

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tabrecta 150 mg filmdoboz

Tabrecta 200 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tabrecta 150 mg filmdoboz

150 mg kapmatinibbel egyenértékű kapmatinib-dihidroklorid-monohidráttal tartalmaz filmdobozként.

Tabrecta 200 mg filmdoboz

200 mg kapmatinibbel egyenértékű kapmatinib-dihidroklorid-monohidráttal tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták)

Tabrecta 150 mg filmdoboz

Halvány narancssárgás-barna, ovális, ívelt, metszett élű, törővonal nélküli filmdoboz egyik oldalán „DU”, másik oldalán „NVR” mélynyomású jelöléssel. Hozzávetőleges mérete: 18,3 mm (hosszúság) × 7,3 mm (szélesség).

Tabrecta 200 mg filmdoboz

Sárga, ovális, ívelt, metszett élű, törővonal nélküli filmdoboz egyik oldalán „LO”, másik oldalán „NVR” mélynyomású jelöléssel. Hozzávetőleges mérete: 20,3 mm (hosszúság) × 8,1 mm (szélesség).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A monoterápiában alkalmazott Tabrecta olyan előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganatos sejtekben a mesenchymalis epithelialis tranzíciós faktor gén exon 14 (METex14) skipping génelteráció kimutatható, és akiknek szisztémás kezelésre van szükségük immunterápiával és/vagy platinaalapú kemoterápiával végzett korábbi kezelést követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tabrecta-kezelést a daganatos betegségek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

A Tabrecta-kezelésre alkalmas betegeket annak alapján kell kiválasztani, hogy a daganatszövet- vagy vérplazmamintából kimutatható-e egy validált teszttel a METex14 skipping genetikai elváltozás jelenléte. Amennyiben a plazmamintából nem mutatható ki ez a genetikai eltérés, meg kell vizsgálni a daganatszövetet (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

A Tabrecta javasolt dózisa naponta kétszer 400 mg szájon át alkalmazva, akár étkezés közben, akár étkezéstől függetlenül bevéve.

A kezelést az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság figyelembevételével kell folytatni mindaddig, amíg az a beteg számára klinikai előnnyel jár.

Ha kimarad a Tabrecta egy dózisa, illetve ha a beteg kihányja a bevett tablettát, a beteg ne vegyen be másikat, hanem csak a következő dózist akkor, amikor az esedékessé válik.

Dózismódosítások

Az 1. táblázat ismerteti a mellékhatások kezelésére ajánlott dóziscsökkentési sémát, amely az egyedi biztonságosságon és tolerálhatóságon alapszik.

1. táblázat A Tabrecta dóziscsökkentési sémája

Adagolási szint	Dózis és ütemezés	Tabletták száma és hatáserőssége
Kezdődózis	400 mg naponta kétszer	Két 200 mg-os tablettát / naponta kétszer
Első dóziscsökkentés	300 mg naponta kétszer	Két 150 mg-os tablettát / naponta kétszer
Második dóziscsökkentés	200 mg naponta kétszer	Egy 200 mg-os tablettát / naponta kétszer

A Tabrecta naponta kétszer 200 mg alatti dózisait nem tanulmányozták klinikai vizsgálatokban.

A Tabrecta dózisának mellékhatások miatti módosításaira vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat ismerteti.

2. táblázat A Tabrecta dózisának módosítása a mellékhatások kezelése céljából

Mellékhatás	Súlyosság	Dózismódosítás
Interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitis	Bármilyen fokozatú, kezeléssel összefüggő	Véglegesen abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását.
A GPT és/vagy a GOT izolált emelkedése a kiinduláshoz képest, amely nem jár az összbilirubinszint egyidejű emelkedésével	3. fokozatú ($> 5,0 - \leq 20,0 \times \text{ULN}$)	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg a GPT/GOT vissza nem áll a kiindulási értékre. Amennyiben 7 napon belül visszaáll a kiindulási értékre, a Tabrecta az addigi dózisban alkalmazva folytatható; egyéb esetben a Tabrecta alkalmazását az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal kell folytatni.
	4. fokozatú ($> 20,0 \times \text{ULN}$)	Véglegesen abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását.

A GPT és/vagy a GOT együttes emelkedése, amelyet az összbilirubinszint emelkedése kísér, viszont nem alakul ki cholestasis vagy haemolysis	Ha a beteg GPT- és/vagy GOT-szintje az ULN > 3-szorosára emelkedik úgy, hogy az összbilirubinszint az ULN > 2-szerese, a kiindulási fokozattól függetlenül	Véglegesen abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását.
Az összbilirubinszint izolált emelkedése a kiinduláshoz képest, amely nem jár a GPT és/vagy a GOT egyidejű emelkedésével	2. fokozatú (> 1,5 – ≤ 3,0 × ULN)	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg a bilirubinszint vissza nem áll a kiindulási értékre. Amennyiben 7 napon belül visszaáll a kiindulási értékre, a Tabrecta az addigi dózisban alkalmazva folytatható; egyéb esetben a Tabrecta alkalmazását az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal kell folytatni.
	3. fokozatú (> 3,0 – ≤ 10,0 × ULN)	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg a bilirubinszint vissza nem áll a kiindulási értékre. Amennyiben 7 napon belül visszaáll a kiindulási értékre, a Tabrecta alkalmazását az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal kell folytatni; egyéb esetben véglegesen abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását.
	4. fokozatú (> 10,0 × ULN)	Véglegesen abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását.
Emelkedett kreatininszint a szérumban	2. fokozatú (> 1,5 – ≤ 3,0 × ULN)	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg a szérum kreatininszintje vissza nem áll a kiindulási értékre. Amennyiben visszaáll a kiindulási értékre, a Tabrecta az addigi adagolási szinten alkalmazva folytatható.
	3. fokozatú (> 3,0 – ≤ 6,0 × ULN)	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg a szérum kreatininszintje vissza nem áll a kiindulási értékre. Amennyiben visszaáll a kiindulási értékre, a Tabrecta alkalmazását az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal kell folytatni.
	4. fokozatú (> 6,0 × ULN)	Véglegesen abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását.

