

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tabrecta 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabrecta 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabrecta 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kapmatinibidihydrokloridimonohydraattia vastaten 150 mg kapmatinibia.

Tabrecta 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kapmatinibidihydrokloridimonohydraattia vastaten 200 mg kapmatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Tabrecta 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hennon oranssinruskea, soikeahko, pyöristetty, viistoreunainen, jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”DU” ja toisella kaiverrus ”NVR”. Koko noin 18,3 mm (pituus) x 7,3 mm (leveys).

Tabrecta 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikeahko, pyöristetty, viistoreunainen, jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”LO” ja toisella kaiverrus ”NVR”. Koko noin 20,3 mm (pituus) x 8,1 mm (leveys).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tabrecta on tarkoitettu monoterapiana edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille, joiden kasvaimissa on todettu muutoksia, jotka johtavat mesenkyymi-epiteeli-transitiotekijän geenin eksonin 14 (METex14) luennan ohittamiseen (skipping), ja jotka tarvitsevat systeemistä hoitoa aiemman immunoterapiaa ja/tai platinapohjaista solunsalpaajahoidon sisältäneen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tabrecta-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

Potilaalle voidaan valita Tabrecta-hoito vain, jos kasvainkudos- tai plasmanäytteestä on todettu validoidulla testillä MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtava geenimuutos. Jos plasmanäytteestä ei todeta geenimuutosta, on testauksessa käytettävä kasvainkudosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annostus

Suosittelut Tabrecta-annokset on 400 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Hoitoa jatketaan yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella niin kauan kuin hoito tuottaa potilaalle kliinistä hyötyä.

Jos Tabrecta-annos jää väliin tai potilas oksentaa, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan ottaa seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Annosmuutokset

Suosittelut annoksen pienentämisaikataulu haittavaikutusten hoitamiseksi yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1 Tabrecta-annoksen pienentämisaikataulu

Annostaso	Annos ja aikataulu	Tablettien määrä ja vahvuus
Aloituserä	400 mg kahdesti vuorokaudessa	Kaksi 200 mg:n tablettia kahdesti vuorokaudessa
Ensimmäinen annoksen pienennys	300 mg kahdesti vuorokaudessa	Kaksi 150 mg:n tablettia kahdesti vuorokaudessa
Toinen annoksen pienennys	200 mg kahdesti vuorokaudessa	Yksi 200 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa

Alle 200 mg:n Tabrecta-annoksia kahdesti vuorokaudessa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Tabrecta-annoksen muutossuosituksia haittavaikutusten hoitamiseksi esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2 Tabrecta-annoksen muutokset haittavaikutusten hoitamiseksi

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Annosmuutokset
Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti	Minkä tahansa asteinen hoitoon liittyvä	Tabrecta-hoito lopetetaan pysyvästi.
Yksittäinen ALAT- ja/tai ASAT-arvon suureneminen lähtötilanteesta ilman samanaikaista kokonaisbilirubiiniarvon suurenemista	Aste 3 ($> 5,0 - \leq 20,0 \times \text{ULN}$)	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes ALAT-/ASAT-arvo on korjautunut lähtötilanteen tasolle. Jos haitta korjautuu lähtötilanteen tasolle 7 vuorokauden kuluessa, Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. Muussa tilanteessa Tabrecta aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella taulukon 1 mukaisesti.
	Aste 4 ($> 20,0 \times \text{ULN}$)	Tabrecta-hoito lopetetaan pysyvästi.
ALAT- ja/tai ASAT-arvon suureneminen ja samanaikainen kokonaisbilirubiiniarvon suureneminen, ei kolestaasia eikä hemolyysia	Jos potilaan ALAT- ja/tai ASAT-arvo suurenee tasolle $> 3 \times \text{ULN}$ ja kokonaisbilirubiiniarvo tasolle $> 2 \times \text{ULN}$ lähtötilanteen tasosta riippumatta	Tabrecta-hoito lopetetaan pysyvästi.
Kokonaisbilirubiiniarvon suureneminen lähtötilanteesta ilman samanaikaista ALAT- ja/tai ASAT-arvon suurenemista	Aste 2 ($> 1,5 - \leq 3,0 \times \text{ULN}$)	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes bilirubiiniarvo on korjautunut lähtötilanteen tasolle. Jos haitta korjautuu lähtötilanteen tasolle 7 vuorokauden kuluessa, Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. Muussa tilanteessa Tabrecta aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella taulukon 1 mukaisesti.
	Aste 3 ($> 3,0 - \leq 10,0 \times \text{ULN}$)	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes bilirubiiniarvo on korjautunut lähtötilanteen tasolle. Jos haitta korjautuu lähtötilanteen tasolle 7 vuorokauden kuluessa, Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella taulukon 1 mukaisesti. Muussa tilanteessa Tabrecta-hoito lopetetaan pysyvästi.
	Aste 4 ($> 10,0 \times \text{ULN}$)	Tabrecta-hoito lopetetaan pysyvästi.

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Aste 2 ($> 1,5 - \leq 3,0 \times \text{ULN}$)	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes seerumin kreatiniinipitoisuus on korjautunut lähtötilanteen tasolle. Jos haitta korjautuu lähtötilanteen tasolle, Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla.
	Aste 3 ($> 3,0 - \leq 6,0 \times \text{ULN}$)	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes seerumin kreatiniinipitoisuus on korjautunut lähtötilanteen tasolle. Jos haitta korjautuu lähtötilanteen tasolle, Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella taulukon 1 mukaisesti.
	Aste 4 ($> 6,0 \times \text{ULN}$)	Tabrecta-hoito lopetetaan pysyvästi.
Oksentelu	Aste 2	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes haitta on korjautunut asteeseen ≤ 1 . Jos haitta korjautuu asteeseen ≤ 1 , Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla.
	Aste 3	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes haitta on korjautunut asteeseen ≤ 2 . Jos haitta korjautuu asteeseen ≤ 2 , Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella taulukon 1 mukaisesti.
	Aste 4	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes haitta on korjautunut asteeseen ≤ 2 . Jos haitta korjautuu asteeseen ≤ 2 , Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella taulukon 1 mukaisesti.

Muut haittavaikutukset	Aste 2	Annostaso pidetään ennallaan. Jos potilas ei siedä annosta, on harkittava Tabrecta-hoidon tilapäistä keskeyttämistä, kunnes haitta on korjautunut. Sen jälkeen Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella taulukon 1 mukaisesti.
	Aste 3	Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti, kunnes haitta on korjautunut. Sen jälkeen Tabrecta-hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella taulukon 1 mukaisesti.
	Aste 4	Tabrecta-hoito lopetetaan pysyvästi.
Lyhenteet: ALAT, alaniiniaminotransferaasi; ASAT, aspartaattiaminotransferaasi; ULN, viitealueen yläraja. Vaikeusasteet perustuvat CTCAE-kriteerien (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) versioon 4.03. Lähtötilanne = hoidon aloitusajankohta.		

