

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tabrecta 150 mg potahované tablety

Tabrecta 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tabrecta 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát kapmatinib-dihydrochloridu odpovídající 150 mg kapmatinibu.

Tabrecta 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát kapmatinib-dihydrochloridu odpovídající 200 mg kapmatinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Tabrecta 150 mg potahované tablety

Světle oranžově hnědá, oválná, zakřivená potahovaná tableta se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, s vyraženým „DU“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 18,3 mm (délka) x 7,3 mm (šířka).

Tabrecta 200 mg potahované tablety

Žlutá, oválná, zakřivená potahovaná tableta se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, s vyraženým „LO“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 20,3 mm (délka) x 8,1 mm (šířka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tabrecta jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), vykazujícím změny vedoucí k přeskočení exonu 14 (METex14) genu pro faktor mezenchymálně-epiteliální tranzice (mesenchymal epithelial transition factor, MET), kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tabrecta má být zahájena lékařem se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Pacienti musí být pro léčbu přípravkem Tabrecta vybráni na základě přítomnosti genetických změn vedoucích ke skipping mutacím exonu 14 genu MET (METex14) ve vzorcích nádorové tkáně nebo plazmy pomocí validované testovací metody. Pokud není ve vzorku plazmy detekována genetická změna, má být testována nádorová tkáň (viz body 4.4 a 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tabrecta je 400 mg perorálně dvakrát denně s jídlem nebo bez jídla.

Léčba má pokračovat na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti a zároveň tak dlouho, dokud má pacient z léčby klinický přínos.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Tabrecta nebo ke zvracení, pacient nemá dávku nahrazovat, ale má si vzít další dávku v obvyklou dobu.

Úpravy dávkování

Doporučené schéma snižování dávky z důvodu zvládnání nežádoucích účinků na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Harmonogram snižování dávky přípravku Tabrecta

Typ dávky	Dávka a schéma	Počet a síla tablet
Počáteční dávka	400 mg dvakrát denně	Dvě 200mg tablety / dvakrát denně
První snížení dávky	300 mg dvakrát denně	Dvě 150mg tablety / dvakrát denně
Druhé snížení dávky	200 mg dvakrát denně	Jedna 200mg tableta / dvakrát denně

Dávky přípravku Tabrecta nižší než 200 mg dvakrát denně nebyly v klinických studiích zkoumány.

Doporučení pro úpravu dávkování přípravku Tabrecta v případě nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Úprava dávkování přípravku Tabrecta pro zvládnání nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávkování
Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida	Jakýkoli stupeň související s léčbou	Trvalé vysazení přípravku Tabrecta.
Izolované zvýšení ALT a/nebo AST od výchozích hodnot, bez současného zvýšení celkového bilirubinu	Stupeň 3 (>5,0 až ≤20,0 x ULN)	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nedojde k úpravě na výchozí hodnotu ALT/AST. Pokud dojde do 7 dnů k úpravě na výchozí hodnotu, pak se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve stejné dávce, v opačném případě se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve snížené dávce podle zbulky 1.
	Stupeň 4 (>20,0 x ULN)	Trvalé vysazení přípravku Tabrecta.

Kombinované zvýšení ALT a/nebo AST se současným zvýšením celkového bilirubinu, při absenci cholestázy nebo hemolýzy	Pokud se u pacienta rozvine ALT a/nebo AST >3 x ULN spolu s celkovým bilirubinem >2 x ULN, bez ohledu na výchozí hodnoty	Trvalé vysazení přípravku Tabrecta.
Izolované zvýšení celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, bez současného zvýšení ALT a/nebo AST	Stupeň 2 (>1,5 až ≤3,0 x ULN)	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nedojde k úpravě bilirubinu na výchozí hodnotu. Pokud dojde do 7 dnů k úpravě na výchozí hodnotu, pak se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve stejné dávce, v opačném případě se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve snížené dávce podle tabulky 1.
	Stupeň 3 (>3,0 až ≤10,0 x ULN)	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nedojde k úpravě bilirubinu na výchozí hodnotu. Pokud dojde do 7 dnů k úpravě na výchozí hodnotu, pak se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve snížené dávce podle tabulky 1, v opačném případě se přípravek Tabrecta trvale vysadí.
	Stupeň 4 (>10,0 x ULN)	Trvalé vysazení přípravku Tabrecta.
Zvýšený sérový kreatinin	Stupeň 2 (>1,5 až ≤3,0 x ULN)	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nedojde k úpravě sérového kreatinu na výchozí hodnotu. Pokud dojde k úpravě na výchozí hodnotu, pak se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve stejné dávce.
	Stupeň 3 (>3,0 až ≤6,0 x ULN)	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nedojde k úpravě sérového kreatinu na výchozí hodnotu. Pokud dojde k úpravě na výchozí hodnotu, pak se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve snížené dávce podle tabulky 1.
	Stupeň 4 (>6,0 x ULN)	Trvalé vysazení přípravku Tabrecta.

Zvracení	Stupeň 2	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nedojde k úpravě na stupeň ≤ 1 . Pokud dojde k úpravě na stupeň ≤ 1 , pak se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve stejné dávce.
	Stupeň 3	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nedojde k úpravě na stupeň ≤ 2 . Pokud dojde k úpravě na stupeň ≤ 2 , pak se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve snížené dávce podle tabulky 1.
	Stupeň 4	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nedojde k úpravě na stupeň ≤ 2 . Pokud dojde k úpravě na stupeň ≤ 2 , pak se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve snížené dávce podle tabulky 1.
Jiné nežádoucí účinky	Stupeň 2	Zachování dávkování. Pokud je netolerovatelné, zváží se dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud nežádoucí účinky neodezní, a poté se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve snížené dávce podle tabulky 1.
	Stupeň 3	Dočasné vysazení přípravku Tabrecta, dokud neodezní, a poté se pokračuje v užívání přípravku Tabrecta ve snížené dávce podle tabulky 1.
	Stupeň 4	Trvalé vysazení přípravku Tabrecta.
Zkratky: ALT, alaninaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza; ULN, horní hranice normálu. Hodnocení podle CTCAE verze 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Výchozí hodnota = v čase zahájení léčby.		