Hányás	2. fokozatú	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul. Miután $\leq$ 1. fokozatúra javult, a Tabrecta az addigi adagolási szinten alkalmazva folytatható.
	3. fokozatú	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg $\leq$ 2. fokozatúra nem javul. Amennyiben $\leq$ 2. fokozatúra javult, a Tabrecta alkalmazását az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal kell folytatni.
	4. fokozatú	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg $\leq$ 2. fokozatúra nem javul. Amennyiben $\leq$ 2. fokozatúra javult, a Tabrecta alkalmazását az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal kell folytatni.
Egyéb mellékhatások	2. fokozatú	Az addigi adagolási szintet kell fenntartani. Elviselhetetlen mellékhatás esetén meg kell fontolni a Tabrecta alkalmazásának átmeneti szüneteltetését addig, amíg a mellékhatás meg nem szűnik, majd az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal kell folytatni a Tabrecta alkalmazását.
	3. fokozatú	Átmenetileg szüneteltetni kell a Tabrecta alkalmazását addig, amíg a mellékhatás meg nem szűnik, majd az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal kell folytatni a Tabrecta alkalmazását.
	4. fokozatú	Véglegesen abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását.
Rövidítések: GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; ULN: a normáltartomány felső határértéke (upper limit of normal). A CTCAE Version 4.03 szerinti fokozatbesorolás (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai). Kiindulási pont = a kezelés megkezdésének időpontja.		

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség a dózis módosítására 65 éves vagy annál idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, ugyanis a Tabrecta-t nem vizsgálták ilyen betegeknél. Nincs szükség a dózis módosítására enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodással érintett betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodással érintett betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Tabrecta biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Tabrecta-t szájon át kell bevenni naponta kétszer, akár étkezés közben, akár étkezéstől függetlenül. Ha a beteg nehezen tud nyelni, a Tabrecta-t étkezés közben javasolt bevennie. A tablettákat egészben kell lenyelni, hogy biztosan a teljes dózis bejusson a beteg szervezetébe.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A METex14 skipping géalterációk jelenlétének megállapítása

A METex14 „átugrásához” (skipping) vezető géalterációk jelenlétének szöveti alapú vagy vérplazmán alapuló minták felhasználásával végzett meghatározása során fontos, hogy megfelelően validált és megbízható vizsgálati módszert alkalmazzanak az álnegatív vagy álpozitív eredmények elkerülése végett. A klinikai vizsgálatokban alkalmazott vizsgálati módszerek jellemzését lásd az 5.1 pontban.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis

Tabrecta-val kezelt betegeknél előfordult ILD/pneumonitis, amely végzetes is lehet (lásd 4.8 pont). Haladéktalanul ki kell vizsgálni minden olyan beteget, akinél ILD-re/pneumonitisre utaló pulmonális tünetek (például dyspnoe, köhögés, láz) lépnek fel, illetve ilyen meglévő tüneteik rosszabbodnak. A Tabrecta alkalmazását azonnal fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél ILD/pneumonitis gyanúja áll fenn, valamint véglegesen abba kell hagyni abban az esetben, ha az ILD/pneumonitis nem magyarázható egyéb potenciális okokkal (lásd 4.2 pont).

A májra kifejtett hatások

Tabrecta-val kezelt betegeknél előfordult a transzaminázok emelkedése (lásd 4.8 pont). Májfunkciós teszteket (beleértve a GPT, a GOT és az összbilirubin vizsgálatát) kell végezni a kezelés elindítása előtt, a kezelés első 3 hónapja során 2 hetenként, majd havonta egyszer, vagy amennyiben klinikailag indikált. Gyakoribb kivizsgálás szükséges azoknál a betegeknél, akiknél transzamináz- vagy bilirubinszint-emelkedés lép fel. A mellékhatás súlyosságától függően átmenetileg fel kell függeszteni a Tabrecta alkalmazását, csökkenteni kell a dózist vagy végleg abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását (lásd 4.2 pont).

A hasnyálmirigy enzimek emelkedése

Tabrecta-val kezelt betegeknél előfordult az amiláz- és lipázsintek emelkedése (lásd 4.8 pont). Az amiláz- és lipázsinteket monitorozni kell a Tabrecta-kezelés megkezdésekor és a kezelés során rendszeresen. A mellékhatás súlyosságától függően átmenetileg fel kell függeszteni a Tabrecta alkalmazását, csökkenteni kell a dózist vagy végleg abba kell hagyni a Tabrecta alkalmazását (lásd 4.2 pont).

Embryo-foetalis toxicitás

Állatkísérletes eredmények és a készítmény hatásmechanizmusa alapján a terhes nőknél alkalmazott Tabrecta magzati károsodást okozhat, ugyanis foetotoxikus és teratogén hatással rendelkezik (lásd 4.6 pont). A terhes nőket és a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatról, ha a Tabrecta-t terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik a Tabrecta szedése alatt. A szexuálisan aktív, fogamzóképes nőknek a Tabrecta-kezelés során és az utolsó dózist követően még legalább 7 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Fogamzóképes nők esetében a Tabrecta-kezelés megindítása előtt meg kell győződni arról, hogy nem terhesek-e.

Azoknak a férfi betegeknek, akiknek a szexuális partnere terhes vagy esetleg terhes lehet, illetve teherbe eshet, a Tabrecta-kezelés során és az utolsó dózist követően még legalább 7 napig óvszert kell használniuk.

Fényérzékenység kockázata

Állatkísérletes eredmények alapján fennáll annak a potenciális kockázata, hogy a Tabrecta alkalmazásakor fényérzékenységi reakciók jelennek meg (lásd 5.3 pont). A GEOMETRY mono-1 vizsgálatban a betegeknek azt javasolták, hogy a Tabrecta-kezelés ideje alatt korlátozzák az ultraibolya sugárzásnak való kitettségüket, valamint hogy tartsák be a következő óvintézkedéseket: használjanak napvédő készítményt a szabad bőrfelületeken, viseljenek a napfénytől védő ruházatot és napszemüveget. Ezeket az intézkedéseket az utolsó dózist követően még legalább 7 napig be kell tartani.

Kölcsönhatás más gyógyszerekkel

Fennáll a gyógyszerek közötti kölcsönhatás lehetősége, melynek során a Tabrecta-nak vagy „áldozati” vagy „elkövetői” szerepe van (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A kapmatinib a CYP3A4 enzim és az aldehid-oxidáz révén metabolizálódik. Az aldehid-oxidáz révén fellépő gyógyszerkölcsönhatások kockázatát nem vizsgálták, ugyanis nincsenek igazolt klinikai jelentőséggel rendelkező inhibitorai.