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 -vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sillä Tabrecta-valmistetta ei ole tutkittu kyseisillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Tabrecta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabrecta-valmiste otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Nielemisvaikeuksista kärsiviä potilaita suositellaan ottamaan Tabrecta-valmiste ruoan kanssa. Tabletit niellään kokonaisina, jotta varmistetaan koko annoksen saaminen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtavien muutosten statuksen arviointi

Kun MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtavien muutosten esiintymistä määritetään kudosis- tai plasmanäytteistä, on tärkeää käyttää validoitua ja vakaata testiä väärin negatiivisten ja väärin positiivisten tulosten välttämiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen testien ominaisuudet, ks. kohta 5.1.

Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti

Tabrecta-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.8). Tutkimukset on aloitettava viipymättä, jos potilaalla esiintyy uusia tai pahenevia interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniittiin viittaavia keuhko-oireita (esim. hengenahdistus, yskä, kuume). Tabrecta-hoito on keskeytettävä välittömästi, jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia, ja lopetettava pysyvästi, jos muita mahdollisia interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin syitä ei todeta (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset maksaan

Tabrecta-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt transaminaasiarvojen suurenemista (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet (mukaan lukien ALAT, ASAT ja kokonaisbilirubiini) on tehtävä ennen hoidon aloittamista, 2 viikon välein ensimmäisten 3 hoitokuukauden ajan ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan. Kokeita on tehtävä useammin, jos potilaalla esiintyy transaminaasi- tai bilirubiiniarvojen suurenemista. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti tai lopetetaan pysyvästi tai Tabrecta-annosta pienennetään (ks. kohta 4.2).

Haimaentsyymiarvojen suureneminen

Tabrecta-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt amylaasi- ja lipaasiarvon suurenemista (ks. kohta 4.8). Amylaasi- ja lipaasiarvot on tutkittava lähtötilanteessa ja säännöllisesti Tabrecta-hoidon aikana. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella Tabrecta-hoito keskeytetään tilapäisesti tai lopetetaan pysyvästi tai Tabrecta-annosta pienennetään (ks. kohta 4.2).

Alkio- ja sikiötoksisuus

Eläinkokeiden löydösten ja vaikutusmekanismin perusteella Tabrecta-valmisteen anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa sikiöön kohdistuvaa haittaa sikiötoksisuuden ja teratogeenisuuden seurauksena (ks. kohta 4.6). Raskaana oleville ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että Tabrecta-valmisteen käyttöön raskauden aikana ja raskauden alkamiseen Tabrecta-hoidon aikana liittyy mahdollisia sikiöön kohdistuvia riskejä. Seksuaalisesti aktiivisten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Tabrecta-hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen. Jos naispotilas voi tulla raskaaksi, raskausstatus on varmennettava ennen Tabrecta-hoidon aloittamista.

Jos miespotilaan seksikumppani on raskaana, saattaa olla raskaana tai voi tulla raskaaksi, miehen on käytettävä kondomia Tabrecta-hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Valoherkkyyden riski

Eläinkokeiden löydösten perusteella Tabrecta-hoitoon liittyy mahdollinen valoherkkyyssreaktioiden riski (ks. kohta 5.3). GEOMETRY mono-1 -tutkimuksessa suositeltiin, että potilaat rajoittavat suoraa ultraviolettiaaltistusta Tabrecta-hoidon aikana ja noudattavat seuraavia suojatoimia: aurinkovoiteen käyttö suojamattomilla ihoalueilla, suojaavan vaatetuksen ja aurinkolasien käyttö. Suojatoimien käyttöä on jatkettava vähintään 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkeinteraktiot ovat mahdollisia, ja Tabrecta voi olla niissä kohteena tai aiheuttajana (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kapmatinibi käy läpi CYP3A4- ja aldehydioksidaasivälitteisen metabolian. Aldehydioksidaasivälitteisen lääkeyhteisvaikutuksen riskiä ei ole tutkittu, sillä vahvistettuja kliinisesti merkittäviä estäjiä ei ole.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Tabrecta-valmisteeseen

Vahvat CYP3A:n estäjät

Terveillä tutkittavilla 200 mg:n kapmatinibikerta-annoksen anto yhdessä vahvan CYP3A:n estäjä itrakonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa 10 päivän ajan) kanssa suurensi kapmatinibin AUC_{inf} -arvoa 42 % mutta ei muuttanut kapmatinibin C_{max} -arvoa verrattuna pelkän kapmatinibin antoon. Potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta, jos Tabrecta-valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (mm. klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, verapamiili ja vorikonatsoli).

Vahvat CYP3A:n indusorit

Terveillä tutkittavilla 400 mg:n kapmatinibikerta-annoksen anto yhdessä vahvan CYP3A:n indusori rifampisiinin (600 mg kerran vuorokaudessa 9 päivän ajan) kanssa pienensi kapmatinibin AUC_{inf} -arvoa 67 % ja C_{max} -arvoa 56 % verrattuna pelkän kapmatinibin antoon. Kapmatinibialtistuksen pieneneminen saattaa heikentää Tabrecta-valmisteen antituumorivaikutusta. Tabrecta-valmisteen antoa yhdessä vahvojen CYP3A:n indusorien (mm. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) kanssa on vältettävä. Potilaalle on harkittava jotain toista lääkevalmistetta, jonka CYP3A-toimintaa indusoiva vaikutus on minimaalinen tai puuttuu kokonaan.

Keskivahvat CYP3A:n indusorit

Fysiologiaan perustuvia farmakokinetiikan malleja hyödyntävät simulaatiot ennustivat, että 400 mg:n kapmatinibiannoksen anto yhdessä keskivahvan CYP3A:n indusori efavirensin (600 mg vuorokaudessa 20 päivän ajan) kanssa pienentäisi kapmatinibin AUC_{0-12h} -arvoa 44 % ja C_{max} -arvoa 34 % vakaassa tilassa verrattuna pelkän kapmatinibin antoon. Kapmatinibialtistuksen pieneneminen saattaa heikentää Tabrecta-valmisteen antituumorivaikutusta. Varovaisuutta on noudatettava Tabrecta-valmisteen ja keskivahvan CYP3A:n indusorin samanaikaisen annon aikana.

Mahan pH:ta suurentavat aineet

Kapmatinibin liukoisuus on pH-riippuvaista ja muuttuu huonoksi pH:n suurenemisen myötä *in vitro*. Terveillä tutkittavilla 600 mg:n kapmatinibikerta-annoksen anto yhdessä protonipumpun estäjä rabepratsolin (20 mg kerran vuorokaudessa 4 päivän ajan) kanssa pienensi kapmatinibin AUC_{inf} -arvoa 25 % ja C_{max} -arvoa 38 % verrattuna pelkän kapmatinibin antoon. Kapmatinibin ja mahan happamuutta vähentävien lääkeaineiden väliset kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, sillä anto yhdessä rabepratsolin kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi kapmatinibialtistukseen.