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože přípravek Tabrecta nebyl u těchto pacientů studován. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tabrecta u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Tabrecta se užívá perorálně dvakrát denně s jídlem nebo bez jídla. Pacientům, kteří mají potíže s polykáním, se doporučuje užívat přípravek Tabrecta s jídlem. Tablety se polykají celé, aby se zajistilo podání celé dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Posouzení stavu skipping mutací METex14

Při detekci přítomnosti změn vedoucích ke skipping mutaci METex14 pomocí vzorků tkáně nebo plazmy je důležité zvolit dostatečně validovaný a robustní test, aby se tak předešlo možnosti falešně negativních nebo falešně pozitivních výsledků. Pro charakteristiky testů používaných v klinických studiích viz bod 5.1.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

U pacientů léčených přípravkem Tabrecta se vyskytla ILD/pneumonitida, která může být fatální (viz bod 4.8). U každého pacienta s novými nebo zhoršenými plicními symptomy svědčícími pro ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka) má být provedeno okamžité vyšetření. Přípravek Tabrecta má být okamžitě vysazen u pacientů s podezřením na ILD/pneumonitidu a léčba trvale ukončena, pokud nejsou identifikovány žádné jiné potenciální příčiny ILD/pneumonitidy (viz bod 4.2).

Jaterní účinky

U pacientů léčených přípravkem Tabrecta došlo ke zvýšení hladin transamináz (viz bod 4.8). Testy jaterních funkcí (včetně ALT, AST a celkového bilirubinu) mají být provedeny před začátkem léčby, každé 2 týdny v průběhu prvních 3 měsíců léčby a poté jednou měsíčně, nebo dle klinické indikace, přičemž u pacientů, u kterých dojde k rozvoji elevace transaminázy nebo bilirubinu, je třeba častější testování. Na základě závažnosti nežádoucího účinku je nutné přípravek Tabrecta dočasně vysadit, snížit jeho dávku nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Zvýšení pankreatických enzymů

U pacientů léčených přípravkem Tabrecta se objevilo zvýšení hladin amylázy a lipázy (viz bod 4.8). Amyláza a lipáza mají být monitorovány na začátku a pravidelně během léčby přípravkem Tabrecta. Na základě závažnosti nežádoucího účinku je třeba přípravek Tabrecta dočasně vysadit, snížit jeho dávku nebo léčbu trvale ukončit Tabrecta (viz bod 4.2).

Embryo-fetální toxicita

Na základě zjištění ze studií na zvířatech a mechanismu účinku, může přípravek Tabrecta způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotné ženě kvůli své fetotoxicitě a teratogenitě (viz bod 4.6). Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku musí být informovány o možném riziku pro plod, pokud je přípravek Tabrecta používán během těhotenství nebo pokud pacientka během užívání přípravku Tabrecta otěhotní. Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tabrecta a po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Těhotenství u žen ve fertilním věku má být ověřeno před zahájením léčby přípravkem Tabrecta.

Mužští pacienti se sexuálními partnerkami, které jsou těhotné, mohou být těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Tabrecta a po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce používat kondomy.

Riziko fotosenzitivity

Na základě zjištění ze studií na zvířatech existuje potenciální riziko fotosenzitivních reakcí u přípravku Tabrecta (viz bod 5.3). Ve studii GEOMETRY mono-1 bylo pacientům doporučeno, aby během léčby přípravkem Tabrecta omezili přímou expozici ultrafialovému záření a přijali následující ochranná opatření: používání opalovacího krému na exponované části těla, nošení ochranného oděvu a slunečních brýlí. Tato opatření mají pokračovat alespoň 7 dní po poslední dávce.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Existuje jistý potenciál pro lékové interakce s přípravkem Tabrecta (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kapmatinib je metabolizován prostřednictvím enzymu CYP3A4 a aldehydoxidázy. Riziko lékové interakce zprostředkované aldehydoxidázou nebylo hodnoceno, protože neexistují žádné potvrzené klinicky relevantní inhibitory.

Účinek jiných léčivých přípravků na přípravek Tabrecta

Silné inhibitory CYP3A

U zdravých subjektů zvýšilo současné podání jedné dávky 200 mg kapmatinibu se silným inhibitorem CYP3A itraconazolem (200 mg jednou denně po dobu 10 dnů) AUC_{inf} kapmatinibu o 42 % bez změny C_{max} kapmatinibu ve srovnání s podáváním samotného kapmatinibu. Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli nežádoucím účinkům během současného podávání přípravku Tabrecta se silnými inhibitory CYP3A, což zahrnuje, ale nikoliv výhradně, klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil a vorikonazol.

Silné induktory CYP3A

U zdravých jedinců snížilo současné podávání jedné dávky 400 mg kapmatinibu se silným induktorem CYP3A rifampicinem (600 mg jednou denně po dobu 9 dnů) AUC_{inf} kapmatinibu o 67 % a snížilo C_{max} o 56 % ve srovnání s podáváním samotného kapmatinibu. Snížení expozice kapmatinibu může snížit protinádorovou aktivitu přípravku Tabrecta. Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Tabrecta se silnými induktory CYP3A, včetně mimo jiné karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifampicinu a třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Je třeba zvážit alternativní léčivý přípravek s žádným nebo minimálním potenciálem indukovat CYP3A.

Středně silné induktory CYP3A

Simulace využívající fyziologicky založené farmakokinetické (PBPK) modely předpovídaly, že současné podávání dávky 400 mg kapmatinibu se středně silným induktorem CYP3A efavirenzem (600 mg denně po dobu 20 dnů) bude mít za následek 44% snížení AUC_{0-12h} kapmatinibu a 34% snížení C_{max} v ustáleném stavu ve srovnání s podáním samotného kapmatinibu. Snížení expozice kapmatinibu může snížit protinádorovou aktivitu přípravku Tabrecta. Při současném podávání přípravku Tabrecta se středně silnými induktory CYP3A je třeba opatrnosti.

Látky, které zvyšují žaludeční pH

Kapmatinib vykazuje rozpustnost závislou na pH a stává se špatně rozpustným se zvyšujícím se pH *in vitro*. U zdravých jedinců snížilo současné podávání jedné dávky 600 mg kapmatinibu s inhibitorem protonové pumpy rabeprazolem (20 mg jednou denně po dobu 4 dnů) AUC_{inf} kapmatinibu o 25 % a snížilo C_{max} o 38 % ve srovnání s podáváním samotného kapmatinibu. Je nepravděpodobné, že by došlo ke klinicky relevantním lékovým interakcím mezi kapmatinibem a látkami snižujícími žaludeční kyselinu, protože současné podávání rabeprazolu nemělo žádný klinicky významný účinek na expozici kapmatinibu.

Účinek přípravku Tabrecta na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP enzymů

Střední inhibice CYP1A2 byla pozorována při současném podávání kapmatinibu s citlivým substrátem CYP1A2 kofeinem. Současné podávání kapmatinibu (400 mg dvakrát denně) s kofeinem zvýšilo AUC_{inf} kofeinu o 134 %. Pokud je kapmatinib podáván současně se substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem, jako je theofylin a tizanidin, může být nutné snížit dávku souběžně podávaného léčivého přípravku.

Je nepravděpodobné, že by došlo ke klinicky relevantním lékovým interakcím mezi kapmatinibem a substráty CYP3A, protože současné podávání kapmatinibu nemělo žádný klinicky významný účinek na expozici midazolamu (substrát CYP3A).