Egyéb gyógyszerek hatása a Tabrecta-ra

Erős CYP3A-gátlók

Egészséges vizsgálati alanyoknál a kapmatinib egyszeri 200 mg-os dózisának az erős CYP3A-gátló itrakonazollal (200 mg naponta egyszer 10 napig) történt egyidejű alkalmazásakor a kapmatinib AUC_{inf} értéke 42%-kal megnőtt ahhoz képest, mint amikor önmagában alkalmazták a kapmatinibet, a C_{max} értéke pedig nem változott. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem lépnek-e fel mellékhatások a Tabrecta és az erős CYP3A-gátlók, így többek között a klaritromicin, az indinavir, az itrakonazol, a ketokonazol, a lopinavir/ritonavir, a nefazodon, a nelfinavir, a pozakonazol, a ritonavir, a szakvinavir, a telaprevir, a telitromicin, a verapamil és a vorikonazol együttes alkalmazásakor.

Erős CYP3A-induktorok

Egészséges vizsgálati alanyoknál a kapmatinib egyszeri 400 mg-os dózisának az erős CYP3A-induktor rifampicinnel (600 mg naponta egyszer 9 napig) történt egyidejű alkalmazásakor a kapmatinib AUC_{inf} értéke 67%-kal csökkent, a C_{max} értéke pedig 56%-kal csökkent ahhoz képest, mint amikor önmagában alkalmazták a kapmatinibet. A kapmatinib-expozíció csökkenése mérsékelheti a

Tabrecta daganatellenes hatását. Kerülni kell a Tabrecta egyidejű alkalmazását erős CYP3A-induktorokkal, így többek között a karbamazepinnel, a fenobarbitállal, a fenitoinnal, a rifampicinnel és a közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*). Meg kell fontolni olyan alternatív gyógyszer alkalmazását, amely nem vagy csak minimális mértékben indukálja a CYP3A-t.

Közepesen erős CYP3A-induktorok

Fiziológiai alapú farmakokinetikai (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) modellek felhasználásával végzett szimulációk előrejelzése alapján a kapmatinib egy 400 mg-os dózisának egyidejű alkalmazása a közepesen erős CYP3A-induktor efavirenzzel (600 mg naponta 20 napig) azt okozná, hogy a kapmatinib AUC_{0-12h} 44%-kal, a C_{max} értéke pedig 34%-kal csökken dinamikus egyensúlyi állapotban ahhoz képest, mint amikor önmagában alkalmazzák a kapmatinibet. A kapmatinib-expozíció csökkenése mérsékelheti a Tabrecta daganatellenes hatását. Elővigyázatosság szükséges a Tabrecta és a közepesen erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása esetén.

A gyomor pH-értékét növelő szerek

A kapmatinib oldhatósága pH-függést mutat és a pH emelkedésével rosszul oldódóvá válik *in vitro*. Egészséges vizsgálati alanyoknál a kapmatinib egyszeri 600 mg-os dózisának a protonpumpagátló rabeprazollal (20 mg naponta egyszer 4 napig) történt egyidejű alkalmazásakor 25%-kal csökkent a kapmatinib AUC_{inf} értéke, a C_{max} értéke pedig 38%-kal csökkent ahhoz képest, mint amikor önmagában alkalmazzák a kapmatinibet. Nem valószínű, hogy klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás lép fel a kapmatinib és a gyomorsavcsökkentő szerek között, ugyanis a rabeprazol egyidejű alkalmazása nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a kapmatinib-expozícióra.

A Tabrecta hatása egyéb gyógyszerekre

CYP-enzimszubsztrátok

Közepes mértékű CYP1A2-gátlást figyeltek meg akkor, amikor a kapmatinibet az érzékeny CYP1A2-szubsztrát koffeinnel együtt alkalmazzák. Kapmatinib (400 mg naponta kétszer) és koffein egyidejű alkalmazása esetén 134%-kal nőtt a koffein AUC_{inf} értéke. Ha a kapmatinibet keskeny terápiás indexű CYP1A2-szubsztrátokkal, például teofillinnel vagy tizanidinnel együtt alkalmazzák, szükség lehet az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dózisának csökkentésére.

Nem valószínű, hogy klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás lép fel a kapmatinib és CYP3A-szubsztrátok között, ugyanis a kapmatinib egyidejű alkalmazása nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a midazolám (egy CYP3A-szubsztrát) expozíciójára.

P-glikoprotein- (P-gp) és emlőcarcinoma-rezisztenciafehérje- (breast cancer resistance protein, BCRP) szubsztrátok

Rákos betegeknél a digoxint (P-gp-szubsztrát) és a kapmatinib többszöri dózisait (400 mg naponta kétszer) egyidejűleg alkalmazva 47%-kal nőtt a digoxin AUC_{inf} értéke, a C_{max} pedig 74%-kal nőtt ahhoz képest, mint amikor önmagában alkalmazzák a digoxint. Rákos betegeknél a rozuvasztatint (BCRP-szubsztrát) és a kapmatinib többszöri dózisait (400 mg naponta kétszer) egyidejűleg alkalmazva 108%-kal nőtt a rozuvasztatin AUC_{inf} értéke, a C_{max} pedig 204%-kal nőtt ahhoz képest, mint amikor önmagában alkalmazzák a rozuvasztatint. A Tabrecta és egy P-gp- vagy BCRP-szubsztrát együttes alkalmazása esetén megnőhet e szubsztrátok mellékhatásainak előfordulási gyakorisága és súlyossága. Elővigyázatosság szükséges a Tabrecta és a P-gp-szubsztrátok (digoxin, dabigatrán, etexilát, kolhicin, szitagliptin, szaxagliptin és pozakonazol) vagy BCRP-szubsztrátok (metotrexát, rozuvasztatin, pravasztatin, mitoxantron és szulfaszalazin) egyidejű alkalmazása esetén. Ha a kapmatinibet keskeny terápiás indexű P-gp- vagy BCRP-szubsztrátokkal együtt alkalmazzák, szükség lehet az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dózisának csökkentésére.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A szexuálisan aktív, fogamzóképes nőknek a Tabrecta-kezelés során és az utolsó dózist követően még legalább 7 napig hatékony (1% alatti teherbeesési arányt eredményező) fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Azoknak a férfi betegeknek, akiknek a szexuális partnere terhes vagy esetleg terhes lehet, illetve teherbe eshet, a Tabrecta-kezelés során és az utolsó dózist követően még legalább 7 napig óvszert kell használniuk.

