

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KRAZATI 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Adagrasib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis gebrochen-weiß, ovale Filmtablette, etwa 8 x 16 mm, gekennzeichnet mit einem stilisierten „M“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KRAZATI wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC; *non-small cell lung cancer*) mit *KRAS*-G12C-Mutation und Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens einer systemischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Therapie mit KRAZATI ist durch einen Arzt vorzunehmen, der in der Anwendung medikamentöser Krebstherapien erfahren ist.

Vor dem Beginn der KRAZATI-Therapie muss das Vorliegen der *KRAS*-G12C-Mutation mit einem validierten Test bestätigt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis KRAZATI beträgt 600 mg (drei 200-mg-Tabletten) zweimal täglich.

Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit KRAZATI fortzusetzen, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität eintritt.

Verspätete oder ausgelassene Dosen

Die Patienten sind anzuweisen, die gewohnte Dosis einzunehmen, wenn ein Einnahmezeitpunkt um weniger als 4 Stunden verpasst wurde. Wenn ein Einnahmezeitpunkt um mehr als 4 Stunden verpasst wurde, ist diese Dosis auszulassen und die Einnahme zum nächsten regulären Zeitpunkt fortzusetzen.

Die Patienten sind anzuweisen, bei Erbrechen nach der Einnahme keine zusätzliche Dosis einzunehmen. Die nächste Dosis ist wie verordnet einzunehmen.

Dosisanpassungen während der Therapie

Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen zur Beherrschung von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionsstufen bei Nebenwirkungen

Dosisreduktionsstufe	Reduzierte Dosis
Erste Dosisreduktion	Zwei 200-mg-Tabletten (400 mg) zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	Drei 200-mg-Tabletten (600 mg) einmal täglich

Die empfohlenen Änderungen des Dosierungsschemas bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Bei schweren (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen ist KRAZATI auszusetzen, bis eine ausreichende Verbesserung zu erkennen ist, bevor die Anwendung wiederaufgenommen wird.

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungsänderungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Änderung der Anwendung
Übelkeit oder Erbrechen trotz angemessener unterstützender Maßnahmen (einschließlich antiemetischer Therapie)	Grad 3 oder 4	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.
Diarrhö trotz angemessener unterstützender Maßnahmen (einschließlich antidiarrhoischer Therapie)	Grad 3 oder 4	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.
Hepatotoxizität	AST- oder ALT-Erhöhung Grad 2 ($3-5 \times$ ULN)	KRAZATI-Dosis auf die nächstniedrigere Stufe reduzieren.
	AST- oder ALT-Erhöhung Grad 3 oder 4 ($> 5 \times$ ULN)	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.
	AST oder ALT $> 3 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN ohne alternative Ursachen	KRAZATI dauerhaft absetzen.

QTc-Verlängerung	Grad 3 (QTc \geq 501 ms oder $>$ 60 ms Veränderung gegenüber dem Ausgangsniveau)	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. Rückkehr auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.
	Grad 4 (ventrikuläre Arrhythmie)	KRAZATI dauerhaft absetzen.
Sonstige Nebenwirkungen	Grad 3 oder 4	KRAZATI aussetzen bis zur Rückkehr auf \leq Grad 1 bzw. Rückkehr auf das Ausgangsniveau. Dann KRAZATI in der nächstniedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.

ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; ULN = *upper limit of normal* (Obergrenze des Normbereichs)

^a Beurteilung des Schweregrads gemäß der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zwischen Patienten über und unter 65 Jahren wurden keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet. Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ab 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Besondere Patientengruppen“ in Abschnitt 4.8).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bis C) sind keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Adagrasib zu erwarten. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adagrasib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

KRAZATI ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und sind mit Wasser im Ganzen zu schlucken. Die Einnahme zu den Mahlzeiten könnte die Verträglichkeit verbessern.