Substráty P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein (BCRP))

U pacientů s nádorovým onemocněním zvýšilo současné podávání digoxinu (substrát P-gp) s opakovanými dávkami kapmatinibu (400 mg dvakrát denně) AUC_{inf} digoxinu o 47 % a zvýšilo C_{max} o 74 % ve srovnání s podáváním samotného digoxinu. U pacientů s nádorovým onemocněním zvýšilo současné podávání rosuvastatinu (substrát BCRP) s opakovanými dávkami kapmatinibu (400 mg dvakrát denně) AUC_{inf} rosuvastatinu o 108 % a zvýšilo C_{max} o 204 % ve srovnání s podáváním samotného rosuvastatinu. Současné podávání přípravku Tabrecta se substrátem P-gp nebo BCRP může zvýšit výskyt a závažnost nežádoucích účinků těchto substrátů. Opatrnosti je třeba při současném podávání přípravku Tabrecta se substráty P-gp (digoxin, dabigatran-etexilát, kolchicin, sitagliptin, saxagliptin a posakonazol) nebo BCRP (methotrexát, rosuvastatin, pravastatin, mitoxantron a sulfasalazin). Pokud je kapmatinib podáván současně se substráty P-gp nebo BCRP s úzkým terapeutickým indexem, může být nutné snížit dávku současně podávaného léčivého přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a u žen

Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tabrecta a po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou v méně než 1% výskytu těhotenství).

Mužští pacienti se sexuálními partnerkami, které jsou těhotné, mohou být těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Tabrecta a po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce používat kondomy.

Těhotenství

Údaje o podávání kapmatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Na základě zjištění ze studií na zvířatech a mechanismu jeho účinku je podezření, že kapmatinib způsobuje vrozené malformace, pokud je podáván během těhotenství. Přípravek Tabrecta lze během těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu kapmatinibem.

Těhotenství u žen ve fertilním věku má být ověřeno před zahájením léčby přípravkem Tabrecta.

Kojení

Není známo, zda se kapmatinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka po podání přípravku Tabrecta. Informace o vylučování kapmatinibu a jeho metabolitů do mateřského mléka u zvířat nejsou dostatečné. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojených dětí má být kojení během léčby přípravkem Tabrecta a nejméně 7 dní po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu kapmatinibu na fertilitu. Studie fertility s kapmatinibem nebyly prováděny na zvířatech.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tabrecta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou periferní edém (67,5 %), nauzea (44,4 %), únava (34,4 %), zvýšená hladina kreatininu v krvi (33,8 %), zvracení (25,0 %), dušnost (22,5 %), snížená chuť k jídlu (21,3 %) a bolest zad (20,6 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo 4 jsou periferní edém (14,4 %), zvýšená hladina lipázy (9,4 %), zvýšená hladina ALT (8,1 %), únava (8,1 %), dušnost (6,9 %) a zvýšené hodnoty amylázy (5,6 %).

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 35 ze 160 pacientů (21,9 %), kteří dostávali přípravek Tabrecta. Závažné nežádoucí účinky u >2 % pacientů zahrnovaly dušnost (5,6 %), ILD/pneumonitidu (5,0 %), celulitidu (3,1 %) a periferní edém (2,5 %).

Prerušování dávkování bylo hlášeno u 81 ze 160 pacientů (50,6 %). Nežádoucí účinky vyžadující prerušování dávkování zahrnovaly periferní edém (15,0 %), zvýšení kreatininu v krvi (11,3 %), zvýšení lipázy (8,1 %), nauzeu (8,1 %), zvýšení ALT (6,3 %), únavu (5,6 %), zvýšení amylázy (5,0 %), zvracení (5,0 %), dušnost (3,8 %), zvýšení bilirubinu v krvi (3,1 %) a zvýšení AST (3,1 %).

Snížení dávky bylo hlášeno u 49 ze 160 pacientů (30,6 %). Nežádoucí účinky vyžadující snížení dávky zahrnovaly periferní edém (16,3 %), zvýšení ALT (5,0 %), zvýšení kreatininu v krvi (3,8 %), únavu (3,1 %) a nauzeu (2,5 %).

Trvalé vysazení bylo hlášeno u 19 ze 160 pacientů (11,9 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k trvalému vysazení přípravku Tabrecta byly ILD/pneumonitida (3,8 %), periferní edém (2,5 %), zvýšení ALT (1,3 %), zvýšení AST (1,3 %), zvýšení bilirubinu v krvi (1,3 %), zvýšení kreatininu v krvi (1,3 %), zvýšení lipázy (1,3 %), zvýšení amylázy (0,6 %), únava (0,6 %) a kopřivka (0,6 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Tabrecta byla hodnocena u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v pivotní, globální, prospektivní, multikohortové, nerandomizované, otevřené studii fáze II (GEOMETRY mono-1) napříč všemi kohortami (n=373), bez ohledu na předchozí stav léčby nebo MET dysregulace (mutace a/nebo amplifikace). Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na frekvencích nežádoucích účinků ze všech příčin identifikovaných u 160 pacientů s mutací MET vedoucí k přeskočení exonu 14 vystavených kapmatinibu v doporučené dávce, zatímco frekvence změn laboratorních parametrů jsou založeny na zhoršení od výchozích hodnot alespoň o 1 stupeň (grading podle CTCAE verze 4.03). Bezpečnostní profil pro všechny pacienty GEOMETRY mono-1 (n=373) a pro pacienty s mutací MET vedoucí k přeskočení exonu 14 (n=160) je srovnatelný. Medián trvání expozice kapmatinibu napříč kohortami s mutací MET byl 34,9 týdnů (rozmezí: 0,4 až 195,7 týdnů). Mezi pacienty, kteří dostávali kapmatinib, bylo 55,0 % vystaveno léčbě po dobu alespoň 6 měsíců a 36,3 % bylo vystaveno léčbě po dobu alespoň jednoho roku.