Terhesség

A kapmatinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Állatokkal végzett vizsgálatok eredményei és a gyógyszer hatásmechanizmusa alapján a kapmatinib terhesség alatti alkalmazása feltehetően fejlődési rendellenességeket okoz. A Tabrecta nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a terhes nő klinikai állapota szükségessé teszi a kapmatinib alkalmazását.

Fogamzóképes nők esetében a Tabrecta-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kapmatinib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe a Tabrecta alkalmazását követően. A kapmatinib vagy annak metabolitjainak állatok tejébe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az anyatejjel táplált újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Az anyatejjel táplált csecsemőt fenyegető súlyos mellékhatások veszélye miatt a Tabrecta alkalmazásának ideje alatt és az utolsó dózist követően még legalább 7 napig a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a kapmatinib emberi termékenységre kifejtett hatásáról. A kapmatinibbel nem végeztek termékenységi vizsgálatokat állatokon.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tabrecta nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a következők: perifériás ödéma (68,1%), hányinger (45,0%), kimerültség (35,6%), emelkedett kreatininszint a vérben (35,0%), hányás (25,6%), dyspnoe (23,8%), étvágycsökkenés (21,9%) és hátfájdalom (21,3%). A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások a következők: perifériás ödéma (17,5%), emelkedett lipázszint (9,4%), kimerültség (8,8%), GPT-szint-emelkedés (8,1%), dyspnoe (6,9%) és emelkedett amilázszint (5,6%).

Súlyos mellékhatásokról 160, Tabrecta-t kapó beteg közül 38 esetében (23,8%) számoltak be. A betegek > 2%-ánál előforduló súlyos mellékhatások a következők voltak: dyspnoe (6,3%), ILD/pneumonitis (5,0%), cellulitis (3,1%) és perifériás ödéma (3,1%).

A 160-ból 84 betegnél (52,5%) számoltak be az adagolás megszakításáról. Az adagolás megszakítását szükségessé tevő mellékhatások közé a következők tartoztak: perifériás ödéma (16,9%), emelkedett kreatininszint a vérben (13,1%), emelkedett lipázszint (8,1%), hányinger (8,1%), GPT-szint-emelkedés (6,3%), emelkedett amilázszint (5,6%), kimerültség (5,6%), hányás (5,6%), dyspnoe (4,4%), emelkedett bilirubinszint a vérben (3,1%) és GOT-szint-emelkedés (3,1%).

A 160-ból 53 betegnél (33,1%) számoltak be dóziscsökkentésről. A dózis csökkentését szükségessé tevő mellékhatások közé a következők tartoztak: perifériás ödéma (18,8%), GPT-szint-emelkedés (5,0%), emelkedett kreatininszint a vérben (3,8%), kimerültség (3,1%) és hányinger (2,5%).

A 160-ból 22 betegnél (13,8%) számoltak be a kezelés tartós abbahagyásáról. A Tabrecta tartós abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: ILD/pneumonitis (3,8%), perifériás ödéma (2,5%), GOT-szint-emelkedés (1,9%), kimerültség (1,9%), GPT-szint-emelkedés (1,3%), emelkedett bilirubinszint a vérben (1,3%), dyspnoe (1,3%), emelkedett lipázszint (1,3%), emelkedett amilázszint (0,6%), emelkedett kreatininszint a vérben (0,6%) és urticaria (0,6%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Tabrecta biztonságosságát lokálisan előrehaladott vagy áttétes NSCLC-ben szenvedő betegek körében egy pivotális (kulcsfontosságú információkat megállapító), globális, prospektív, több kohorszos, nem randomizált, nyílt elrendezésű II. fázisú vizsgálatban (GEOMETRY mono-1) értékelték valamennyi kohorszban (N = 373), függetlenül a korábbi kezeléstől vagy a MET-diszregulációs (mutáció és/vagy amplifikáció) státusztól. A mellékhatások gyakorisága a javasolt dózisban kapmatinibet kapó 160, METex14 skipping génhibákkal érintett betegnél megállapított, bármely okból bekövetkezett mellékhatásokon alapszik, míg a laboratóriumi paraméterekben bekövetkező változások gyakoriságai a kiindulási értékhez képesti elmozdulások legalább 1 fokozatnyi rosszabbodásán alapulnak (a fokozatok besorolása a CTCAE 4.03-as verziója szerinti). A GEOMETRY mono-1 vizsgálatban részt vevő összes beteg (N = 373) és a METex14 skipping génhibákkal érintett betegek (N = 160) biztonságossági profilja hasonló. A kapmatinib-expozíció medián időtartama a MET-génhibával érintett kohorszban 34,9 hét volt (tartomány: 0,4–269,6 hét). A kapmatinibbel kezelt betegek 55,0%-a kapta legalább 6 hónapig és 36,3%-a kapta legalább egy évig a gyógyszert.

A klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások (3. táblázat) a MedDRA szervrendszeri besorolásnak megfelelően vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerinti sorrendben követik egymást, a leggyakoribb reakciókkal kezdve. Továbbá az egyes mellékhatásokhoz rendelt gyakorisági kategóriák a következő besoroláson alapulnak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint szerepelnek.

3. táblázat Mellékhatások a GEOMETRY mono-1 vizsgálat METex14 skipping génhibákkal érintett betegeinél (N = 160)

Mellékhatás	Bármely fokozatú gyakorisági kategóriája	Bármely fokozatú %	3/4. fokozatú %
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
Cellulitis	Gyakori	5,6	2,5*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Étvágycsökkenés	Nagyon gyakori	21,9	1,3*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Dyspnoe	Nagyon gyakori	23,8	6,9*
Köhögés	Nagyon gyakori	17,5	0,6*
ILD/pneumonitis ¹	Gyakori	7,5	4,4*