Tabrecta-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP-entsyymien substraatit

CYP1A2:n kohtalaista estymistä havaittiin, kun kapmatinibin kanssa annettiin samanaikaisesti kofeiinia, herkkää CYP1A2:n substraattia. Kapmatinibin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) anto yhdessä kofeiinin kanssa suurensi kofeiinin AUC_{inf}-arvoa 134 %. Jos kapmatinibia annetaan yhdessä terapeuttiselta leveydeltään kapeiden CYP1A2:n substraattien kuten teofylliinin tai titsanidiinin kanssa, samanaikaisesti annettavan lääkevalmisteen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Kapmatinibin ja CYP3A:n substraattien väliset kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, sillä kapmatinibin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi midatsolaamin (CYP3A:n substraatti) altistukseen.

P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatit

Syöpäpotilailla digoksiinin (P-gp:n substraatti) anto yhdessä useiden kapmatinibiannosten (400 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa suurensi digoksiinin AUC_{inf}-arvoa 47 % ja C_{max}-arvoa 74 % verrattuna pelkän digoksiinin antoon. Syöpäpotilailla rosuvastatiinin (BCRP:n substraatti) anto yhdessä useiden kapmatinibiannosten (400 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa suurensi rosuvastatiinin AUC_{inf}-arvoa 108 % ja C_{max}-arvoa 204 % verrattuna pelkän rosuvastatiinin antoon. Tabrecta-valmisteen anto yhdessä P-gp:n tai BCRP:n substraatin kanssa saattaa suurentaa näiden substraattien kanssa ilmenevien haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta. Varovaisuutta on noudatettava Tabrecta-valmisteen ja P-gp:n substraattien (digoksiini, dabigatraanieteksilä, kolkisiini, sitagliptiini, saksagliptiini ja posakonatsoli) tai BCRP:n substraattien (metotreksaatti, rosuvastatiini, pravastatiini, mitoksantroni ja sulfasalatsiini) samanaikaisen annon aikana. Jos kapmatinibia annetaan yhdessä terapeuttiselta leveydeltään kapeiden P-gp:n tai BCRP:n substraattien kanssa, samanaikaisesti annettavan lääkevalmisteen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Seksuaalisesti aktiivisten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (menetelmät, joihin liittyvä raskausprosentti on alle 1 %) Tabrecta-hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Jos miespotilaan seksikumppani on raskaana, saattaa olla raskaana tai voi tulla raskaaksi, miehen on käytettävä kondomia Tabrecta-hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kapmatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden löydösten ja vaikutusmekanismin perusteella kapmatinibin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Tabrecta-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa kapmatinibilla.

Jos naispotilas voi tulla raskaaksi, raskausstatus on varmennettava ennen Tabrecta-hoidon aloittamista.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kapmatinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon Tabrecta-valmisteen annon jälkeen. Ei ole riittävästi tietoa kapmatinibin tai sen metaboliittien erittymisestä koe-eläinten rintamaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetettävien vauvojen vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden takia rintaruokinta on lopetettava Tabrecta-hoidon ajaksi ja vähintään 7 päiväksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Kapmatinibin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä ei ole tehty kapmatinibia koskevia hedelmällisyystutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tabrecta-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ääreisosien turvotus (67,5 %), pahoinvointi (44,4 %), väsymys (34,4 %), veren kreatiinipitoisuuden suureneminen (33,8 %), oksentelu (25,0 %), hengenahdistus (22,5 %), ruokahalun heikentyminen (21,3 %) ja selkäkipu (20,6 %). Yleisimmät asteen 3 tai 4 haittavaikutukset ovat ääreisosien turvotus (14,4 %), lipaasiarvon suureneminen (9,4 %), ALAT-arvon suureneminen (8,1 %), väsymys (8,1 %), hengenahdistus (6,9 %) ja amylaasiarvon suureneminen (5,6 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 35 potilaalla 160:stä (21,9 %) Tabrecta-hoitoa saaneista. Yli 2 %:lla potilaista esiintyneitä vakavia haittavaikutuksia olivat hengenahdistus (5,6 %), interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti (5,0 %), selluliitti (3,1 %) ja ääreisosien turvotus (2,5 %).

Hoidon tauottamista ilmoitettiin 81 potilaalla 160:stä (50,6 %). Hoidon tauottamista vaativia haittavaikutuksia olivat ääreisosien turvotus (15,0 %), veren kreatiinipitoisuuden suureneminen (11,3 %), lipaasiarvon suureneminen (8,1 %), pahoinvointi (8,1 %), ALAT-arvon suureneminen (6,3 %), väsymys (5,6 %), amylaasiarvon suureneminen (5,0 %), oksentelu (5,0 %), hengenahdistus (3,8 %), veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (3,1 %) ja ASAT-arvon suureneminen (3,1 %).

Annoksen pienentämistä ilmoitettiin 49 potilaalla 160:stä (30,6 %). Annoksen pienentämistä vaativiin haittavaikutuksiin kuuluivat ääreisosien turvotus (16,3 %), ALAT-arvon suureneminen (5,0 %), veren kreatiinipitoisuuden suureneminen (3,8 %), väsymys (3,1 %) ja pahoinvointi (2,5 %).

Hoidon pysyvistä lopettamisesta ilmoitettiin 19 potilaalla 160:stä (11,9 %). Yleisimmät Tabrecta-hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti (3,8 %), ääreisosien turvotus (2,5 %), ALAT-arvon suureneminen (1,3 %), ASAT-arvon suureneminen (1,3 %), veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (1,3 %), veren kreatiinipitoisuuden suureneminen (1,3 %), lipaasiarvon suureneminen (1,3 %), amylaasiarvon suureneminen (0,6 %), väsymys (0,6 %) ja nokkosihottuma (0,6 %).

Haittavaikutustaulukko

Tabrecta-valmisteen turvallisuutta arvioitiin paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa maailmanlaajuisessa, prospektiivisessä, satunnaistamattomassa, avoimessa usean kohortin vaiheen II avaintutkimuksessa (GEOMETRY mono-1) kaikissa kohorteissa (N = 373) riippumatta aiemmasta hoidosta tai MET-säätelyhäiriöstatuksesta (mutaatio ja/tai amplifikaatio). Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittapahtumien yleisyyksiin 160:llä potilaalla, joilla oli MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtavia mutaatioita ja jotka altistuivat kapmatinibin suositusannokselle. Laboratorioarvojen muutosten yleisyydet perustuvat vähintään 1 asteen pahentumiseen lähtötilanteesta (vaikeusasteluokittelu CTCAE-kriteerien version 4.03 mukaisesti). Kaikkien GEOMETRY mono-1 -tutkimuksen potilaiden (N = 373) ja potilaiden, joilla oli MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtavia mutaatioita (N = 160) turvallisuusprofiilit ovat verrattavissa toisiinsa. MET-mutaatiokohorttien kapmatinibialtistuksen keston mediaani oli 34,9 viikkoa (vaihteluväli: 0,4–195,7 viikkoa). Kapmatinibia saaneista potilaista 55,0 %:lla altistus kesti vähintään 6 kuukautta ja 36,3 %:lla vähintään vuoden.