Nežádoucí účinky z klinických studií (tabulka 3) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny dle četnosti, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou na prvním místě. Odpovídající kategorie četnosti pro každý nežádoucí účinek je přiřazena dle následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky u pacientů (n=160) s přítomností skipping mutací METex14 ve studii GEOMETRY mono-1 (uzávěrka sběru údajů ke dni: 30. srpna 2021)

Nežádoucí účinek	Všechny stupeň Kategorie dle frekvence	Všechny stupně %	Stupeň 3/4 %
Infekce a infestace			
Celulitida	Časté	4,4	2,5*
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	21,3	1,3*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Dušnost	Velmi časté	22,5	6,9*
Kašel	Velmi časté	17,5	0,6*
ILD/pneumonitida ¹	Časté	7,5	4,4*
Gastrointestinální poruchy			
Zvracení	Velmi časté	25,0	0,6*
Nausea	Velmi časté	44,4	0,6*
Průjem	Velmi časté	15,6	-*
Zácpa	Velmi časté	13,1	1,3*
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita [†]	Méně časté	0,3	0,3
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Svědění	Velmi časté	10,6	0,6*
Vyrážka ²	Časté	9,4	-
Kopřivka	Časté	2,5	0,6*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Periferní edém ³	Velmi časté	67,5	14,4*
Pyrexie	Velmi časté	10,6	1,3*
Únava ⁴	Velmi časté	34,4	8,1*
Bolest zad	Velmi časté	20,6	1,3*
Snížení tělesné hmotnosti	Velmi časté	12,5	-
Nekardiální bolest na hrudi ⁵	Časté	9,4	1,3*

Vyšetření			
Pokles albuminu	Velmi časté	78,3	1,9*
Zvýšení kreatininu	Velmi časté	74,5	0,6*
Zvýšení alaninaminotransferázy	Velmi časté	45,9	11,5
Zvýšení amylázy	Velmi časté	37,2	7,1
Zvýšení lipázy	Velmi časté	33,3	11,5
Zvýšení aspartátaminotransferázy	Velmi časté	33,8	5,7
Pokles fosfátu	Velmi časté	30,1	4,5
Pokles sodíku	Velmi časté	22,3	4,5
Zvýšení bilirubinu	Časté	8,3	0,6*
1 ILD/pneumonitida zahrnuje následující preferované termíny (PT) ILD, pneumonitida a organizovaná pneumonie. 2 Vyrážka zahrnuje PT vyrážka, makulopapulární vyrážka a vezikulární vyrážka. 3 Periferní edém zahrnuje PT periferní edém a periferní otok. 4 Únava zahrnuje PT únava a astenie. 5 Nekardiální bolest na hrudi zahrnuje PT hrudní diskomfort, muskuloskeletální bolest na hrudi a nekardiální bolest na hrudi. * Žádný nežádoucí účinek stupně 4 nebyl zaznamenán ve studii GEOMETRY mono-1 u pacientů s MET mutací vedoucí k přeskočení exonu 14. † Hypersenzitivita byla pozorována u pacientů se solidním nádorem léčených přípravkem Tabrecta v monoterapii (n=580). Hypersenzitivita byla také pozorována po uvedení přípravku na trh a v programech rozšířeného přístupu k přípravku Tabrecta. U pacientů s MET amplifikací ve studii GEOMETRY mono-1 byly hlášeny případy akutního poškození ledvin (n=1), selhání ledvin (n=4) a akutní pankreatitidy (n=1).			

Popis vybraných nežádoucích účinků

ILD/pneumonitida

ILD/pneumonitida jakéhokoli stupně byla hlášena u 12 ze 160 pacientů (7,5 %). ILD/pneumonitida stupně 3 byla hlášena u 7 pacientů (4,4 %), s jedním případem fatální pneumonitidy související s léčbou (0,6 %) a jedním případem fatální organizované pneumonie (0,6 %). ILD/pneumonitida se vyskytla u 6 z 63 pacientů (9,5 %) s předchozí radioterapií a u 6 z 97 pacientů (6,2 %), kteří předchozí radioterapii nepodstoupili. Šest pacientů (3,8 %) vysadilo přípravek Tabrecta kvůli ILD/pneumonitidě. ILD/pneumonitida se většinou objevila přibližně během prvních 3 měsíců léčby. Medián doby do nástupu ILD/pneumonitidy stupně 3 nebo vyššího byl 7,0 týdnů (rozmezí: 0,7 až 88,4 týdnů).

Jaterní účinky

Zvýšení ALT/AST jakéhokoli stupně bylo hlášeno u 24 ze 160 pacientů (15,0 %). Zvýšení ALT/AST stupně 3 nebo 4 bylo pozorováno u 13 ze 160 pacientů (8,1 %) léčených přípravkem Tabrecta. Dva pacienti (1,3 %) ukončili léčbu přípravkem Tabrecta z důvodu zvýšení ALT/AST. Ke zvýšení ALT/AST většinou došlo přibližně během prvních 3 měsíců léčby. Medián doby do nástupu zvýšení ALT/AST stupně 3 nebo vyššího byl 6,4 týdnů (rozmezí: 2,1 až 17,9 týdnů).

Zvýšení hladin pankreatických enzymů

Jakýkoli stupeň zvýšení amylázy/lipázy byl hlášen u 27 ze 160 pacientů (16,9 %). Zvýšení amylázy/lipázy stupně 3 nebo 4 bylo hlášeno u 18 ze 160 pacientů (11,3 %) léčených přípravkem Tabrecta. Tři pacienti (1,9 %) přerušili léčbu přípravkem Tabrecta z důvodu zvýšení amylázy/lipázy. Medián doby do nástupu elevace amylázy/lipázy stupně 3 nebo vyššího byl 10,1 týdnů (rozmezí: 2,3 až 68,0 týdnů).

Periferní edém

Periferní edém jakéhokoli stupně byl hlášen u 108 ze 160 pacientů (67,5 %). Tento nežádoucí účinek zahrnuje PT periferní edém, který byl nejčastější u 65,0 % a periferní otok, který se objevil u 4,4 % pacientů. Periferní edém 3. nebo 4. stupně byl hlášen u 23 ze 160 pacientů (14,4 %) léčených přípravkem Tabrecta. Čtyři pacienti (2,5 %) ukončili léčbu přípravkem Tabrecta kvůli perifernímu edému. Medián doby do nástupu periferního edému 3. nebo vyššího stupně byl 24,3 týdnů (rozmezí: 1,4 až 86,9 týdnů).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Z celkového počtu 160 pacientů se skipping mutacemi METex14 ve studii GEOMETRY mono-1, a kteří dostávali 400 mg kapmatinibu dvakrát denně, bylo 85 % ve věku 65 let nebo starších a 4,4 % bylo ve věku 85 let nebo starších. Výskyt příhod stupně ≥ 3 rostl s věkem. Závažné příhody související s léčbou byly častější u pacientů ve věku ≥ 65 až < 75 let (22 %) a u pacientů ve věku ≥ 85 let (28,6 %) ve srovnání s pacienty ve věku ≥ 75 až < 85 let (8,5 %) a mladšími pacienty než 65 let (8,3 %), ačkoliv toto srovnání je omezeno malou velikostí vzorku u pacientů ve věku ≥ 85 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním v klinických studiích s přípravkem Tabrecta jsou omezené. U pacientů je třeba pečlivě sledovat známky nebo příznaky nežádoucích účinků a v případě podezření na předávkování je třeba zahájit obecná podpurná opatření a symptomatickou léčbu.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX17

Mechanismus účinku

Kapmatinib je inhibitor tyrosinkinázy receptoru MET. Kapmatinib inhibuje fosforylaci MET (jak autofosforylaci, tak fosforylaci spouštěnou ligandovým růstovým faktorem hepatocytů [HGF]), fosforylaci následných signálních proteinů dráhy zprostředkovanou MET, jakož i proliferaci a přežívání nádorových buněk závislých na MET.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzilogie srdce

Kapmatinib neprodloužil QT interval v žádné klinicky významné míře po podání přípravku Tabrecta v doporučené dávce.