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hányás	Nagyon gyakori	25,6	0,6*
Hányinger	Nagyon gyakori	45,0	0,6*
Hasmenés	Nagyon gyakori	16,9	-
Székrekedés	Nagyon gyakori	13,1	1,3*
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység [†]	Nem gyakori	0,3	0,3
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Viszketés	Nagyon gyakori	10,6	0,6*
Kiütés ²	Nagyon gyakori	10,0	-
Urticaria	Gyakori	2,5	0,6*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Perifériás oedema ³	Nagyon gyakori	68,1	17,5*
Pyrexia ⁴	Nagyon gyakori	11,9	1,3*
Kimerültség ⁵	Nagyon gyakori	35,6	8,8*
Hátfájdalom	Nagyon gyakori	21,3	1,3*
Testtömegcsökkenés	Nagyon gyakori	12,5	-
Nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom ⁶	Gyakori	9,4	1,3*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Csökkent albuminszint	Nagyon gyakori	78,3	1,9*
Emelkedett kreatininszint	Nagyon gyakori	74,5	0,6*
Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint	Nagyon gyakori	45,9	11,5
Emelkedett amilázszint	Nagyon gyakori	37,2	7,1
Emelkedett lipázszint	Nagyon gyakori	33,3	11,5
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint	Nagyon gyakori	33,8	5,7
Csökkent foszfátszint	Nagyon gyakori	30,1	4,5
Csökkent nátriumszint	Nagyon gyakori	22,9	4,5
Emelkedett bilirubinszint	Gyakori	8,3	0,6*
1 Az ILD/pneumonitis alá a következő preferált kifejezések tartoznak: ILD, pneumonitis és szervülő pneumonia. 2 A kiütés alá a következő preferált kifejezések tartoznak: kiütés, maculopapulosus kiütés és vesicularis kiütés. 3 A perifériás ödéma alá a következő preferált kifejezések tartoznak: perifériás ödéma és perifériás duzzanat. 4 A pyrexia alá a következő preferált kifejezések tartoznak: hőemelkedés és pyrexia. 5 A kimerültség alá a következő preferált kifejezések tartoznak: kimerültség és asthenia. 6 A nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom alá a következő preferált kifejezések tartoznak: mellkasi diszkomfort, musculoskeletalis mellkasi fájdalom és nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom. * Nem számoltak be 4. fokozatú mellékhatásokról a GEOMETRY mono-1 vizsgálatban a METex14 skipping génhibákkal érintett betegeknél. † Tabrecta monoterápiával kezelt, szolid tumoros betegek esetében fordult elő túlérzékenység (N = 580). Ezen kívül forgalomba hozatalt követően, illetve kiterjesztett gyógyszerhozzáférési programokban is tapasztaltak túlérzékenységet. Beszámoltak akut vesekárosodás (n = 1), veseelégtelenség (n = 4) és akut pancreatitis (n = 1) eseteiről a GEOMETRY mono-1 vizsgálat MET-amplifikált betegeinél			

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

ILD/pneumonitis

Százhatvan beteg közül 12 főnél (7,5%) számoltak be bármilyen fokozatú ILD/pneumonitis előfordulásáról. Hármas fokozatú ILD/pneumonitis előfordulását 7 betegnél jelentették (4,4%) és egy esetben (0,6%) számoltak be a kezeléssel összefüggő, végzetes kimenetelű pneumonitisről, valamint

egy esetben számoltak be végzetes kimenetelű szervülő pneumoniáról (0,6%). A korábban sugárkezelésben részesült 63 betegből 6 főnél (9,5%), míg a korábban sugárkezelésben nem részesült 97 betegből 6 főnél (4,0%) lépett fel ILD/pneumonitis. Hat beteg (3,8%) hagyta abba a Tabrecta alkalmazását ILD/pneumonitis miatt. ILD/pneumonitis jellemzően körülbelül a kezelés első 3 hónapja során lépett fel. A 3. vagy magasabb fokozatú ILD/pneumonitis kialakulásáig eltelt idő mediánja 7,9 hét volt (tartomány: 0,7–88,4 hét).

A májra kifejtett hatások

Százhatvan beteg közül 24 főnél (15,0%) számoltak be bármilyen fokozatú GPT-/GOT-szint-emelkedésről. A Tabrecta-val kezelt 160 beteg közül 13 főnél (8,1%) észleltek 3. vagy 4. fokozatú GPT-/GOT-szint-emelkedést. Három beteg (1,9%) hagyta abba a Tabrecta alkalmazását a GPT-/GOT-szint emelkedése miatt. A GPT-/GOT-szint emelkedése jellemzően körülbelül a kezelés első 3 hónapja során lépett fel. A 3. vagy magasabb fokozatú GPT-/GOT-szint-emelkedés kialakulásáig eltelt idő mediánja 6,4 hét volt (tartomány: 2,1–17,9 hét).

A hasnyálmirigyzimek szintjének emelkedése

Százhatvan beteg közül 27 főnél (16,9%) számoltak be bármilyen fokozatú amiláz- és lipázszint-emelkedésről. Három és 4. fokozatú amiláz-/lipázszint-emelkedésről a Tabrecta-val kezelt 160 beteg közül 18 főnél (11,3%) számoltak be. Három beteg (1,9%) hagyta abba a Tabrecta alkalmazását az amiláz-/lipázszint megemelkedése miatt. A 3. vagy magasabb fokozatú amiláz-/lipázszint-emelkedés kialakulásáig eltelt idő mediánja 10,1 hét volt (tartomány: 2,3–68,0 hét).

Perifériás ödéma

Százhatvan beteg közül 109 főnél (68,1%) számoltak be bármilyen fokozatú perifériás ödéma előfordulásáról. E mellékhatás alá tartozó preferált kifejezések a perifériás ödéma – ez volt a leggyakoribb 65,6%-kal –, valamint a betegek 4,4%-ánál előforduló perifériás duzzanat. A Tabrecta-val kezelt 160 beteg közül 28 főnél (17,5%) számoltak be 3. vagy 4. fokozatú perifériás ödémáról. Négy beteg (2,5%) hagyta abba a Tabrecta alkalmazását perifériás ödéma miatt. A 3. vagy magasabb fokozatú perifériás ödéma kialakulásáig eltelt idő mediánja 30,1 hét volt (tartomány: 1,4–219,1 hét).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A GEOMETRY mono-1 vizsgálatban a METex14 „átugrásához” (skipping) vezető génhibákkal rendelkező, naponta kétszer 400 mg kapmatinibet kapott 160 beteg 85%-a volt 65 éves vagy idősebb, és 4,4%-a volt 85 éves vagy idősebb. A ≥ 3 . fokozatú események előfordulása az életkorral nőtt. A kezeléssel összefüggő súlyos események gyakoribbak voltak a $\geq 65 - < 75$ éves betegeknél (23,2%) és a ≥ 85 éveseknél (28,6%), mint a $\geq 75 - < 85$ éves betegeknél (8,5%) és a 65 évesnél fiatalabb betegeknél (8,3%), noha ezt az összehasonlítást korlátozza a ≥ 85 éves betegek csoportjának alacsony elemszáma.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Tabrecta klinikai vizsgálataiból kevés tapasztalat áll rendelkezésre a túlادagolással kapcsolatban. A mellékhatások jeleinek vagy tüneteinek észlelése érdekében a betegek szoros obszervációja szükséges, és túlادagolás gyanúja esetén általános támogató intézkedéseket kell tenni és tüneti kezelést kell nyújtani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC kód: L01EX17.