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 3) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Lisäksi kunkin haittavaikutuksen yleisyysluokka perustuu seuraavaan luokitukseen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Haittavaikutukset potilailla (N = 160), joilla oli MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtavia mutaatioita, GEOMETRY mono-1 -tutkimuksessa (tiedonkeruun katkaisu: 30.8.2021)

Haittavaikutus	Kaikki asteet Yleisyysluokka	Kaikki asteet %	Aste 3/4 %
Infektiot			
Selluliitti	Yleinen	4,4	2,5*
Aineenvaihdunta ja ravitus			
Ruokahalun heikkeneminen	Hyvin yleinen	21,3	1,3*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	22,5	6,9*
Yskä	Hyvin yleinen	17,5	0,6*
Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ¹	Yleinen	7,5	4,4*
Ruoansulatuselimistö			
Oksentelu	Hyvin yleinen	25,0	0,6*
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	44,4	0,6*
Ripuli	Hyvin yleinen	15,6	-
Ummetus	Hyvin yleinen	13,1	1,3*
Immuunijärjestelmä			
Yliherkkyys [†]	Melko harvinainen	0,3	0,3
Iho ja ihonalainen kudos			
Kutina	Hyvin yleinen	10,6	0,6*
Ihottuma ²	Yleinen	9,4	-
Nokkosihottuma	Yleinen	2,5	0,6*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Ääreisosien turvotus ³	Hyvin yleinen	67,5	14,4*
Kuume	Hyvin yleinen	10,6	1,3*
Väsymys ⁴	Hyvin yleinen	34,4	8,1*
Selkäkipu	Hyvin yleinen	20,6	1,3*
Painon lasku	Hyvin yleinen	12,5	-
Ei-sydänperäinen rintakipu ⁵	Yleinen	9,4	1,3*

Tutkimukset			
Albumiiniarvon pieneneminen	Hyvin yleinen	78,3	1,9*
Kreatiniiniarvojen suureneminen	Hyvin yleinen	74,5	0,6*
Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen	Hyvin yleinen	45,9	11,5
Amylaasiarvon suureneminen	Hyvin yleinen	37,2	7,1
Lipaasiarvon suureneminen	Hyvin yleinen	33,3	11,5
Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen	Hyvin yleinen	33,8	5,7
Fosfaattiarvon pieneneminen	Hyvin yleinen	30,1	4,5
Natriumarvon pieneneminen	Hyvin yleinen	22,3	4,5
Bilirubiiniarvon suureneminen	Yleinen	8,3	0,6*
1	Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti ja organisoituva pneumonia.		
2	Ihottuma sisältää seuraavat haittavaikutustermit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ja vesikkeli-ihottuma.		
3	Ääreisosien turvotus sisältää seuraavat haittavaikutustermit: ääreisosien turvotus ja ääreisosien edeema.		
4	Väsymys sisältää seuraavat haittavaikutustermit: väsymys ja astenia.		
5	Ei-sydänperäinen rintakipu sisältää seuraavat haittavaikutustermit: epämukava tunne rinnassa, tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu ja ei-sydänperäinen rintakipu.		
*	GEOMETRY mono-1 -tutkimuksessa potilailla, joilla oli MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtavia mutaatioita, ei ilmoitettu asteen 4 haittavaikutuksia.		
†	Yliherkkyyttä on havaittu Tabrecta-monoterapiaa kiinteän kasvaimen hoitoon saaneilla potilailla (n=580). Yliherkkyyttä on havaittu myös Tabrectan markkinoille tulon jälkeisessä sekä erityisluvallisessa käytössä.		
GEOMETRY mono-1 -tutkimuksessa MET-amplifikaatiopotilailla ilmoitettiin akuuttia munuaisvauriota (n = 1), munuaisten vajaatoimintaa (n = 4) ja akuuttia pankreatiittia (n = 1).			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti

Interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia (mikä tahansa aste) ilmoitettiin 12 potilaalla 160:stä (7,5 %). Asteen 3 interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia ilmoitettiin 7 potilaalla (4,4 %); tapahtumista yksi oli kuolemaan johtanut, hoitoon liittynyt pneumoniitti (0,6 %) ja yksi kuolemaan johtanut organisoituva pneumonia (0,6 %). Interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia esiintyi 6:lla 63 potilaasta (9,5 %), jotka olivat saaneet aiempaa sädehoitoa, ja 6:lla 97 potilaasta (6,2 %), jotka eivät olleet saaneet aiempaa sädehoitoa. Kuusi potilasta (3,8 %) lopetti Tabrecta-hoidon interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin takia. Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ilmaantui useimmiten keskimäärin ensimmäisten 3 hoitokuukauden kuluessa. Mediaaniaika vähintään asteen 3 interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin ilmaantumiseen oli 7,0 viikkoa (vaihteluväli: 0,7–88,4 viikkoa).

Vaikutukset maksaan

ALAT-/ASAT-arvon suurenemista (mikä tahansa aste) ilmoitettiin 24 potilaalla 160:stä (15,0 %). Asteen 3 tai 4 ALAT-/ASAT-arvon suurenemista havaittiin 13:lla Tabrecta-hoitoa saaneella potilaalla 160:stä (8,1 %). Kaksi potilasta (1,3 %) lopetti Tabrecta-hoidon ALAT-/ASAT-arvon suurenemisen takia. ALAT-/ASAT-arvon suurenemista esiintyi useimmiten keskimäärin ensimmäisten 3 hoitokuukauden kuluessa. Mediaaniaika vähintään asteen 3 ALAT-/ASAT-arvon suurenemisen ilmaantumiseen oli 6,4 viikkoa (vaihteluväli: 2,1–17,9 viikkoa).

Haimaentsyymiarvojen suureneminen

Amylaasi- ja lipaasiarvon suurenemista (mikä tahansa aste) ilmoitettiin 27 potilaalla 160:stä (16,9 %). Asteen 3 tai 4 amylaasi-/lipaasiarvon suurenemista ilmoitettiin 18:lla Tabrecta-hoitoa saaneella potilaalla 160:stä (11,3 %). Kolme potilasta (1,9 %) lopetti Tabrecta-hoidon amylaasi-/lipaasiarvon suurenemisen takia. Mediaaniaika vähintään asteen 3 amylaasi-/lipaasiarvon suurenemisen ilmaantumiseen oli 10,1 viikkoa (vaihteluväli: 2,3–68,0 viikkoa).

Ääreisosien turvotus

Ääreisosien turvotusta (mikä tahansa aste) ilmoitettiin 108 potilaalla 160:stä (67,5 %). Tämä haettavaikutus sisältää seuraavat haettavaikutustermit: ääreisosien turvotus (yleisin; 65,0 %:lla potilaista) ja ääreisosien edeema (4,4 %:lla potilaista). Asteen 3 tai 4 ääreisosien turvotusta ilmoitettiin 23:lla Tabrecta-hoitoa saaneella potilaalla 160:stä (14,4 %). Neljä potilasta (2,5 %) lopetti Tabrecta-hoidon ääreisosien turvotuksen takia. Mediaaniaika vähintään asteen 3 ääreisosien turvotuksen ilmaantumiseen oli 24,3 viikkoa (vaihteluväli: 1,4–86,9 viikkoa).

