Läkaren kan göra vissa tester innan du påbörjar behandlingen, en gång i månaden under de första 3 behandlingsmånaderna och därutöver enligt vad läkaren anser är nödvändigt. Baserat på resultaten av dessa tester kan läkaren besluta att antingen minska din dos av KRAZATI eller avbryta behandlingen.

Tala med läkaren **innan** du tar KRAZATI om du:

- har hjärt- eller cirkulationsproblem
- har eller har haft onormal elektrisk aktivitet i hjärtat som påverkar dess rytm eller
- tar några hjärtläkemedel som medför en risk för problem med hjärtrytmen, se ”**Andra läkemedel och KRAZATI**”.

Läkaren kommer att besluta om detta läkemedel är lämpligt för dig och kan övervaka ditt hjärta med ett elektrokardiogram (EKG, ett test som mäter hjärtats elektriska aktivitet) och justera dosen av KRAZATI i enlighet med detta.

Tala med läkaren **under** behandlingen om du:

- utvecklar problem såsom diarré, illamående och kräkningar. Läkaren kan besluta att minska eller avbryta dosen eller stoppa behandlingen med KRAZATI.
- känner dig yr eller utvecklar hjärtproblem såsom snabb eller oregelbunden hjärtrytm.

Allvarliga och potentiellt livshotande hudreaktioner (såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom) har rapporterats i samband med behandling med KRAZATI.

Sluta ta KRAZATI och uppsök omedelbart läkarvård om du får något av symtomen som är relaterade till dessa allvarliga hudreaktioner (såsom rödaktiga, ej upphöjda, måltavleliknande eller runda fläckar på bålén, ofta med blåsor i mitten, hudavlossning, sår i munnen, halsen, näsan, på könsorganen och i ögonen, utbredda hudutslag och förstörade lymfkörtlar). Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom.

Barn och ungdomar

KRAZATI har inte studerats på barn eller ungdomar. Behandling med KRAZATI rekommenderas inte till personer under 18 år.

Andra läkemedel och KRAZATI

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, samt (traditionella) växtbaserade läkemedel och kosttillskott. Detta beror på att KRAZATI kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar och vissa andra läkemedel kan påverka hur KRAZATI fungerar.

Se ”**Ta inte KRAZATI**” om du tar några läkemedel som kan påverka KRAZATI.

Vissa läkemedel och växtbaserade kosttillskott kan minska hur bra KRAZATI fungerar genom att minska mängden KRAZATI i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- Rifampicin (används för att behandla tuberkulos och andra infektioner)
- Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (används för att behandla epilepsi)
- Johannesört (*Hypericum perforatum*; finns i (traditionella) växtbaserade läkemedel och används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro)

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av KRAZATI genom att öka halterna av KRAZATI i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- Klaritromycin, telitromycin eller troleandomycin (används för att behandla bakterieinfektioner)
- Ritonavir (används med andra läkemedel för att behandla hiv-infektion)

KRAZATI kan öka biverkningarna av vissa läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Exempel på dessa läkemedel inkluderar:

- Warfarin (används för att behandla blodproppar). Läkaren kan behöva kontrollera hur lång tid det tar för blodet att koagulera (bestämning av protrombintid eller INR-test).

Vissa läkemedel kan orsaka en förändring av hjärtats elektriska retledning, framför allt när de tas med KRAZATI. Exempel på sådana läkemedel är:

- vissa läkemedel för hjärtrytmrubbningar (t.ex. amiodaron, disopyramid, dofetilid, dronedaron, flekainid, hydrokinidin, ibutilid, nifekalant, prokainamid, kinidin, sotalol)
- vissa läkemedel för att behandla bakterie- eller svampinfektioner (t.ex. azitromycin, ciprofloxacin, klaritromycin, erytromycin, levofloxacin, moxifloxacin, roxitromycin, flukonazol) eller malaria (t.ex. klorokin, halofantrin, hydroxiklorokin)
- vissa läkemedel som används för att behandla mag-tarmsjukdomar (t.ex. klorpromazin, domperidon, droperidol och ondansetron för illamående; loperamid för diarré)
- vissa läkemedel för att behandla schizofreni och nedstämdhet/depression (t.ex. klorprotixen, citalopram, escitalopram, haloperidol, sulpirid)
- övriga (t.ex. anagrelid och cilostazol för att förhindra blodproppar; bepridil för högt blodtryck; donepezil för Alzheimers sjukdom; metadon för smärta och opioidberoende; pimozid för tics associerade med Tourettes syndrom; terfenadin för allergisk snuva; terodilin för blåsinkontinens).

Tala med läkaren om du tar dessa eller andra läkemedel.

KRAZATI med mat och dryck

Intag av vissa märken av grapefruktjuice och i stora mängder medan du börjar att ta KRAZATI kan öka risken för biverkningar, eftersom grapefruktjuice kan orsaka ökade halter av KRAZATI i blodet.

Graviditet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Ta inte KRAZATI om du är gravid eller misstänker att du är gravid, om inte läkaren har sagt åt dig att göra det. Effekterna av KRAZATI hos gravida kvinnor är inte kända.