Detekce skipping mutací METex14

Ve studii GEOMETRY mono-1 byly skipping mutace exonu 14 genu MET stanoveny pomocí kvalitativního testu PCR v reálném čase (RT-PCR) navrženého k detekci mRNA MET s delecí exonu 14 odvozené z lidské tkáně fixované ve formalínu a zalité v parafínu. Test je indikován jako pomůcka při výběru pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), jejichž nádory nesou mutaci MET, která způsobuje delecí celého exonu 14 (141 bází) v mRNA, vhodných k léčbě kapmatinibem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost kapmatinibu při léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skipping mutací exonu 14 (METex14) byla hodnocena v prospektivní, multikohortové, nerandomizované, otevřené studii fáze II GEOMETRY mono-1. Pacienti (n=373) byli zařazeni do studijních kohort na základě jejich předchozí léčby a stavu dysregulace MET (mutace a/nebo amplifikace). Pacienti se skipping mutacemi METex14 (n=160) byli zařazeni do kohort s mutací MET bez ohledu na amplifikaci MET. Prokázaná účinnost kapmatinibu je založena na kohortách 4 a 6, které zahrnovaly 100 dříve léčených pacientů.

Pacienti s NSCLC zařazení do kohort s MET-mutací museli splňovat následující podmínky: divoký typ EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, receptor epidermálního růstového faktoru; bez delece exonu 19 a záměnové mutace L858R v exonu 21), negativní ALK status (Anaplastic Lymphoma Kinase, kináza anaplastického lymfomu) a skipping mutace METex14 s alespoň jednou měřitelnou lézí dle definice RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; verze 1.1) a výkonnostním stavem 0, nebo 1 (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status). Pacienti se symptomatickými metastázami centrálního nervového systému (CNS), kteří byli neurologicky nestabilní nebo u nich bylo třeba zvýšit dávky steroidů v průběhu předcházejících 2 týdnů ke zvládnutí CNS symptomů, pacienti s klinicky významným nekontrolovaným srdečním onemocněním, nebo pacienti dříve léčení jakýmkoli inhibitorem MET nebo HGF nebyli způsobilí pro studii.

Do kohort s mutací MET bylo zařazeno celkem 100 dříve léčených dospělých pacientů, kteří byli léčení přípravkem Tabrecta, s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací přeskakující exon 14 MET. Pacienti byli léčení 1 nebo 2 předchozími liniemi systémové terapie pokročilého onemocnění, s výjimkou 3 pacientů (3,0 %), kteří dostávali 3 předchozí linie před podáním kapmatinibu. Medián trvání expozice kapmatinibu byl 27,9 týdnů.

Pacienti pokračovali v léčbě, dokud nebyla zdokumentována progresse onemocnění, intolerance terapie nebo dokud zkoušející nestanovil, že pacient již nepocítuje klinický přínos.

Demografické charakteristiky dříve léčených pacientů byly 56 % žen, medián věku 70 let (rozmezí: 49 až 90 let), 29 % bylo ve věku 75 let nebo starší, 73 % bělochů, 24 % Asiatů, 1,0 % černošské rasy, 59 % nikdy nekouřilo, 37 % bylo bývalých kuřáků, 79 % mělo adenokarcinom, 26 % mělo ECOG PS 0, 73 % mělo ECOG PS 1, a 17 % mělo metastázy CNS. Většina pacientů (62 %) byla ve IV. stadiu onemocnění. 39 % pacientů mělo předchozí chemoterapii, 86 % předchozí chemoterapii na bázi platiny, 32 % předchozí imunoterapii a 16 % podstoupilo 2 předchozí systémové terapie.

Primárním cílovým parametrem studie byla celková odpověď na léčbu (overall response rate (ORR)), která byla stanovena nezávislou komisí (Blinded Independent Review Committee (BIRC) podle RECIST 1.1). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo trvání odpovědi na léčbu (duration of response (DOR)) podle BIRC.

Výsledky účinnosti ze studie GEOMETRY mono-1 pro dříve léčené pacienty s NSCLC a mutací METex14 jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 Výsledky účinnosti podle BIRC u dříve léčených pacientů s NSCLC se skipping mutací METex14, kteří dostávali přípravek Tabrecta ve studii GEOMETRY mono-1 (uzávěrka sběru údajů ke dni: 30. srpna 2021)

Parametry účinnosti	Celkový počet dříve léčených pacientů (n=100)	Kohorta 4 (2/3L) n=69	Kohorta 6 (2L) n=31
Celková odpověď na léčbu^a (95% CI)^b	44,0 % (34,1; 54,3)	40,6 % (28,9; 53,1)	51,6 % (33,1; 69,8)
Kompletní odpověď (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Částečná odpověď (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Trvání odpovědi^a			
Počet respondérů, n	44	28	16
Medián, měsíce (95% CI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NE)
Zkratky: CI, interval spolehlivosti; NE, nehodnotitelné. ORR: CR+PR. ^a Stanoveno dle RECIST v1.1. ^b Clopperův a Pearsonův exaktní binomický 95% CI. ^c Na základě odhadu dle Kaplana-Meiera			

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tabrecta u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligního novotvaru plic (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kapmatinib vykazoval úměrně dávce zvýšení systémové expozice (AUC_{inf} and C_{max}) v celém testovaném rozmezí dávek (200 až 400 mg dvakrát denně). Předpokládá se, že rovnovážného stavu je dosaženo přibližně po 3 dnech po perorálním podávání kapmatinibu 400 mg dvakrát denně, s geometrickým průměrem akumulčního poměru 1,39 (variační koeficient (CV): 42,9 %). Interindividuální variabilita C_{max} a AUC_{tau} byla odhadnuta na 38 % a 40 %.

Absorpce

Absorpce je po perorálním podání kapmatinibu u člověka rychlá. Za podmínek nalačno bylo maximálních plazmatických hladin kapmatinibu (C_{max}) dosaženo přibližně za 1 až 2 hodiny (T_{max}) po perorální dávce 400 mg tablet kapmatinibu u pacientů s nádorovým onemocněním. Za podmínek s jídlem je T_{max} přibližně 4-6 hodin. Absorpce tablet kapmatinibu po perorálním podání se odhaduje na více než 70 %.