Anwendung bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken fester Nahrung haben

Die Patienten können die Tabletten in 120 ml Wasser ohne Kohlensäure bei Raumtemperatur dispergieren, ohne sie zu zerstoßen. Andere Flüssigkeiten dürfen nicht verwendet werden. Die Patienten sollten rühren, bis die Tabletten dispergiert sind, und das Gemisch sofort auszutrinken. Das Gemisch kann weißlich aussehen und Tablettenstückchen enthalten, die nicht zerkaut werden dürfen. Anschließend werden zum Ausspülen weitere 120 ml in das Gefäß gefüllt und ebenfalls sofort eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten, die eine geringe therapeutische Breite haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen können im Zusammenhang mit Adagrasib auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind zu überwachen und unterstützend zu behandeln, unter anderem mit Antidiarrhoika, Antiemetika, oder Flüssigkeitssubstitution, je nach Indikation. Je nach der Schwere der Nebenwirkung ist entweder die KRAZATI-Dosis zu reduzieren oder die Anwendung vorübergehend auszusetzen, bis die Schwere auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau zurückgegangen ist; anschließend ist die Behandlung mit reduzierter Dosis wiederaufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Adagrasib behandelt wurden, sind erhöhte Transaminasewerte aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Leber-Laborwerte einschließlich AST, ALT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin im Blut sind zu folgenden Zeitpunkten zu kontrollieren: vor Behandlungsbeginn mit KRAZATI, nach Behandlungsbeginn für 3 Monate einmal monatlich und wie klinisch indiziert, mit erhöhter Häufigkeit bei Patienten, bei denen erhöhte Werte der Transaminasen und/oder der alkalischen Phosphatase auftreten. Je nach Schwere der Nebenwirkung ist entweder die Adagrasib-Dosis zu reduzieren oder die Anwendung vorübergehend auszusetzen, bis die Schwere auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau zurückgegangen ist; anschließend ist die Behandlung mit reduzierter Dosis wiederaufzunehmen oder dauerhaft zu beenden. Genaue Vorgaben zur Anpassung der Dosierung von KRAZATI bei Patienten mit erhöhten Transaminasewerten sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

QT-Verlängerung

Bei Patienten, die mit Adagrasib behandelt werden, kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn ein Baseline-Elektrokardiogramm (EKG) zu erstellen und die Untersuchung im Laufe der Behandlung zu wiederholen.

Nach Möglichkeit zu vermeiden ist die Anwendung von KRAZATI bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, bei Patienten mit gleichzeitig vorliegender QTc-Verlängerung sowie bei Patienten mit *Torsade-de-pointes*-Arrhythmie in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytstörungen oder unter Behandlung mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die QTc-Zeit verlängern, ist eine regelmäßige Überwachung von EKG und Elektrolyten zu erwägen. Je nach Schwere der Nebenwirkung und nach Korrektur etwaiger Elektrolytstörungen kann die Behandlung mit KRAZATI entweder mit reduzierter Dosis fortgesetzt oder vorübergehend ausgesetzt werden, bis die Schwere auf \leq Grad 1 bzw. auf das Ausgangsniveau zurückgegangen ist, und dann mit reduzierter Dosis wiederaufgenommen werden. Bei Patienten, bei denen eine QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt, ist KRAZATI dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8). Die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Substrate

Adagrasib ist ein starker Inhibitor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, ist kontraindiziert (z. B.

Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Sirolimus, Midazolam, Triazolam, Ticagrelor und Tacrolimus).

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR)

Es wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit KRAZATI berichtet.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Bei Verdacht auf eine SCAR sollte die Behandlung mit KRAZATI unterbrochen und der Patient zur Untersuchung und Behandlung an eine spezialisierte Einrichtung überwiesen werden. Wird SJS, TEN oder DRESS im Zusammenhang mit Adagrasib bestätigt, sollte KRAZATI dauerhaft abgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Adagrasib vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert wird und als reversibler Inhibitor von CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 sowie als zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4 agiert. *In vitro* ist Adagrasib ein Substrat von BCRP und Inhibitor von P-gp, BCRP, MATE-1/MATE-2K, OATP1B1 und OCT1.