Erityisryhmät

Iäkkäät

GEOMETRY mono-1 -tutkimuksen 160 potilaasta, joilla oli MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtavia mutaatioita ja jotka saivat 400 mg kapmatinibia kahdesti vuorokaudessa, 85 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 4,4 % vähintään 85-vuotiaita. Asteen ≥ 3 tapahtumien esiintyminen lisääntyi iän myötä. Hoitoon liittyneet vakavat haerratapahtumat olivat yleisempiä $\geq 65 - < 75$ -vuotiailla (22 %) ja ≥ 85 -vuotiailla (28,6 %) verrattuna $\geq 75 - < 85$ -vuotiaisiin (8,5 %) ja alle 65-vuotiaisiin potilaisiin (8,3 %), vaikkakin tätä vertailua rajoittaa ≥ 85 -vuotiaiden potilaiden pieni otoskoko.

Epäillyistä haettavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haettavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haerratapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haettavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tabrecta-valmistetta koskevat kliiniset tutkimukset tuottivat niukasti kokemusta yliannostuksesta. Potilaita on seurattava tarkasti haettavaikutusten oireiden ja löydösten varalta ja yleisluontoiset elintoimintoja tukevat toimet ja oireenmukainen hoito on aloitettava, jos yliannostusta epäillään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX17.

Vaikutusmekanismi

Kapmatinibi on MET-reseptorityrosiinikinaasin estäjä. Kapmatinibi estää MET:n fosforylaatiota (sekä autofosforylaatiota että hepatosyyttikasvutekijä [HGF] -ligandin laukaisemaa fosforylaatiota), alavirran signaalintiproteiinien MET-välitteistä fosforylaatiota sekä MET-riippuvaisten syöpäsolujen proliferaatiota ja eloonjäämistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Kapmatinibi ei pidentänyt QT-aikaa kliinisesti merkittävästi, kun Tabrecta-valmistetta annettiin suositusannoksena.

METex14-luennan ohittamiseen johtavien muutosten statuksen määrittäminen

GEOMETRY mono-1 -tutkimuksessa MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtavat mutaatiot määritettiin kvalitatiivisella reaaliaikaisella PCR-testillä (RT-PCR), joka on kehitetty havaitsemaan eksoni 14 -deleetion sisältävä MET-mRNA formaliinilla kiinnitetystä, parafiiniin valetusta ihmisen kudoksesta. Testi on tarkoitettu apuvälineeksi, kun ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista potilaista on seulottava kapmatinibihoitoa varten ne, joiden kasvaimessa on MET-mutaatio, joka aiheuttaa koko eksonin 14 (141 emäksen) deleetion mRNA:han lukukehystä muuttamatta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kapmatinibin tehoa tutkittiin prospektiivisessa, satunnaistamattomassa, avoimessa usean kohortin vaiheen II GEOMETRY mono-1 -tutkimuksessa, jossa kapmatinibilla hoidettiin paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää, johon liittyi MET-eksonin 14 (METex14) luennan ohittamiseen (skipping) johtava mutaatio. Potilaat (N = 373) otettiin tutkimuskohortteihin aiemman hoidon ja MET-säätelyhäiriöstatuksen (mutaatio ja/tai amplifikaatio) perusteella. Potilaat, joilla oli MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtava mutaatio (N = 160) otettiin MET-mutaatiokohortteihin MET-amplifikaatiosta riippumatta. Kapmatinibin osoitettu teho perustuu kohortteihin 4 ja 6, joihin otettiin 100 aiempaa hoitoa saanutta potilasta.

MET-mutaatiokohortteihin soveltuakseen ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden syövän epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) oli oltava villityyppinen eksonin 19 deleetioiden ja eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioiden suhteen, ALK (anaplastinen lymfoomakinaasi) -negatiivinen sekä potilailla oli oltava MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtava mutaatio. Potilailla tuli olla mitattavissa vähintään yksi leesio (määritelty Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST] -kriteerien version 1.1 mukaisesti) ja Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokan oli oltava 0–1. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli oireisia keskushermostometastaaseja, jotka olivat neurologisesti epävakaita tai tarvitsivat suurenevia steroidiannoksia keskushermosto-oireiden hoitoon edeltävien 2 viikon aikana, joilla oli kliinisesti merkittävä hallitsematon sydänsairaus tai jotka olivat saaneet aikaisemmin hoitoa millä tahansa MET:n tai HGF:n estäjällä.

MET-mutaatiokohortteihin otettiin ja niissä Tabrecta-hoitoa sai yhteensä 100 aiempaa hoitoa saanutta aikuispotilasta, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, johon liittyi MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtava mutaatio. Potilaat olivat saaneet edenneeseen tautiin yhtä tai kahta aiempaa systeemistä hoitolinjaa lukuun ottamatta kolmea potilasta (3,0 %), jotka olivat saaneet kolmea aikaisempaa hoitolinjaa ennen kapmatinibihoitoa. Kapmatinibialtistuksen keston mediaani oli 27,9 viikkoa.

Potilaat jatkoivat hoitoa, kunnes tauti eteni dokumentoidusti, potilas ei enää sietänyt hoitoa tai tutkija arvioi, että potilas ei enää saanut kliinistä hyötyä.

Aiempaa hoitoa saaneiden potilaiden demografiset ominaisuudet olivat seuraavanlaiset: 56 % oli naisia, iän mediaani oli 70 vuotta (vaihteluväli: 49–90 vuotta), 29 % oli vähintään 75-vuotiaita, 73 % oli valkoihoisia, 24 % oli aasialaisia, 1,0 % oli mustaihoisia, 59 % ei ollut koskaan tupakoinut, 37 % oli entisiä tupakoitsijoita, 78 %:lla oli adenokarsinoma, 26 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0, 73 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1 ja 17 %:lla oli keskushermostometastaaseja. Useimmilla potilailla (62 %) oli asteen IV tauti. Potilaista 91 % oli saanut aiemmin solunsalpaajahoitoa, 86 % oli saanut aiemmin platinapohjaista solunsalpaajahoitoa, 32 % oli saanut aiemmin immunoterapiaa ja 16 % oli saanut aiemmin kahta systeemistä hoitoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvasteprosentti (ORR), jonka sokkoutettu riippumaton arviointitoimikunta (BIRC) määrittäi RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan määrittämä vasteen kesto (DOR).

Taulukossa 4 on yhteenveto GEOMETRY mono-1 -tutkimuksen tehotuloksista aiempaa hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtava mutaatio.