Vliv jídla

Jídlo nemění biologickou dostupnost kapmatinibu v klinicky významné míře. Přípravek Tabrecta může být podáván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Když byl kapmatinib podáván zdravým subjektům s jídlem, perorální podání jedné dávky 600 mg s jídlem s vysokým obsahem tuku zvýšilo AUC_{inf} kapmatinibu o 46 % a nedošlo ke změně C_{max} ve srovnání s podáním kapmatinibu nalačno. Nízkotučné jídlo u zdravých subjektů nemělo žádný klinicky významný účinek na expozici kapmatinibu.

Když byl kapmatinib podáván v dávce 400 mg dvakrát denně pacientům s nádorovým onemocněním, expozice (AUC_{0-12h}) byla podobná po podání kapmatinibu s jídlem a nalačno.

Distribuce

Kapmatinib se z 96 % váže na lidské plazmatické proteiny, nezávisle na koncentraci. Zdánlivý průměrný distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}/F) je u pacientů s nádorovým onemocněním 164 litrů.

Poměr krve a plazmy byl 1,5 (koncentrační rozmezí 10 až 1000 ng/ml), ale klesal při vyšších koncentracích na 0,9 (koncentrace 10000 ng/ml), což ukazuje na saturaci distribuce do červených krvinek.

Kapmatinib prochází hematoencefalickou bariérou (viz bod 5.3).

Biotransformace

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že kapmatinib je vylučován hlavně prostřednictvím metabolismu řízeného cytochromem P450 (CYP) 3A4 (40-50 %) a aldehydoxidázou (40 %). K biotransformaci kapmatinibu dochází v podstatě metabolickými reakcemi fáze I, včetně C-hydroxylace, tvorby laktamu, N-oxidace, N-dealkylace, tvorby karboxylové kyseliny a jejich kombinací. Reakce fáze II zahrnují glukuronidaci oxygenovaných metabolitů. Nejhojnější radioaktivní složkou v plazmě je nezměněný kapmatinib (42,9 % radioaktivity AUC_{0-12h}). Hlavní cirkulující metabolit M16 (CMN288) je farmakologicky neaktivní a odpovídá za 21,5 % radioaktivity AUC_{0-12h} v plazmě.

Eliminace

Efektivní poločas eliminace (vypočtený na základě akumulčního poměru geometrických průměrů) kapmatinibu je 6,54 hodin. Geometrický průměr zdánlivé perorální clearance kapmatinibu v ustáleném stavu (CL_{ss}/F) byl 19,8 litrů/hodinu.

Kapmatinib je eliminován především metabolismem a následným vylučováním stolicí. Po jednorázovém perorálním podání kapsle kapmatinibu [^{14}C] zdravým subjektům bylo 78 % celkové radioaktivity nalezeno ve stolici a 22 % v moči. Vylučování nezměněného kapmatinibu močí je zanedbatelné.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Mezi pacienty ve věku 65 let a 75 let nebo staršími a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.

Vliv věku, pohlaví, rasy a tělesné hmotnosti

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že neexistuje žádný klinicky významný vliv věku, pohlaví, rasy nebo tělesné hmotnosti na systémovou expozici kapmatinibu.

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 207 pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu [Cl_{cr}] ≥ 90 ml/min), 200 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 60 až 89 ml/min) a 94 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až 59 ml/min), neměla lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin žádný klinicky významný vliv na expozici kapmatinibu. Přípravek Tabrecta nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 15 až 29 ml/min) (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Byla provedena studie u subjektů bez nádorového onemocnění s různým stupněm poruchy funkce jater na základě klasifikace podle Childa-Pugha s použitím 200mg jednotlivé dávky kapmatinibu. Geometrický průměr systémové expozice (AUC_{inf}) kapmatinibu se snížil přibližně o 23 % u subjektů s lehkou (n=6) poruchou funkce jater a o 9 % u subjektů se středně těžkou (n=8) poruchou funkce jater a zvýšil se přibližně o 24 % u subjektů s těžkou (n=6) poruchou funkce jater ve srovnání s jedinci s normální (n=9) funkcí jater. Lehká, středně těžká nebo těžká porucha funkce jater neměla žádný klinicky významný vliv na expozici kapmatinibu.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Vztahy mezi expozicí a odpovědí kapmatinibu a časový průběh farmakodynamické odpovědi nejsou známy.

Hodnocení interakčního potenciálu léčivého přípravku *in vitro*

Interakce mezi enzymy a přípravkem Tabrecta

Studie *in vitro* ukázaly, že kapmatinib je inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Kapmatinib také vykázal slabou indukci CYP2B6 a CYP2C9 v kultivovaných lidských hepatocytech. Simulace využívající modely PBPK předpověděly, že kapmatinib podávaný v dávce 400 mg dvakrát denně pravděpodobně nezpůsobí klinicky významnou interakci prostřednictvím CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19.

Interakce mezi transportéry a přípravkem Tabrecta

Na základě údajů *in vitro* je kapmatinib substrátem P-gp, ale ne substrátem BCRP nebo substrátem spojeným s multilékovou rezistencí (MRP2). Kapmatinib není substrátem přenašečů zapojených do aktivního vychytávání v játrech v primárních lidských hepatocytech.

Na základě údajů *in vitro* kapmatinib a jeho hlavní metabolit CMN288 vykázaly reverzibilní inhibici renálních transportérů MATE1 a MATE2K. Kapmatinib může inhibovat MATE1 a MATE2K v klinicky relevantních koncentracích.

Na základě údajů *in vitro* kapmatinib vykázal reverzibilní inhibici importujících (uptake) transportních proteinů v játrech OATP1B1, OATP1B3 a OCT1. Neočekává se však, že by kapmatinib způsoboval klinicky významnou inhibici importujících (uptake) transportních proteinů OATP1B1, OATP1B3 a OCT1 na základě koncentrace dosažené při terapeutické dávce. Kapmatinib není inhibitorem renálních transportérů OAT1 nebo OAT3. Kapmatinib není inhibitor MRP2 *in vitro*.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita při opakované dávce

Známky svědčící o toxicitě CNS (jako jsou tremor a/nebo konvulze) a histopatologické nálezy vakuolizace bílé hmoty v oblastech středního mozku (thalamus/caudatus/putamen) byly pozorovány u potkanů při dávkách $\geq 2,9$ násobku expozice u člověka na základě AUC při dávce 400 mg dvakrát denně. Ve studiích na makacích jávských nebyly pozorovány žádné známky toxicity CNS nebo mozkové abnormality. Význam nálezů v CNS u potkanů pro člověka není znám.

Kapmatinib prošel hematoencefalickou bariérou u potkanů s poměrem expozice v mozku a krvi (AUC_{inf}) přibližně 9 %.