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Adagrasib

Starke CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Rifampicin 600 mg einmal täglich (starker CYP3A4-Induktor) und einer Einzeldosis Adagrasib 600 mg bei gesunden Probanden verringerte die C_{max} von Adagrasib um 88 % und seine AUC um 95 %. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren ist zu vermeiden.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Nach gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis Adagrasib 200 mg (das 0,33-Fache der zulassungsgemäßen empfohlenen Dosis) mit Itraconazol (starker CYP3A-Inhibitor) stieg die C_{max} von Adagrasib um das 2,4-Fache und die AUC um das 4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren ist zu vermeiden.

Wirkungen von Adagrasib auf andere Arzneimittel

Substrate von Cytochrom-P450- (CYP-)Enzymen

CYP3A4-Substrate: Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam oral (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) mit mehreren Dosen Adagrasib (400 mg zweimal täglich) bei gesunden Probanden erhöhte die AUC von Midazolam um etwa das 21-Fache. Für die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Adagrasib 600 mg zweimal täglich bei Patienten wird eine Erhöhung der AUC von Midazolam oral um das 31-Fache prognostiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib mit sensitiven CYP3A-Substraten ist zu vermeiden, es sei denn, die Fachinformation des jeweiligen Substrats enthält eine anderslautende Empfehlung.

CYP2C9-Substrate: *In vitro* hemmt Adagrasib CYP2C9. Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib mit sensitiven CYP2C9-Substraten, bei denen schon minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, ist zu vermeiden, es sei denn, die Fachinformation des jeweiligen Substrats enthält eine anderslautende Empfehlung.

CYP2D6-Substrate: Die gleichzeitige Anwendung von Dextromethorphan (einem sensitiven CYP2D6-Substrat) mit mehreren Dosen Adagrasib (400 mg zweimal täglich) bei gesunden Probanden erhöhte die AUC von Dextromethorphan um das 1,8-Fache. Für die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib 600 mg zweimal täglich bei Patienten wird eine Erhöhung der AUC von Dextromethorphan

um das 2,4-Fache prognostiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib mit sensitiven CYP2D6-Substraten, bei denen schon minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, ist zu vermeiden, es sei denn, die Fachinformation des jeweiligen Substrats enthält eine anderslautende Empfehlung.

Transportersysteme

P-Glykoprotein- (P-gp-)Substrate

Die Gabe einer Einzeldosis Adagrasib 600 mg erhöhte bei gesunden Probanden die C_{max} und AUC von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um das 1,1- bzw. das 1,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib mit P-gp-Substraten, bei denen schon minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, ist zu vermeiden, es sei denn, die Fachinformation des jeweiligen Substrats enthält eine anderslautende Empfehlung.

Substrate von BCRP (breast cancer resistance protein) oder OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Adagrasib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosuvastatin (einem BCRP/OATP1B1-Substrat) beobachtet.

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern

Die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, mit Adagrasib ist nicht bekannt. Die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, ist zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nicht zu vermeiden ist, ist eine regelmäßige EKG-Überwachung einzuhalten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Die Anwendung von Adagrasib bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die Adagrasib erhalten, müssen für die Dauer der Behandlung und bis mindestens 5 Tage nach der letzten Dosis Adagrasib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Adagrasib bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Adagrasib während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Adagrasib oder seinen Metaboliten in die Muttermilch oder zu den Auswirkungen von Adagrasib auf das gestillte Kind oder auf die Milchbildung vor. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Adagrasib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Adagrasib auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Adagrasib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Einnahme von Adagrasib kann Schwindelgefühl (einschließlich Vertigo und Ermüdung) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Schwindelgefühl auftreten kann und dass sie in diesem Fall nicht fahren oder Maschinen bedienen und keine Tätigkeiten ausüben sollten, bei denen sie in ihrem Zustand sich selbst oder andere in Gefahr bringen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhö (71,5 %), Übelkeit (68,1 %), Erbrechen (57,7 %), Ermüdung (57,3%), Anämie (33,5%), Kreatinin im Blut erhöht (31,5 %), Appetit vermindert (30,0%), peripheres Ödem (30,0 %), AST erhöht (28,5 %), ALT erhöht (27,7 %), Schwindelgefühl (21,5 %), Hyponatriämie (21,2 %) und alkalische Phosphatase im Blut erhöht (20,0 %).