Taulukko 4 Sökkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan määrittämät tehotulokset aiemmin hoidetuilla Tabrecta-valmistetta saaneilla potilailla, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja MET-eksonin 14 luennan ohittamiseen johtava mutaatio GEOMETRY mono-1 -tutkimuksessa (tiedonkeruun katkaisu: 30.8.2021)

Tehoparametrit	Aiempaa hoitoa saanut kokonaispopulaatio (N = 100)	Kohortti 4 (2./3. linja) N = 69	Kohortti 6 (2. linja) N = 31
Kokonaisvaste-prosentti^a (95 % lv)^b	44,0 % (34,1; 54,3)	40,6 % (28,9; 53,1)	51,6 % (33,1; 69,8)
Täydellinen vaste (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Osittainen vaste (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Vasteen kesto^a			
Vasteen saavuttaneiden määrä, n	44	28	16
Mediaani, kk (95 % lv) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; ei arvioitavissa)
Lyhenteet: lv = luottamusväli. ORR: CR + PR. ^a Määritetty RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. ^b Clopper–Pearsonin eksakti binomiaalinen 95 % lv. ^c Perustuu Kaplan–Meier-estimaattiin.			

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tabrecta-valmisteen käytöstä keuhkosityövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kapmatinibin systeeminen altistus (AUC_{inf} ja C_{max}) suureni suhteessa annokseen tutkitulla annosalueella (200–400 mg kahdesti vuorokaudessa). Vakaa tila saavutetaan todennäköisesti noin 3 vuorokauden kuluttua suun kautta annetun kapmatinibin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) saannista ja kumuloitumissuhteen geometrinen keskiarvo on 1,39 (variaatiokerroin [CV]: 42,9 %). C_{max} -arvon yksilöiden välinen vaihtelu oli arviolta 38 % ja AUC_{tau} -arvon arviolta 40 %.

Imeytyminen

Ihmisellä suun kautta annettu kapmatinibi imeytyy nopeasti. Paastotilassa kapmatinibin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin syöpäpotilailla noin 1–2 tunnin (T_{max}) kuluttua suun kautta annetusta 400 mg:n kapmatinibitablettiannoksesta. Kun lääkettä ei oteta tyhjän mahaan, T_{max} on noin 4–6 tuntia. Suun kautta otetuista kapmatinibitableteista imeytyy arviolta yli 70 %.

Ruoan vaikutus

Ruoka ei muuta kapmatinibin biologista hyötyosuutta kliinisesti merkittävästi. Tabrecta voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

Kun kapmatinibia annettiin ruoan kanssa terveille tutkittaville, runsasrasvaisen aterian yhteydessä suun kautta annettu 600 mg:n kerta-annos suurensi kapmatinibin AUC_{inf} -arvoa 46 %, mutta C_{max} -arvo ei muuttunut verrattuna kapmatinibin antoon paastotilassa. Vähärasvainen ateria ei vaikuttanut terveillä tutkittavilla kapmatinibialtistukseen kliinisesti merkittävästi.

Kun kapmatinibia annettiin syöpäpotilaille 400 mg kahdesti vuorokaudessa, kapmatinibialtistus (AUC_{0-12h}) oli samaa luokkaa ruoan kanssa ja paastotilassa annettuna.

Jakautuminen

Kapmatinibi sitoutuu ihmisellä 96-prosenttisesti plasman proteiineihin pitoisuudesta riippumatta. Näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo vakaassa tilassa (V_{ss}/F) on syöpäpotilailla 164 litraa.

Veri-plasma-suhde oli 1,5 (pitoisuusalue 10–1 000 ng/ml), mutta pieneni suuremmilla pitoisuuksilla 0,9:ään (pitoisuus 10 000 ng/ml). Tämä viittaa punasoluihin jakautumisen saturaatioon.

Kapmatinibi läpäisee veri-aivoesteen (ks. kohta 5.3).

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset osoittivat, että kapmatinibi eliminoituu valtaosin metaboloitumalla sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) välityksellä (40–50 %) ja aldehydioksideasin välityksellä (40 %). Kapmatinibin biotransformaatio tapahtuu olennaisilta osin vaiheen I metabolisten reaktioiden kautta, mukaan lukien C-hydroksylaatio, laktaamimuodostus, N-oksideatio, N-dealkylaatio, karboksyylihappomuodostus ja näiden yhdistelmät. Vaiheen II reaktioita on happeutuneiden metaboliittien glukuronidaatio. Runsain radioaktiivinen komponentti plasmassa on muuttumaton kapmatinibi (42,9 % radioaktiivisuuden AUC_{0-12h} -arvosta). Tärkein verenkierron esiintyvä metaboliitti, M16 (CMN288), on farmakologisesti inaktiivinen, ja sen osuus plasman radioaktiivisuuden AUC_{0-12h} -arvosta on 21,5 %.

Eliminaatio

Kapmatinibin efektiivinen eliminaation puoliintumisaika (laskettu kumuloitumissuhteen geometrisen keskiarvon perusteella) on 6,54 tuntia. Kapmatinibin vakaan tilan näennäisen oraalisen puhdistuman (CL_{ss}/F) geometrinen keskiarvo oli 19,8 litraa/tunti.

Kapmatinibi eliminoituu valtaosin metaboloitumalla ja sen jälkeen erittymällä ulosteeseen. Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta kerta-annoksena [¹⁴C]-kapmatinibikapseli, kokonaisradioaktiivisuudesta 78 % erittyi ulosteeseen ja 22 % virtsaan. Muuttumattoman kapmatinibin erittyminen virtsaan on hyvin vähäistä.

Erityisryhmät

Iäkkäät

≥ 65-vuotiaiden ja ≥ 75-vuotiaiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu yleisiä eroja turvallisuudessa eikä tehossa.

Iän, sukupuolen, etnisen taustan ja painon vaikutus

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että ikä, sukupuoli, etninen tausta tai paino ei vaikuta kliinisesti merkittävästi systeemiseen kapmatinibialtistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin osallistui 207 munuaistoiminnaltaan normaalia potilasta (kreatiniinipuhdistuma [CLcr] $\geq$ 90 ml/min), 200 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (CLcr 60–89 ml/min), ja 94 potilasta, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30–59 ml/min). Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi kapmatinibialtistukseen. Tabrecta-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CLcr 15–29 ml/min) (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Syöpää sairastamattomilla tutkittavilla toteutettiin tutkimus, johon osallistuneilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa (perustui Child–Pugh-luokitukseen). Tutkittaville annettiin 200 mg:n kerta-annos kapmatinibia. Systeemisen kapmatinibialtistuksen (AUC_{inf}) geometrinen keskiarvo pieneni noin 23 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla (N = 6) ja noin 9 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (N = 8) ja suureni noin 24 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (N = 6) verrattuna tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti (N = 9). Lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut kapmatinibialtistukseen kliinisesti merkittävästi.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kapmatinibin altistus-vastesuhde ja farmakodynaamisen vasteen ajallinen kulku eivät ole tiedossa.

Lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten mahdollisuuden arviointi *in vitro*

Entsyymien ja Tabrecta-valmisteen yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset osoittivat, että kapmatinibi on CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C19:n estäjä. Kapmatinibin osoitettiin olevan myös heikko CYP2B6:n ja CYP2C9:n induosori ihmisen maksasoluviljelmissä. Fysiologiaan perustuvia farmakokinetiikan malleja hyödyntävät simulaatiot ennustivat, että kapmatinibi annostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittävää CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- tai CYP2C19-välitteistä yhteisvaikutusta.