Reverzibilní, minimální až lehká subkapsulární neutrofilní infiltrace spojená s nekrózou jedné buňky byla pozorována v játrech samců opic léčených po dobu 13 týdnů při hladinách expozice $\geq 4,7$ násobku klinické expozice u člověka na základě AUC při dávce 400 mg dvakrát denně.

Genotoxicita

Na základě standardních testů *in vitro* a *in vivo* testů není kapmatinib genotoxický.

Reprodukční toxicita

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků byl kapmatinib teratogenní a fetotoxický v dávkách nevyvolávajících mateřskou toxicitu. U potkanů byla pozorována snížená hmotnost plodu a zvýšený výskyt vrhů a plodů s malformacemi končetin při expozici matky $\geq 0,89$ násobku předpokládané klinické expozice (na základě AUC). U králíků byly pozorovány malformace končetin, plic a jazyka při expozici matky $\geq 0,025$ násobku předpokládané klinické expozice.

Fotosenzitivita

In vitro a *in vivo* testy fotosenzibilizace s kapmatinibem naznačovaly, že kapmatinib má potenciál pro vznik fotosenzibilizace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Mannitol
Krospovidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát

Potahovaná vrstva

Tabrecta 150 mg potahované tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

Tabrecta 200 mg potahované tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC (polyvinylchlorid/polyethylen/polyvinylidenchlorid) blistry podložené hliníkovou krycí fólií.

Balení obsahující 60 nebo 120 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1650/001-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. června 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lek Pharmaceuticals d.d.
Trimlini 2D
9220 Lendava
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tabrecta 150 mg potahované tablety
kapmatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát kapmatinib-dihydrochloridu odpovídající 150 mg kapmatinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1650/001

60 tablet

EU/1/22/1650/002

120 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tabrecta 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tabrecta 150 mg tablety
kapmatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVADĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tabrecta 200 mg potahované tablety
kapmatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát kapmatinib-dihydrochloridu odpovídající 200 mg kapmatinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

60 potahovaných tablet

120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1650/003

60 tablets

EU/1/22/1650/004

120 tablets

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tabrecta 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tabrecta 200 mg tablety
kapmatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tabrecta 150 mg potahované tablety Tabrecta 200 mg potahované tablety kapmatinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tabrecta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tabrecta užívat
3. Jak se přípravek Tabrecta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tabrecta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tabrecta a k čemu se používá

Co je přípravek Tabrecta

Přípravek Tabrecta obsahuje léčivou látku kapmatinib, která patří do třídy léků nazývaných inhibitory proteinkináz.

Na co se přípravek Tabrecta používá

Tabrecta je lék používaný k léčbě dospělých s určitým typem rakoviny plic nazývaným nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC). Používá se, pokud je rakovina plic pokročilá nebo se rozšířila do jiných částí těla (metastazující) a je způsobena změnou (mutací) v genu, který vytváří enzym zvaný MET.

Váš nádor nebo krev budou testovány na určité mutace v tomto genu. Pokud bude výsledek testu pozitivní, je pravděpodobné, že Vaše nádorové onemocnění na léčbu přípravkem Tabrecta bude reagovat.

Jak přípravek Tabrecta působí

Tabrecta pomáhá zpomalit nebo zastavit růst a šíření rakoviny plic, pokud je způsobena mutací v genu, který vytváří MET.

Máte-li jakékoli otázky, jak přípravek Tabrecta působí nebo proč vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tabrecta užívat

Nepoužívejte přípravek Tabrecta

- jestliže jste alergický(á) na kapmatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tabrecta se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- jestliže máte nebo jste měl(a) jiné potíže s plícemi nebo dýcháním než způsobené rakovinou plic.
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry.
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy se slinivkou břišní.

Při užívání přípravku Tabrecta omezte přímé vystavování se slunci nebo umělému ultrafialovému (UV) světlu. Během užívání přípravku Tabrecta a po dobu nejméně 7 dnů po ukončení léčby používejte opalovací krém, noste sluneční brýle a oblečení, které vám zakryje pokožku, a vyvarujte se opalování.

Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás během léčby přípravkem Tabrecta vyskytne alergická reakce:

- Příznaky alergické reakce mohou zahrnovat vyrážku, kopřivku, horečku, potíže s dýcháním nebo nízký krevní tlak.

Sledování během léčby přípravkem Tabrecta

Před zahájením léčby přípravkem Tabrecta vám lékař provede krevní testy, aby zkontroloval funkci jater a slinivky břišní. Váš lékař bude během léčby přípravkem Tabrecta pokračovat v kontrole funkce Vašich jater a slinivky břišní.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím do 18 let, protože v této věkové skupině nebyl dosud studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Tabrecta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je zvláště důležité, abyste zmínil(a) jakýkoliv z následujících přípravků:

- přípravky používané k léčbě epileptických záchvatů, jako je karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Třezalka tečkovaná (také známá jako *Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a jiných stavů
- přípravky používané k léčbě tuberkulózy, jako je rifampicin
- antibiotika používaná k léčbě bakteriálních infekcí, jako je telithromycin, klarithromycin
- přípravky používané k léčbě plísňových infekcí, jako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol
- přípravky používané k léčbě HIV/AIDS, jako je ritonavir (buď samotný nebo v kombinaci s lopinavirem), sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- přípravky používané k léčbě hepatitidy, jako je telaprevir
- přípravky používané k léčbě deprese, jako je nefazodon
- přípravky používané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečních problémů, jako je verapamil
- přípravky používané k léčbě dýchacích potíží, jako je teofylin
- přípravky používané k léčbě svalových křečí, jako je tizanidin
- přípravky používané k léčbě srdečních problémů, jako je digoxin
- přípravky používané k léčbě krevních sraženin, jako je dabigatran-etexilát
- přípravky používané k léčbě dny, jako je kolchicin
- přípravky používané k léčbě cukrovky, jako je sitagliptin, saxagliptin
- přípravky používané k léčbě vysokého cholesterolu, jako je rosuvastatin, pravastatin
- přípravky používané k léčbě určitých typů rakoviny nebo autoimunitních onemocnění, jako je methotrexát, mitoxantron
- sulfasalazin, lék používaný k léčbě střevních zánětů a revmatických zánětů kloubů

Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, pokud si nejste jistý(á), zda užíváte některý z výše uvedených přípravků.

Musíte také informovat svého lékaře, pokud již užíváte přípravek Tabrecta a byl Vám předepsán nový lék.

Těhotenství a kojení

Přípravek Tabrecta může poškodit Vaše nenarozené dítě. Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, Váš lékař provede před zahájením léčby přípravkem Tabrecta těhotenský test, aby se ujistil, že nejste těhotná. Během užívání přípravku Tabrecta a po dobu nejméně 7 dnů po ukončení léčby je třeba, abyste používala účinnou metodu antikoncepce, abyste zabránila otěhotnění. Zeptejte se svého lékaře na účinné metody antikoncepce.