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) sind Anämie (11,2 %), Ermüdung (8,8 %), Hyponatriämie (6,2 %), Lipase erhöht (5,8 %), Lymphozytenzahl erniedrigt (5,0 %), Elektrokardiogramm QT verlängert (5,0 %), ALT erhöht (5,0%) und AST erhöht (5,0 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Kreatinin im Blut erhöht (2,7 %), Hyponatriämie (2,7 %) und Übelkeit (2,3 %).

Zur Absetzung der Behandlung führende Nebenwirkungen sind Pneumonitis (< 1 %), Übelkeit (< 1 %), Ermüdung (< 1 %), ALT erhöht (< 1 %) und AST erhöht (< 1 %).

Die häufigsten zu Dosisreduktion oder -aussetzung führenden Nebenwirkungen sind Übelkeit (20,4 %), Ermüdung (14,6 %), Diarrhö (14,2%), Erbrechen (13,5 %), ALT erhöht (11,2 %), AST erhöht (9,2 %), Kreatinin im Blut erhöht (6,2 %), Elektrokardiogramm QT verlängert (5,8 %) und Anämie (5,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien erfassten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse, bevorzugter Bezeichnung und Häufigkeit geordnet aufgeführt.

Die Abschätzung der Häufigkeit der Nebenwirkungen beruht auf 260 Patienten, die in gepoolten klinischen Studien mit Teilnehmenden mit *KRAS*-G12C-Mutations-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC (n = 188), Kolorektalkarzinom (n = 46) oder anderen soliden Tumoren (n = 26) für eine mediane Dauer von 7,3 Monaten mit Adagrasib 600 mg zweimal täglich behandelt wurden. Angaben zu den Merkmalen der Teilnehmenden an der wichtigsten klinischen Studie sind Abschnitt 5.1 zu entnehmen.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in klinischen Studien sind als Häufigkeiten der jeweiligen unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Ursache angegeben; es ist demnach möglich, dass ein Teil der in der Häufigkeitsschätzung enthaltenen Ereignisse eine andere Ursache hatte, z. B. die behandelte Erkrankung, gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder sonstige, hiervon unabhängige Ursachen.

Die Häufigkeitskategorien sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge danach geordnet, wie schwerwiegend sie sind.

Tabelle 3: Erfasste Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Adagrasib behandelt wurden

	Alle im Rahmen klinischer Studien mit Adagrasib 600 mg zweimal täglich behandelten Patienten N = 260		
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade %	Grad ≥ 3 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	33,5	11,2
Lymphozytenzahl erniedrigt ¹	Sehr häufig	10,8	5,0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hyponatriämie	Sehr häufig	21,2	6,2
Verminderter Appetit	Sehr häufig	30,0	2,3
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl ²	Sehr häufig	21,5	1,5
Herzerkrankungen			
Elektrokardiogramm QT verlängert	Sehr häufig	17,3	5,0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Pneumonitis	Häufig	5,4	1,9
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	71,5	4,6
Übelkeit	Sehr häufig	68,1	4,2
Erbrechen	Sehr häufig	57,7	1,9
Lipase erhöht	Sehr häufig	13,1	5,8
Amylase erhöht	Sehr häufig	11,9	< 1
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatotoxizität ³	Sehr häufig	39,2	7,7
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Kreatinin im Blut erhöht	Sehr häufig	31,5	< 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung ⁴	Sehr häufig	57,3	8,8
Peripheres Ödem	Sehr häufig	30,0	< 1

¹ Beinhaltet Lymphozytenzahl erniedrigt und Lymphozytopenie

² Beinhaltet Schwindelgefühl und Vertigo

³ Beinhaltet AST erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzym erhöht, Leberfunktionstest erhöht und gemischte Leberschädigung

⁴ Umfasst Ermüdung und Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten bei 90,0 % aller Patienten auf, die Adagrasib anwenden, und umfassen Diarrhö (71,5 %, ≥ G3 4,6 %), Übelkeit (68,1 %, ≥ G3 4,2 %) und Erbrechen (57,7 %, ≥ G3 1,9 %). Diese Ereignisse können potenziell Folgen wie Dehydratation, Hyponatriämie, erhöhtes Kreatinin im Blut und akute Nierenschädigung haben.