Preventivmedel

Kvinnor som kan bli gravida måste använda en effektiv preventivmetod för att inte bli gravida under behandling med KRAZATI och under minst 5 dagar efter den sista dosen. Tala med läkare om vilket preventivmedel som är mest lämpligt för dig.

Amning

Amma **inte** ditt barn när du får behandling med KRAZATI. Det är inte känt om detta läkemedel går över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

KRAZATI har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig yr, upplever att omgivningen snurrar eller känner trötthet, ska du inte köra bil, använda maskiner eller delta i aktiviteter som innebär en risk för dig själv eller andra.

3. Hur du tar KRAZATI

En läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel kommer att ordinera detta läkemedel till dig. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket ska du ta

Rekommenderad dos är **tre tabletter à 200 mg (600 mg totalt) två gånger dagligen**.

Ändra inte dosen om inte läkaren eller apotekspersonalen säger åt dig att göra det. Läkaren kan minska dosen eller stoppa behandlingen, beroende på hur väl du tolererar den.

Hur du tar KRAZATI

Ta läkemedlet vid samma tidpunkt varje dag.

Du kan ta läkemedlet med eller utan mat.

Svälj tabletterna hela med vatten.

Om du inte kan svälja tabletterna hela:

- Lägg dosen KRAZATI i ett halvt glas (minst 120 ml) icke kolsyrat, rumstempererat dricksvatten, utan att krossa tabletterna. Använd inga andra vätskor, inklusive sura drycker (tex. fruktjuicer).
- Blanda ordentligt tills blandningen är vit med små tablettdelar. Tugga inte delarna.
- Drink blandningen omedelbart.
- Skölj glaset med ytterligare ett halvt glas vatten och drink omedelbart för att säkerställa att du har tagit hela dosen av KRAZATI.

Om du har tagit för stor mängd av KRAZATI

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har tagit fler tabletter än rekommenderat.

Om du kräks efter att du har tagit KRAZATI

Om du kräks efter att du har tagit en dos, ta inte en extra dos. Ta nästa dos vid nästa planerade tidpunkt.

Om du har glömt att ta KRAZATI

Om du har glömt en dos, ta den så snart som möjligt. Om det har gått mer än 4 timmar sedan du glömde dosen, hoppa över den och ta din vanliga dos vid nästa planerade tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta KRAZATI

Sluta inte att ta detta läkemedel. Tala först med läkaren. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag så länge som läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) och eventuella allvarliga biverkningar av KRAZATI är:

- QT-förlängning, en retledningsrubbning i hjärtat som påverkar hjärtrytmen och kan vara livshotande

Tala omedelbart om för läkaren om du utvecklar:

- bröstsmärta
- andfåddhet
- en snabb hjärtfrekvens eller bultande hjärta.

Läkaren kan övervaka ditt hjärta med ett EKG (elektrokardiogram) och kan besluta att antingen minska dosen av KRAZATI eller stoppa behandlingen (se avsnitt 2).

- Förhöjda halter av vissa leverenzymmer (ALAT, ASAT) och bilirubin (en substans i levern som kan leda till guldfärgad hud och guldfärgade ögon) är tecken på leverproblem. Läkaren bör ta blodprover för att testa hur bra din lever fungerar och kan besluta att antingen minska dosen eller stoppa behandlingen med KRAZATI (se avsnitt 2).

Andra eventuella biverkningar av KRAZATI kan inkludera:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga halter av röda blodkroppar (anemi) som kan leda till trötthet och blek hud
- låga halter av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar; lymfocytopeni)
- låga halter av natrium som kan leda till huvudvärk, trötthet, kramper och koma
- nedsatt aptit
- yrsel, snurrande känsla
- ett tecken på förvärrade njurproblem (förhöjt kreatinin)
- illamående
- diarré
- kräkningar
- avvikande resultat på blodprover som tyder på förhöjda halter av lipas och/eller amylas i blodcirkulationen
- trötthet, svaghet
- svullnad, framför allt av anklar och fötter på grund av vätskeansamling.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- inflammation i lungorna som leder till andfåddhet och hosta (pneumonit).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur KRAZATI ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burketiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adagrasib. Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg adagrasib.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna
Mikrokristallin cellulosa (E 460), mannitol (E 421), krospovidon, vattenfri kolloidal kiseldioxid (E 551), magnesiumstearat (vegetabiliskt).
Filmdragering
Hypromellos, titandioxid (E 171), polydextros (E 1200), talk (E 553b), maltodextrin, medellångkedjiga triglycerider (vegetabiliska).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

KRAZATI filmdragerade tabletter är vita till benvita och ovala, med ett stiliserat "M" på den ena sidan och "200" tryckt på den andra sidan.

Detta läkemedel tillhandahålls i vita, opaka plastburkar med vitt, barnskyddande lock och en värmeinduktionsförsigling. Varje burk innehåller två påsar torkmedel av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna mot fukt. De får inte sväljas.

Förpackningsstorlekar: burkar med antingen 120 eller 180 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12

8448 CN Heerenveen
Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.