Kuljettajaproteiinien ja Tabrecta-valmisteen yhteisvaikutukset

In vitro -tietojen perusteella kapmatinibi on P-gp:n substraatti mutta ei BCRP:n eikä monilääkeresistenssiproteiini MRP2:n substraatti. Kapmatinibi ei ole sellaisten kuljettajaproteiinien substraatti, jotka osallistuvat aktiiviseen maksan soluunottoon ihmisen primaarimaksasoluissa.

In vitro -tietojen perusteella kapmatinibi ja sen päämetaboliitti CMN288 estävät korjautuvasti munuaisten kuljettajaproteiineja MATE1 ja MATE2K. Kapmatinibi saattaa estää MATE1- ja MATE2K-proteiineja kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina.

In vitro -tietojen perusteella kapmatinibi esti korjautuvasti maksan soluunoton kuljettajaproteiineja OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1. Hoitoannoksella saavutettujen pitoisuuksien perusteella kapmatinibi ei kuitenkaan todennäköisesti estä kliinisesti merkittävästi soluunoton kuljettajaproteiineja OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1. Kapmatinibi ei ole munuaisten kuljettajaproteiinien OAT1 ja OAT3 estäjä. Kapmatinibi ei ole MRP2:n estäjä *in vitro*.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Rotilla havaittiin keskushermostotoksisuuteen viittaavia merkkejä (esim. vapinaa ja/tai kouristuksia) sekä histopatologisenä löydöksenä valkean aineen vakuolisaatiota väliaivojen talamus-/caudatus-/putamenalueella annoksilla, joilla altistus oli $\geq 2,9$ -kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen kahdesti vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen tuottaman AUC-arvon perusteella. Keskushermostotoksisuuden tai aivojen poikkeavuuksien merkkejä ei havaittu jaavanmakakeilla toteutetussa tutkimuksessa. Rottien keskushermostolöydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Kapmatinibi läpäisi veri-aivoesteen rotilla. Aivojen ja veren altistuksen (AUC_{inf}) suhde oli noin 9 %.

Korjautuvaa, minimaalista tai lievää subkapsulaarista neutrofiili-infiltraatiota ja siihen liittyvää yksittäisten solujen nekroosia havaittiin 13 viikon ajan hoitoa saaneiden urosapinoiden maksassa annostasoilla, joilla altistus oli $\geq 4,7$ -kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen kahdesti vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen tuottaman AUC-arvon perusteella.

Genotoksisuus

Tavanomaisten *in vitro*- ja *in vivo* -kokeiden perusteella kapmatinibi ei ole genotoksinen.

Lisääntymistoksisuus

Alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa rotilla ja kaniineilla kapmatinibi oli teratogeeninen ja sikiötoksinen annostasoilla, jotka eivät olleet emolle toksisia. Rotilla havaittiin sikiöiden painon pienenemistä sekä poikasten ja sikiöiden raajojen epämuodostumien ilmaantuvuuden suurenemista, kun emon altistus oli $\geq 0,89$ -kertainen verrattuna oletettavaan kliiniseen altistukseen (AUC-arvon perusteella). Kaniineilla havaittiin raajojen, keuhkojen ja kielen epämuodostumia, kun emon altistus oli $\geq 0,025$ -kertainen verrattuna oletettavaan kliiniseen altistukseen.

Valoherkkyys

Kapmatinibin valoherkistymistutkimukset *in vitro* ja *in vivo* viittasivat siihen, että kapmatinibi voi aiheuttaa valoherkistymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli
Krospovidoni
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

Tabrecta 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Tabrecta 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PE/PVDC (polyvinyylikloridi/polyetylenei/polyvinylideenikloridi) -läpipainopakkaus, jossa on alumiininen taustakalvo.

Pakkauksessa on 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1650/001-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20. kesäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tabrecta 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapmatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kapmatinibidihydrokloridimonohydraattia vastaten 150 mg kapmatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1650/001

60 tablettia

EU/1/22/1650/002

120 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tabrecta 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tabrecta 150 mg tabletit
kapmatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tabrecta 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapmatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kapmatinibidihydrokloridimonohydraattia vastaten 200 mg kapmatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1650/003

60 tablettia

EU/1/22/1650/004

120 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tabrecta 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tabrecta 200 mg tabletit
kapmatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tabrecta 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabrecta 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapmatinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tabrecta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tabrecta-valmistetta
3. Miten Tabrecta-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tabrecta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tabrecta on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tabrecta on

Tabrecta-valmisteen vaikuttava aine on kapmatinibi, joka kuuluu proteiinikinaasin estäjien lääkeryhmään.

Mihin Tabrecta-valmistetta käytetään

Tabrecta-valmistetta käytetään aikuisilla tietyntyyppisen keuhkosityövän, ns. ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Valmistetta käytetään, jos keuhkosityöpä on edennyt tai levinnyt muualle elimistöön (etäpesäkkeinen) ja syövän aiheuttaa muutos (mutaatio) geenissä, joka tuottaa MET-nimistä entsyymiä.

Kasvain- tai verinäytteestä testataan, onko sinulla tiettyjä mutaatioita kyseisessä geenissä. Syöpä todennäköisesti reagoi Tabrecta-hoitoon, jos testitulos on positiivinen.

Miten Tabrecta toimii

Tabrecta voi hidastaa keuhkosityövän kasvua ja leviämistä tai pysäyttää sen, jos syövän aiheuttaa mutaatio geenissä, joka tuottaa MET-entsyymiä.

Jos sinulla on kysyttävää Tabrecta-valmisteen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tabrecta-valmistetta

Älä ota Tabrecta-valmistetta

- jos olet allerginen kapmatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Tabrecta-valmistetta:

- jos sinulla on tai on ollut muita keuhko- tai hengitysvaivoja kuin keuhkosyöpä.
- jos sinulla on tai on ollut maksaan liittyviä vaivoja.
- jos sinulla on tai on ollut haimaan liittyviä vaivoja.

Rajoita suoraa altistumista auringonvalolle tai keinotekoiselle ultraviolettivalolle (UV-valolle) Tabrecta-hoidon aikana. Käytä aurinkovoidetta, aurinkolaseja ja ihon peittäviä vaatteita ja vältä auringonottoa Tabrecta-hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Keskustele viipymättä lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos saat allergisen reaktion Tabrecta-hoidon aikana:

- Allergisen reaktion oireisiin voivat kuulua ihottuma, nokkosihottuma, kuume, hengitysvaikeudet tai matala verenpaine.

Seuranta Tabrecta-hoidon aikana

Lääkäri teettää ennen Tabrecta-hoidon aloittamista verikokeita maksa- ja haimatoiminnan tutkimiseksi. Lääkäri jatkaa maksa- ja haimatoiminnan seurantaa Tabrecta-hoidon ajan.