Aufgrund von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen wurde bei 14,2 %, 20,4 % bzw. 13,5 % der Patienten die Behandlung ausgesetzt oder die Dosis reduziert. Bei 0,4 % wurde die Behandlung wegen Übelkeit dauerhaft abgesetzt. Es wurden keine Fälle von Therapieabbruch wegen Diarrhö oder Erbrechen gemeldet.

Hepatotoxizität

Mit Hepatotoxizität assoziierte Reaktionen jeglichen Schweregrades wurden bei 39,2 % der mit Adagrasib behandelten Patienten beobachtet, Reaktionen vom Schweregrad ≥ 3 bei 7,7 %. Erhöhte ALT-Werte traten bei 27,7 % der Patienten auf, erhöhte AST-Werte bei 28,5 %. ALT- und AST-Erhöhungen vom Schweregrad ≥ 3 wurden bei je 5,0 % der Patienten gemessen. Leberschädigung wurde bei < 1 % aller Patienten festgestellt. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug für die erhöhte ALT und AST 22 Tage, für das erhöhte Bilirubin im Blut 39,5 Tage und für die erhöhte alkalische Phosphatase im Blut 25,5 Tage, und die mediane Dauer dieser Nebenwirkungen betrug 17, 15, 7,5 bzw. 22 Tage.

Erhöhte ALT-Werte führten bei 11,2 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung und/oder Reduktion der Dosis, erhöhte AST-Werte bei 9,2 %. Bei jeweils 0,4 % wurde die Behandlung wegen der ALT- bzw. AST-Erhöpfung dauerhaft abgesetzt.

QT-Verlängerung

Eine Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls (QTcF) auf mehr als 500 ms wurde bei 6,6 % der 257 Patienten festgestellt, von denen EKG-Untersuchungen sowohl bei Baseline als auch aus dem Studienzeitraum vorlagen. Eine Zunahme des QTcF-Intervalls um > 60 ms gegenüber Baseline trat bei 13,2 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer QT-Intervall-Verlängerung, die als schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3 oder höher) gemeldet wurde, betrug 8 Tage und die mediane Dauer des Ereignisses 6 Tage.

Eine QT-Intervall-Verlängerung führte bei 5,8 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung und/oder Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Fälle von QT-Intervall-Verlängerung, die zur Absetzung der Behandlung führten, wurden nicht beobachtet.

Anämie

Anämie jeglichen Schweregrades wurden bei 33,5 % aller Patienten beobachtet; bei 11,2 % der Patienten war das Ereignis vom Schweregrad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug 22 Tage ab der ersten Dosis und die mediane Dauer des Ereignisses 31 Tage. Anämie führte bei 5,0 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung oder Reduktion der Dosis. Es wurden keine Fälle von Therapieabbruch wegen Anämie gemeldet.

Erhöhtes Kreatinin im Blut

Blut-Kreatinin-Erhöhungen jeglichen Schweregrades wurden bei 31,5 % aller Patienten beobachtet, bei < 1 % der Patienten war das Ereignis vom Schweregrad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug 10,5 Tage ab der ersten Dosis und die mediane Dauer des Ereignisses 23,0 Tage. In den meisten Fällen handelte es sich um interventionsbedürftige Laborbefunde, und es ist ungeklärt, ob diese Erhöhungen jeweils eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate widerspiegeln. Die Blut-Kreatinin-Werte können auch auf gastrointestinale Flüssigkeitsverluste zurückzuführen sein, die auch mit Dehydratation und/oder Hyponatriämie einhergehen können.