Hatásmechanizmus

A kapmatinib a MET-receptor tirozin-kináz gátlója. A kapmatinib gátolja a MET foszforilációját (az autofoszforilációt és a hepatocita-növekedési faktor [hepatocyte growth factor, HGF] ligand által kiváltott foszforilációt egyaránt), a jelátvitel irányával megegyező irányú (downstream) jelátviteli fehérjék MET által mediált foszforilációját, valamint a MET-dependens daganatsejtek proliferációját és túlélését.

Farmakodinámiás hatások

A szív elektrofiziológiája

A kapmatinib nem nyújtotta meg a QT-intervallumot klinikailag releváns mértékben a Tabrecta javasolt dózisban történő alkalmazása után.

A METex14 skipping státusz megállapítása

A GEOMETRY mono-1 vizsgálatban a METex14 skipping genetikai elváltozásokat a 14. exon deléciójával érintett MET-mRNS észlelésére kifejlesztett kvalitatív, valós idejű (real time) PCR-tesztel (RT-PCR) határozták meg formalinnal fixált, paraffinba ágyazott emberi szövetből kinyert mRNS felhasználásával. E vizsgálatot azoknak a nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő betegeknek a kapmatinib-kezeléshez történő kiválasztására javasolt alkalmazni, akiknek a daganata olyan MET génmutációt hordoz, mely az mRNS teljes 14. exonjának (141 bázis) leolvasási keretét el nem toló („in-frame”) delécióját okozza.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A MET 14. exonjának (METex14) „átugrásához” (skipping) vezető génhibával érintett, lokálisan előrehaladott vagy áttétes NSCLC-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazott kapmatinib hatásosságát a GEOMETRY mono-1 című prospektív, több kohorszos, nem randomizált, nyílt elrendezésű II. fázisú vizsgálatban tanulmányozták. A betegeket (N = 373) a korábbi kezelésük és a MET-diszregulációs státuszuk (METex14 skipping génhiba és/vagy MET amplifikáció) szerint sorolták vizsgálati kohorszokba. A METex14 skipping génhibát hordozó betegeket (N = 160) a METex14 skipping génalterációs kohorszokba sorolták, tekintet nélkül a MET amplifikáció egyidejű meglétére. A kapmatinib igazolt hatásossága a 4. és a 6. kohorszban alapszik, amelyekbe 100, korábban már kezelt beteg választottak be.

A MET-génalterációs kohorszokba azokat az NSCLC-s betegeket lehetett beválasztani, akiknek az epidermalis növekedésfaktor-receptora (epidermal growth factor receptor, EGFR) vad típusú volt (a 19. exon delécióira és a 21. exon L858R-helyettesítő mutációkra vonatkozóan) és az anaplasztikus limfóma-kináz (ALK) státuszuk negatív volt, továbbá legalább egy, a szolid tumorok esetén észlelt terápiás válaszok értékelésére szolgáló kritériumrendszer (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.1-es verziójának meghatározása szerint mérhető elváltozással járó, METex14 skipping génhibával rendelkeztek és az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) szerinti teljesítményszámuk 0 és 1 közötti volt. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a tüneteket okozó központi idegrendszeri (KIR) áttétekkel rendelkező betegek, akik neurológiailag instabil állapotúak voltak vagy emelkedő dózisú szteroidokat igényeltek a vizsgálatot megelőző 2 hét során a KIR tünetek kezelése céljából, továbbá a klinikailag jelentős, nem beállított kardiológiai betegségben szenvedő betegek, valamint azok a betegek, akiket korábban már kezeltek bármilyen MET- vagy HGF-inhibitorral.

A MET-génalterációs kohorszokba összesen 100, korábban már kezelt, lokálisan előrehaladott vagy áttétes NSCLC-ben szenvedő felnőtt, METex14 „átugrásához” (skipping) vezető génhibát hordozó

beteget választottak be és kezelték Tabrecta-val. A betegek korábban már kaptak 1 vagy 2 vonal szisztémás kezelést előrehaladott betegségük miatt, illetve 3 beteg (3,0%) előzetesen 3 vonal kezelést kapott a kapmatinib-kezelés előtt. A kapmatinib-expozíció medián időtartama 27,9 hét volt.

A betegek a következő események valamelyikének bekövetkezéséig folytatták a kezelést: dokumentált betegségprogresszió, a kezeléssel szembeni intolerancia, illetve ha a vizsgálóorvos megállapította, hogy a beteg számára már nem jár klinikai előnnyel a kezelés.

A már kezelt betegek demográfiai jellemzői a következők voltak: 56% nő, medián életkor 70 év (tartomány: 49–90 év), 29% 75 éves vagy idősebb, 73% fehér bőrű, 24% ázsiai, 1,0% fekete bőrű, 59% soha nem dohányzott, 37% régebben dohányzott, 78%-nak volt adenocarcinómája, 26% ECOG teljesítményszűrésű volt 0, 73% ECOG teljesítményszűrésű volt 1 és 17%-nál álltak fenn KIR áttétek. A betegek többségénél (62%) IV. stádiumú betegség állt fenn. A betegek 91%-a részesült korábban kemoterápiában, 86%-uk kapott megelőzően platinaalapú kemoterápiát, 32%-uknál végeztek korábban immunterápiát és 16%-uknál alkalmaztak 2 korábbi szisztémás kezelést.

A vizsgálat elsődleges végpontja az összesített válaszarány (overall response rate, ORR) volt, amelyet a vizsgálati készítmény kiosztását nem ismerő, független ellenőrző testület (Blinded Independent Review Committee, BIRC) határozott meg a RECIST 1.1 szerint. A kulcsfontosságú másodlagos végpont a válasz időtartama (duration of response, DOR) volt a BIRC meghatározása szerint.