Pokud během užívání přípravku Tabrecta otěhotníte nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, informujte ihned svého lékaře. Váš lékař s vámi probere možná rizika užívání přípravku Tabrecta během těhotenství.

Pokud jste muž s partnerkou, která je těhotná nebo která by mohla otěhotnět, máte během užívání přípravku Tabrecta a po dobu nejméně 7 dnů po ukončení léčby používat kondom.

Není známo, zda přípravek Tabrecta přechází do mateřského mléka. Během užívání přípravku Tabrecta a nejméně 7 dní po ukončení léčby nemáte kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Tabrecta ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Tabrecta obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Tabrecta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Nepřekračujte doporučenou dávku předepsanou lékařem.

Kolik přípravku Tabrecta užívat

Doporučená dávka je 400 mg (dvě 200mg tablety) užívaných ústy dvakrát denně s jídlem nebo bez jídla. Užívání přípravku Tabrecta dvakrát denně každý den ve stejnou dobu Vám pomůže zapamatovat si, kdy máte lék užít. Pokud máte potíže s polykáním tablet, užívejte tablety přípravku Tabrecta s jídlem.

Váš lékař Vám přesně řekne, kolik tablet přípravku Tabrecta máte užívat. Váš lékař může změnit dávku během léčby přípravkem Tabrecta, pokud máte určité nežádoucí účinky. Neměňte dávku bez rady se svým lékařem.

Tablety přípravku Tabrecta polykejte celé. Tablety nelámejte, nežvýkejte ani nedrtěte.

Pokud po užití přípravku Tabrecta zvrácíte, neužívejte další tablety přípravku Tabrecta, dokud není čas na další dávku.

Jak dlouho užívat přípravek Tabrecta

Pokračujte v užívání přípravku Tabrecta tak dlouho, jak Vám řekl lékař.

Jedná se o dlouhodobou léčbu, která může trvat měsíce nebo roky. Váš lékař bude sledovat Váš stav, aby zkontroloval, zda má léčba požadovaný účinek.

Máte-li otázky, jak dlouho přípravek Tabrecta užívat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tabrecta, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku Tabrecta nebo pokud někdo jiný náhodně užije Váš lék, okamžitě kontaktujte lékaře nebo nemocnici a požádejte o radu. Ukažte balení přípravku Tabrecta. Může být nutné lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tabrecta

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Místo toho počkejte, až bude čas na další dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tabrecta

Váš lékař může dočasně nebo trvale ukončit léčbu přípravkem Tabrecta, pokud máte určité nežádoucí účinky. Nepřestávejte užívat svůj lék, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Pokud se u Vás objeví jakékoli závažné nežádoucí účinky uvedené níže, **okamžitě to sdělte svému lékaři**. Může Vám být doporučeno přestat tento léčivý přípravek užívat, nebo Vám může být upraveno dávkování.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Abnormální výsledky krevních testů, jako je vysoká hladina alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST), které mohou být známkou problémů s játry
- Abnormální výsledky krevních testů, jako je vysoká hladina amylázy a/nebo lipázy, které mohou být známkou problémů se slinivkou břišní

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Abnormální výsledky krevních testů, jako je vysoká hladina bilirubinu, což může být známkou problémů s játry
- Kašel, horečka, potíže s dýcháním, dušnost nebo sípání, které mohou být známkou zánětu plic (pneumonitida, intersticiální onemocnění plic)
- Méně časté močení než obvykle nebo menší množství moči než obvykle, což může být příznakem problémů s ledvinami (selhání ledvin, akutní poškození ledvin)

Méně časté: mohou postihnout až 1 z 100 osob

- Silná bolest v horní části břicha, která může být známkou zánětu slinivky břišní (akutní pankreatitida)
- Alergická reakce (přecitlivělost), která může zahrnovat vyrážku, kopřivku, horečku, potíže s dýcháním nebo nízký krevní tlak

Další možné nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky patří níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Otoky rukou, kotníků nebo nohou (periferní edém)
- Pocit na zvracení a/nebo zvracení
- Vyčerpanost a/nebo slabost (únava, astenie)
- Dušnost
- Ztráta chuti k jídlu
- Změny ve vyprazdňování stolice (průjem nebo zácpa)
- Bolest zad
- Kašel
- Bolest na hrudi
- Horečka (pyrexie)
- Snížení tělesné hmotnosti

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Svědění s vyrážkou nebo bez vyrážky (svědění nebo kopřivka)
- Vyrážka
- Bolest, citlivost, zarudnutí, teplá kůže nebo otok kůže, což může být příznak bakteriální kožní infekce (celulitida).

Abnormální výsledky krevních testů

Během léčby přípravkem Tabrecta mohou být výsledky krevních testů abnormální, což může být příznakem problémů s ledvinami, játry nebo elektrolyty. Patří mezi ně následující:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Nízká hladina albuminu v krvi
- Vysoká hladina kreatininu v krvi (látko vylučována ledvinami)
- Nízká hladina fosfátů v krvi
- Nízká hladina sodíku v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tabrecta uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo pokud jsou na něm známky nedovolené manipulace.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tabrecta obsahuje

- Léčivou látkou je kapmatinib
- Jedna 150mg potahovaná tableta obsahuje monohydrát kapmatinib-dihydrochloridu odpovídající 150 mg kapmatinibu.
- Jedna 200mg potahovaná tableta obsahuje monohydrát kapmatinib-dihydrochloridu odpovídající 200 mg kapmatinibu.
- Dalšími složkami jsou:
- Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza; mannitol; krospovidon; povidon; magnesium-stearát; koloidní bezvodý oxid křemičitý; natrium-lauryl-sulfát (viz „Tabrecta obsahuje sodík“ v bodě 2).
- Potahovaná vrstva (150 mg): hypromelóza; oxid titaničitý (E 171); makrogol; mastek; žlutý oxid železitý (E 172); červený oxid železitý (E 172); černý oxid železitý (E 172).
- Potahovaná vrstva (200 mg): hypromelóza; oxid titaničitý (E 171); makrogol; mastek; žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Tabrecta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tabrecta 150 mg potahované tablety (tablety) jsou světle oranžově hnědé oválné tablety. Mají „DU“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 18,3 mm (délka) x 7,3 mm (šířka).

Přípravek Tabrecta 200 mg potahované tablety (tablety) jsou žluté oválné tablety. Mají „LO“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 20,3 mm (délka) x 8,1 mm (šířka).

Přípravek Tabrecta potahované tablety se dodávají v blistrech a jsou dostupné v baleních obsahujících 60 nebo 120 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Lek Pharmaceuticals d.d.
Trimlini 2D
9220 Lendava
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>