Erhöhte Blut-Kreatinin-Werte führten bei 6,2 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung oder Reduktion der Dosis. Fälle von erhöhten Blut-Kreatinin-Werten, die zur Absetzung der Behandlung führten, wurden nicht beobachtet.

Hyponatriämie

Hyponatriämie jeglichen Schweregrades wurde bei 21,2 % der mit Adagrasib behandelten Patienten beobachtet, Schweregrad ≥ 3 bei 6,2 %. Hyponatriämie führte bei 3,1 % der Patienten zur Aussetzung der Behandlung oder Reduktion der Dosis. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug 24 Tage ab der ersten Dosis und die mediane Dauer des Ereignisses 15 Tage. Fälle von Hyponatriämie, die zur Absetzung der Behandlung führten, wurden nicht beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Adagrasib wurde bei 117 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren untersucht. Im Vergleich zu den < 65 -Jährigen waren keine klinisch relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil zu beobachten, außer bei Ermüdung (62,4 % vs. 51,7 %); Appetit vermindert (37,6 % vs. 23,8 %) und Schwindelgefühl (27,4 % vs. 15,4 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist die Behandlung auszusetzen, und allgemeine unterstützende Maßnahmen sind nach Bedarf einzuleiten. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel oder Behandlungsmaßnahmen bei Überdosierung von Adagrasib.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX77

Wirkmechanismus

Adagrasib ist ein selektiver Inhibitor von KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) G12C, der kovalent und irreversibel an das mutierte Cystein von KRAS G12C bindet und dadurch das mutierte KRAS-Protein in seiner inaktiven, GDP-gebundenen Konformation festhält, was die nachgelagerte KRAS-abhängige Signalübertragung blockiert. Adagrasib hemmt in Zellen mit *KRAS*-G12C-Mutation das Wachstum und die Überlebensfähigkeit von Tumorzellen und führt in *KRAS*-G12C-positiven präklinischen Tumormodellen bei minimaler Off-Target-Aktivität zur Regression.

Kardiale Elektrophysiologie

Basierend auf dem Konzentrations-QTcF-Zusammenhang betrug die mittlere (90-%-KI) QTcF-Veränderung gegenüber Baseline (Δ QTcF) 17,93 ms (15,13–20,73 ms) beim populationsbezogenen geometrischen Mittel der Höchstkonzentration im Steady State ($C_{\max,ss}$) nach Behandlung der Patienten mit Adagrasib 600 mg zweimal täglich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Adagrasib wurde in der multizentrischen, einarmigen, unverblindeten Mehrfach-Expansions-Kohortenstudie KRYSTAL-1 (Studie 849-001) untersucht. Patienten mit lokal

fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit *KRAS*-G12C-Mutation, die mit einer platinhaltigen Therapie und einem Immun-Checkpoint-Inhibitor vorbehandelt waren, wurden in die pivotale Wirksamkeitskohorte, Kohorte A aufgenommen. Die Feststellung einer *KRAS*-G12C-Mutation erfolgte prospektiv anhand von Tumorgewebe durch lokale Laboratorien mittels Next-Generation-Sequencing (NGS), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Sanger-Sequenzierung. Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, karzinomatöser Meningitis, signifikanter Hämoptyse oder Hämorrhagie in der jüngeren Vorgeschichte oder Vorbehandlung mit einem *KRAS*-G12C-Inhibitor waren von der pivotalen Kohorte ausgeschlossen. Die Patienten erhielten Adagrasib 600 mg oral zweimal täglich als Monotherapie, bis inakzeptable Toxizität oder Krankheitsprogression eintrat.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Kohorte A war die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß RECIST v1.1, und die Dauer des Ansprechens (DOR) war ein sekundärer Endpunkt. Die Beurteilung beider Endpunkte erfolgte mittels verblindeter unabhängiger zentraler Auswertung.

Insgesamt 116 Patienten wurden aufgenommen; die Behandlungsdauer betrug im Median 5,7 Monate und im Mittel 7,0 Monate.