Lapset ja nuoret

Tätä valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole vielä tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tabrecta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- epilepsialääkkeet, kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on masennuksen ja muiden tilojen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- tuberkuloosilääkkeet, kuten rifampisiini
- bakteeritulehdusten hoitoon käytettävät antibiootit, kuten telitromysiini tai klaritromysiini
- sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli
- HIV-/AIDS-lääkkeet, kuten ritonaviiri (joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä lopinaviirin kanssa), sakinaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri tai efavirensi
- maksatulehduslääkkeet, kuten telapreviiri
- masennuslääkkeet, kuten nefatsodoni
- kohonneen verenpaineen tai sydänvaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten verapamiili
- hengitysvaivoihin käytettävät lääkkeet, kuten teofylliini
- lihaskrampien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten tizanidiini
- sydänlääkkeet, kuten digoksiini
- veritulppien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten dabigatraanieteksilaatti
- kihtilääkkeet, kuten kolkisiini
- diabeteslääkkeet, kuten sitagliptiini ja saksagliptiini
- kohonneiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten rosuvastatiini ja pravastatiini
- tiettyntyyppisten syöpien ja autoimmuunisairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten metotreksaatti ja mitoksantroni
- sulfasalatsiini, suolistotulehduksen ja reumaattisen niveltulehduksen hoitoon käytettävä lääke.

Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, jos et ole varma, käytätkö jotakin edellä mainituista lääkkeistä.

Kerro lääkärille myös, jos sinulle määrätään jotakin uutta lääkettä Tabrecta-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Tabrecta voi vahingoittaa sikiötä. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri tekee raskaustestin ennen Tabrecta-hoidon aloittamista varmistaakseen, ettet ole raskaana. Tabrecta-hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan sen päättymisen jälkeen on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää raskauden välttämiseksi. Kysy lääkäriltä tehokkaista ehkäisymenetelmistä.

Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Tabrecta-hoidon aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi Tabrecta-hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Jos olet mies ja kumppanisi on raskaana tai voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä kondomia Tabrecta-hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Ei tiedetä, erittykö Tabrecta rintamaitoon. Älä imetä Tabrecta-hoidon aikana äläkä vähintään 7 päivään hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tabrecta ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Tabrecta sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tabrecta-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkärin määräämää suositeltua annosta ei saa ylittää.

Oikea Tabrecta-annos

Suosittelua annos on 400 mg (kaksi 200 mg:n tablettia) suun kautta kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kun otat Tabrecta-valmistetta kahdesti vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka päivä, lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa. Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletteja, niin ota Tabrecta-tabletit ruoan kanssa.

Lääkäri kertoo, montako Tabrecta-tablettia sinun pitää ottaa. Jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri voi muuttaa Tabrecta-annostasi hoidon aikana. Älä muuta annosta keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Nielaise Tabrecta-tabletit kokonaisena. Tabletteja ei saa pilkkoa, pureskella eikä murskata.

Jos oksennat Tabrecta-annoksen ottamisen jälkeen, älä ota lisää Tabrecta-tabletteja ennen kuin on seuraavan annoksen aika.

Tabrecta-hoidon kesto

Jatka Tabrecta-valmisteen käyttöä niin pitkään kuin lääkäri määrää.

Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia tai vuosia. Lääkäri seuraa tilaasi varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos sinulla on kysyttävää Tabrecta-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Tabrecta-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa Tabrecta-valmistetta tai jos joku muu ottaa lääkettäsi vahingossa, kysy heti neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Näytä Tabrecta-pakkaus. Lääketieteellinen hoito voi olla tarpeen.

Jos unohdat ottaa Tabrecta-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Odota, kunnes on aika ottaa seuraava annos.

Jos lopetat Tabrecta-valmisteen oton

Jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri voi lopettaa Tabrecta-hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Jos sinulle kehittyy mitä tahansa jäljempänä mainituista vakavista haittavaikutuksista, **kerro asiasta heti lääkärille**. Lääkäri saattaa kehottaa lopettamaan lääkkeen käytön tai muuttaa annostasi.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- poikkeavat verikoetulokset, kuten suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT), jotka voivat olla maksavaivojen merkkejä
- poikkeavat verikoetulokset, kuten suuri amylaasi- ja/tai lipaasiarvo, jotka voivat olla haimavaivojen merkkejä.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- poikkeavat verikoetulokset, kuten suurentunut bilirubiiniarvo, jotka voivat olla maksavaivojen merkkejä
- yskä, kuume, hengitysvaikeus, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen, jotka voivat olla merkkejä keuhkotulehduksesta (pneumoniitti, interstitiaalinen keuhkosairaus)
- virtsaamiskertojen harveneminen tai virtsamäärien pieneneminen, jotka voivat olla merkkejä munuaisvaivoista (munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisvaurio).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- vaikea ylävatsakipu, joka voi olla haimatulehduksen merkki (akuutti haimatulehdus).
- allerginen reaktio (yliherkkyys), jonka oireisiin voivat kuulua ihottuma, nokkosihottuma, kuume, hengitysvaikeudet tai matala verenpaine.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro asiasta lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus (ääreisosien turvotus)
- pahoinvointi ja/tai oksentelu
- väsymys ja/tai heikotus
- hengenahdistus
- ruokahaluttomuus
- suolen toiminnan muutokset (ripuli tai ummetus)
- selkäkipu
- yskä
- rintakipu
- kuume
- painon lasku.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- kutina, johon voi liittyä ihottuma (nokkosihottuma)
- ihottuma
- ihon kipu, arkuus, punoitus, kuumotus tai turvotus, jotka voivat olla merkkejä ihon bakteeri-infektiosta (selluliitti).

Poikkeavat verikoetulokset

Verikoetulokset voivat olla Tabrecta-hoidon aikana poikkeavia, mikä voi olla merkki munuais-, maksa- tai elektrolyyttivaivoista. Näitä voivat olla seuraavat:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- pienentynyt veren albumiinipitoisuus
- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (munuaisten erittämä aine)
- pienentynyt veren fosfaattipitoisuus
- pienentynyt veren natriumpitoisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tabrecta-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai siihen on kajottu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tabrecta sisältää

- Vaikuttava aine on kapmatinibi.
- Yksi 150 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää kapmatinibidihydrokloridimonohydraattia vastaten 150 mg kapmatinibia.
- Yksi 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää kapmatinibidihydrokloridimonohydraattia vastaten 200 mg kapmatinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumlauryylisulfaatti (ks. ”Tabrecta sisältää natriumia” kohdassa 2).
 - Kalvopäällyste (150 mg): Hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).
 - Kalvopäällyste (200 mg): Hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tabrecta 150 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat hennon oranssinruskeita, soikeahkoja tabletteja. Niissä on toisella puolella merkintä ”DU” ja toisella ”NVR”. Koko noin 18,3 mm (pituus) x 7,3 mm (leveys).

Tabrecta 200 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat keltaisia, soikeahkoja tabletteja. Niissä on toisella puolella merkintä ”LO” ja toisella ”NVR”. Koko noin 20,3 mm (pituus) x 8,1 mm (leveys).

Tabrecta kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin. Yksi pakkaus sisältää 60 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.