Das mediane Alter betrug 64,0 Jahre (Spannweite: 25–89 Jahre); 56,0 % waren weiblich; 83,6 % waren Weiße, 7,8 % waren Schwarze, 4,3 % waren Asiaten und 4,3 % waren Sonstige. Der Performance-Status laut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) war 0 (15,5 %) oder 1 (83,6 %). Bei 97,4 % der Patienten lag tumorhistologisch ein Adenokarzinom vor und bei 88,8 % Metastasierung. Die Patienten waren im Median mit 2 systemischen Therapien vorbehandelt (Spannweite: 1–7); bei 43,1 % war es eine Therapielinie, bei 34,5 % 2 Therapielinien, bei 10,3 % 3 Therapielinien und bei 12,1 % 4 oder mehr Therapielinien; 98,3 % waren sowohl mit einer platinhaltigen Therapie als auch mit einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie vorbehandelt. Betroffene Lokalisationen waren die Lunge bei 86,2 %, die Lymphknoten bei 58,6 %, die Knochen bei 43,1 %, das Gehirn bei 29,3 %, die Leber bei 20,7 %, die Nebennieren bei 19,8 % und sonstige bei 30,2 %.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse in der Studie KRYSTAL-1 bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS*-G12C-Mutation, die mit platinhaltiger Chemotherapie und einem Immun-Checkpoint-Inhibitor vorbehandelt sind

Endpunkt	Adagrasib (n = 116)
Objektive Ansprechrate (95-%-KI)^{a,b}	41,4 (32,3; 50,9)
Rate vollständigen Ansprechens, %	0,9
Rate teilweisen Ansprechens, %	40,5
Dauer des Ansprechens^{a,b}	
Anzahl Patienten mit objektivem Ansprechen	48
Median in Monaten (95-%-KI)	8,5 (6,2; 13,8)
Anteil mit Ansprechen \geq 6 Monate, % ^c	58,3

KI = Konfidenzintervall

^a Beurteilung mittels verblindeter unabhängiger zentraler Auswertung (BICR; *blinded independent central review*)

^b Laut Datenstand vom 15. Oktober 2021

^c Beobachteter Anteil der Patienten mit über den Bezugszeitraum hinaus anhaltendem Ansprechen

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Adagrasib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung aller soliden und hämatologischen malignen Erkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Adagrasib ist bei gesunden Probanden und bei Patienten mit *KRAS*-G12C-Mutation charakterisiert worden. Die AUC und C_{max} von Adagrasib steigen dosisproportional über den Dosisbereich von 400 mg bis 600 mg hinweg. Bei einem Dosierungsschema von 600 mg zweimal täglich wurde bei Patienten der Steady State von Adagrasib nach 8-tägiger Anwendung erreicht; Adagrasib akkumulierte hierbei auf etwa das 6-Fache in Bezug auf eine Einzeldosis.

Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Adagrasib ist unbekannt. Die mediane T_{max} von Adagrasib beträgt etwa 6 Stunden.

Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme

Nach Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Adagrasib beobachtet.

Verteilung

Das geometrische Mittel (% VK) des scheinbaren Verteilungsvolumens von Adagrasib (V_z/F) bei gesunden Probanden beträgt 942 l (57 %). Die Plasmaproteinbindung von Adagrasib beim Menschen beträgt rund 99 %.

Elimination

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse betragen die geschätzte terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und die scheinbare orale Clearance (Cl/F) im Steady State bei Patienten etwa 29 Stunden bzw. 25,8 l/h.

Metabolisierung

Adagrasib wird primär durch CYP3A4 verstoffwechselt und inhibiert seine eigene CYP3A4-Metabolisierung.

Ausscheidung

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Adagrasib werden etwa 75 % der Dosis im Stuhl wiedergefunden und 4,5 % im Urin.

Besondere Patientengruppen

Eine Populations-PK-Analyse ergab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Adagrasib in Abhängigkeit vom Alter (19 bis 89 Jahre), vom Geschlecht, von der ethnischen Herkunft (Weiß, Schwarz und Asiatisch), vom Körpergewicht (36 bis 139 kg), vom ECOG PS (0, 1) oder von der Tumorlast. Bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 bis < 90 ml/min laut Schätzung mittels Cockcroft-Gault-Formel) oder mit leichter bis schwerer

Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bis C) sind keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Adagrasib zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

In präklinischen Studien zur Sicherheit von Adagrasib bei wiederholter Gabe traten frühzeitige Todesfälle bei Ratten bei Dosen von ≥ 300 mg/kg/Tag auf (humanes Äquivalent: 2 900 mg/Tag). Bei den überlebenden Tieren war der Hauptbefund bei Ratte und Hund reversible Phospholipidose in multiplen Organen. Bei der Ratte zählten zu den Zielgeweben Lunge, Trachea, Herz, Skelettmuskulatur, Knochenmark, Milz, Pankreas und weibliche Geschlechtsorgane. Beim Hund umfassten die Zielgewebe Knochenmark, Lunge, Herz und Milz. Das Ausmaß der Vakuolenbildung und des Vorliegens von Schaum-Makrophagen war bei der Ratte größer als beim Hund, und diese Auswirkungen zeigten sich bei beiden Spezies bei systemischen Wirkstoffexpositionen (gemessen an der AUC) unterhalb derjenigen, die beim Menschen durch Anwendung von Adagrasib 600 mg zweimal täglich erreicht wird. Die höchste Dosis ohne beobachtete unerwünschte Wirkungen in der 13-wöchigen Studie bei Ratten und Hunden betrug 150 mg/kg/Tag (humanes Äquivalent: 1 450 mg/Tag) bzw. 15 mg/kg (humanes Äquivalent: 600 mg/Tag).

Genotoxizität und Kanzerogenität

In einer Batterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zeigte Adagrasib keine mutagene oder genotoxische Wirkung. Studien zur Kanzerogenität von Adagrasib wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Gezielte tierexperimentelle Fertilitätsstudien zu Adagrasib wurden nicht durchgeführt. Die allgemeinen toxikologischen Studien bei Ratten und Hunden ergaben Belege für eine Vakuolenbildung in den weiblichen Geschlechtsorganen, die auf Phospholipidose hindeutete; sie war nach Beendigung der Dosisgabe reversibel und wurde nicht als schädlich eingestuft.

Die Verabreichung von Adagrasib an trächtige Ratten in Dosen von bis zu 270 mg/kg/Tag (humanes Äquivalent: 2 600 mg/Tag) in Phasen der Organogenese führt zu maternaler Toxizität, in einer Dosierung von 90 mg/kg/Tag (humanes Äquivalent: 870 mg/Tag) traten hingegen keine unerwünschten Wirkungen auf das Muttertier oder die fetale Entwicklung auf. Bei Kaninchen traten in einer Dosierung von 30 mg/kg/Tag (humanes Äquivalent: 580 mg/Tag) keine unerwünschten Wirkungen auf Muttertier oder Fetus auf. Höhere Dosen führten bei Kaninchen zu maternaler Toxizität und embryofetaler Letalität. Sowohl in den Studien bei Ratten als auch bei Kaninchen war die Wirkstoffexposition bei der höchsten Dosis ohne beobachtete unerwünschte Wirkungen niedriger (weniger als 1-fach) als die, die beim Menschen mit der klinischen Dosierung von 600 mg zweimal täglich erreicht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Mannitol (E 421)

Crospovidon

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Magnesiumstearat (pflanzlich)

Filmüberzug

Hypromellose

Titandioxid (E 171)
Polydextrose (E 1200)
Talkum (E 553b)
Maltodextrin
Mittelkettige Triglyzeride (pflanzlich)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Umkarton enthält eine undurchsichtig-weiße HDPE-Flasche mit weißem, kindergesichertem Polypropylenverschluss und Aluminiumfolien-Induktionsversiegelung. Jede HDPE-Flasche enthält zwei Behältnisse mit 1 g Kieselgel-Trockenmittel.

Packungsgrößen: Flaschen zu 120 und 180 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.