A GEOMETRY mono-1 vizsgálat hatásossági eredményeit a már kezelt, METex14 skipping génhibával érintett NSCLC-s betegek vonatkozásán a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat A hatásosság BIRC által megállapított eredményei korábbi kezelésben részesült, Tabrecta-val kezelt, METex14 skipping génhibával érintett NSCLC-s betegek körében a GEOMETRY mono-1 vizsgálatban (LPLV: 2023. május 16.)

Hatásossági paraméterek	Korábban kezelt teljes populáció (N = 100)	4. kohorsz (2./3. vonal) N = 69	6. kohorsz (2. vonal) N = 31
Általános válaszarány^a (95%-os CI)^b	44,0%, (34,1; 54,3)	40,6%, (28,9; 53,1)	51,6%, (33,1; 69,8)
Komplett válasz (complete response, CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Részleges válasz (partial response, PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
A válasz időtartama^a			
Válaszadók száma, n	44	28	16
Medián, hónap (95%-os CI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; 27,60)
Rövidítések: CI: megbízhatósági tartomány. ORR: CR+PR. ^a A RECIST v1.1 alapján határozták meg. ^b Clopper- és Pearson-féle egzakt binomiális 95%-os CI. ^c Kaplan–Meier-becslés alapján.			

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Tabrecta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a tüdő malignus neoplasiájának kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Kapmatinib alkalmazása esetén a dózissal arányosan nőtt a szisztémás expozíció (AUC_{inf} és C_{max}) a teljes vizsgált dózistartományban (200–400 mg naponta kétszer). A dinamikus egyensúlyi állapot várhatólag körülbelül 3 nap után áll be 400 mg kapmatinib naponta kétszeri orális adagolása esetén, az akkumulációs arány mértani átlaga pedig 1,39 (variációs koefficiens [coefficient of variation, CV]: 42,9%). A C_{max} és az AUC_{tau} egyének közti variabilitását 38%-ra, illetve 40%-ra becsülték.

Felszívódás

Emberben, a szájon át történő bevételt követően a kapmatinib gyorsan felszívódik. Rákos betegeknél, éhgyomri állapotban, hozzávetőlegesen 1–2 óra alatt (t_{max}) alakult ki a kapmatinib csúskoncentrációja a plazmában (C_{max}), a kapmatinib tabletta 400 mg-os, szájon át alkalmazott dózisát követően. Teltgyomri állapotban a t_{max} körülbelül 4–6 óra. A kapmatinib tabletták becsült felszívódása több mint 70%, szájon át történő alkalmazást követően.

Az étel hatása

Az étel nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben a kapmatinib biohasznosulását. A Tabrecta étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 4.2 pont).

Amikor egészséges vizsgálati alanyok a kapmatinibet étkezés közben vették be, egy egyszeri 600 mg-os orális dózis bevétele magas zsírtartalmú étel fogyasztása mellett 46%-kal megnövelte a kapmatinib AUC_{inf} értékét, míg a C_{max} értéke nem változott ahhoz képest, mint amikor éhgyomorral vették be a kapmatinibet. Az alacsony zsírtartalmú étel egészséges vizsgálati alanyoknál nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a kapmatinib expozíciójára.

Amikor a kapmatinibet naponta kétszer 400 mg-os dózisban alkalmazták rákos betegeknél, akkor a kapmatinib étkezés közben történő bevétele után mért expozíció (AUC_{0-12h}) hasonló volt ahhoz, mint amit éhgyomri bevétel után tapasztaltak.

Eloszlás

A kapmatinib 96%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, a koncentrációtól függetlenül. A látszólagos átlagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (V_{ss}/F) 164 liter rákos betegeknél.

A vér-vérplazma arány 1,5 volt (10 és 1000 ng/ml közötti koncentrációtartományban), magasabb koncentrációk esetén azonban 0,9-re csökkent (10 000 ng/ml koncentráció), ami a vörösvértestekbe történő eloszlás telítődését mutatja.

A kapmatinib átjut a vér-agy gáton (lásd 5.3 pont).

Biotranszformáció

In vitro és *in vivo* vizsgálatok rámutattak, hogy a kapmatinib elsősorban a citokróm P450 (CYP) 3A4 (40-50%) és az aldehid-oxidáz (40%) általi metabolizmussal ürül ki a szervezetből. A kapmatinib biotranszformációja alapvetően I. fázisú metabolikus reakciókkal – köztük C-hidroxileződéssel, laktámképződéssel, N-oxidációval, N-dealkileződéssel, karboxilsavképződéssel és ezek kombinációjával – megy végbe. A II. fázisú reakciók során az oxigenált metabolitok glükuronidációjára kerül sor. A legnagyobb mennyiségben előforduló radioaktív komponens a plazmában a változatlan formájú kapmatinib volt (az AUC_{0-12h} radioaktivitás 42,9%-a). A legfontosabb keringő metabolit, az M16 (CMN288) farmakológiailag inaktív. Ez teszi ki a plazma AUC_{0-12h} radioaktivitás 21,5%-át.

Elimináció

A kapmatinib effektív eliminációs felezési ideje (az akkumulációs arány mértani átlaga alapján számítva) 6,54 óra. A kapmatinib dinamikus egyensúlyi látszólagos *per os* clearance-ének mértani átlaga (CL_{ss}/F) 19,8 liter/óra volt.

A kapmatinib eliminációja elsősorban metabolizáció, majd azt követően széklettel történő kiválasztódás útján történik. ¹⁴C-vel jelölt kapmatinibet tartalmazó kapszula egyszeri *per os* alkalmazását követően egészséges vizsgálati alanyoknál a teljes radioaktivitás 78%-át nyerték vissza a székletből és 22%-át a vizeletből. A változatlan formájú kapmatinib vizelettel történő kiválasztódása elhanyagolható.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosságot vagy a hatásosságot illetően a 65 éves és a 75 éves vagy annál idősebb betegek, illetve a fiatalabb betegek között.

Az életkor, a nem, a rassz és a testtömeg hatása

Egy populációs farmakokinetikai elemzés rámutatott, hogy az életkor, a nem, a rassz vagy a testtömeg nem fejt ki klinikailag releváns hatást a kapmatinib szisztémás expozíciójára.

Vesekárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján – amelyben 207 normál vesefunkciójú (kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 90 ml/perc), 200 enyhe vesekárosodással érintett (CrCl 60–89 ml/perc) és 94 közepesen súlyos vesekárosodással érintett (CrCl 30–59 ml/perc) beteget tanulmányoztak – az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás nem fejtett ki klinikailag szignifikáns hatást a kapmatinib-expozícióra. A Tabrecta-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő (CrCl 15–29 ml/perc) betegeknél (lásd 4.2. pont).

Májkárosodás

Vizsgálatot végeztek nem rákos, Child–Pugh-besorolás szerint változatos mértékű májkárosodásban szenvedő alanyok részvételével, egy egyszeri 200 mg-os kapmatinib dózist alkalmazva. A kapmatinib szisztémás expozíciójának mértani átlaga (AUC_{inf}) hozzávetőlegesen 23%-kal csökkent az enyhe májkárosodásban szenvedő alanyoknál (N = 6), és 9%-kal a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál (N = 8), továbbá körülbelül 24%-kal emelkedett a súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál (N = 6) a normál májfunkcióval rendelkező alanyokhoz (N = 9) képest. Az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás nem fejtett ki klinikailag szignifikáns hatást a kapmatinib expozíciójára.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A kapmatinib-expozíció és a válasz közötti összefüggés, valamint a farmakodinámiás válasz időbeli lefolyása nem ismert.

Gyógyszerinterakciós potenciál *in vitro* értékelése

Enzimek és a Tabrecta közötti kölcsönhatások

In vitro vizsgálatok alapján a kapmatinib gátolja a CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 enzimeket. Emellett a kapmatinib enyhe CYP2B6- és CYP2C9-indukciót is mutatott humán hepatocytá-tenyészetben. PBPK-modelleket alkalmazó szimulációk előrejelzése alapján nem valószínű, hogy a naponta kétszer 400 mg dózisban alkalmazott kapmatinib a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vagy CYP2C19 útján klinikailag jelentős interakciót idézne elő.

Transzporterek és a Tabrecta közötti kölcsönhatások

In vitro adatok alapján a kapmatinib szubsztrátja a P-gp-nek, viszont nem BRCP- vagy multidrog-rezisztenciával összefüggő (MRP2) szubsztrát. A kapmatinib nem szubsztrátja a primer humán hepatocitákban végbemenő aktív hepaticus felvételben szerepet játszó transzportereknek.

In vitro adatok alapján a kapmatinib – és fő metabolitja, a CMN288 – visszafordítható módon gátolta a MATE1 és MATE2K renalis transzportereket. A kapmatinib gátolhatja a MATE1-et és a MATE2K-t klinikailag releváns koncentrációkban.

In vitro adatok alapján a kapmatinib visszafordítható módon gátolta az OATP1B1, OATP1B3 és OCT1 hepaticus uptake transzportereket. Ennek ellenére a terápiás dózissal kialakuló koncentráció alapján a kapmatinib várhatólag nem idézi elő az OATP1B1, OATP1B3 és OCT1 uptake transzporterek klinikailag jelentős gátlását. A kapmatinib nem gátolja az OAT1 és OAT3 renalis transzportereket. A kapmatinib nem MRP2-inhibitor *in vitro*.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

KIR toxicitásra utaló jeleket (például remegést és/vagy görcsrohamokat), valamint kórszövettani elváltozásként a közepagygi fehérállomány vacuolisációját figyelték meg a thalamus/nucleus caudatus/putamen területén a naponta kétszer 400 mg-os dózis mellett kialakuló AUC alapján létrejövő humán klinikai expozíció $\geq 2,9$ -szeresét eredményező dózisok esetén. Nem észleltek KIR toxicitásra vagy agyi rendellenességekre utaló jeleket jávai makákómajmokkal végzett kísérletek során. A patkányoknál megfigyelt központi idegrendszeri jelenségek humán relevanciája nem ismert.

Patkányoknál a kapmatinib átjutott a vér-agy gáton, ami egy hozzávetőlegesen 9%-os agy-vér expozíciós (AUC_{inf}) arányt eredményezett.

Az egyes sejtek necrosisával társult visszafordítható, minimális vagy enyhe mértékű subcapsularis neutrofil infiltrációt figyeltek meg olyan hím majmok májában, amelyeket 13 hétig kezeltek a naponta kétszer 400 mg-os dózis mellett kialakuló AUC alapján létrejövő humán klinikai expozíció $\geq 4,7$ -szeresét eredményező adagolási szinteken.

Genotoxicitás

Egy standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozat alapján a kapmatinib nem genotoxikus.

Reproduktív toxicitás

Patkányokkal és nyulakkal végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatokban a kapmatinib teratogénnek és foetotoxicusnak bizonyult olyan adagolási szinteken, amelyek nem váltottak ki anyai toxicitást. Patkányoknál csökkent magzati tömeget, valamint a végtagfejlődési zavarral érintett almok és magzatok gyakoriságának megnövekedését figyelték meg a várható klinikai expozíciót (az AUC alapján) $\geq 0,89$ -szeresen meghaladó anyai expozíció mellett. Nyulaknál végtag-, tüdő- és nyelvfelfejlődési zavarokat figyeltek meg a várható klinikai expozíciót $\geq 0,025$ -szörösen meghaladó anyai expozíció mellett.

Fényérzékenység

A kapmatinibbel végzett *in vitro* és *in vivo* fotoszenzibilizációs vizsgálatok alapján felmerült, hogy a kapmatinibnek fényérzékenyítő hatása lehet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
mannit
kroszpovidon
povidon
magnézium-sztearát
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat

Tabrecta 150 mg filmtabletta

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

Tabrecta 200 mg filmtabletta

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVDC (polivinil-klorid/polietilén/polivinilidén-klorid) buboréksomagolás, hátoldalán alumínium fedőlapfóliával.

60 vagy 120 filmtablettát tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1650/001-004

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2022. június 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Románia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tabrecta 150 mg filmtabletta
kapmatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg kapmatinibbel egyenértékű kapmatinib-dihidroklorid-monohidrátot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

60 filmtabletta
120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1650/001
EU/1/22/1650/002

60 tabletta
120 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tabrecta 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁSOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tabrecta 150 mg tabletta
kapmatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tabrecta 200 mg filmtabletta
kapmatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg kapmatinibbel egyenértékű kapmatinib-dihidroklorid-monohidrátot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

60 filmtabletta
120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1650/003
EU/1/22/1650/004

60 tabletta
120 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tabrecta 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁSOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tabrecta 200 mg tabletta
kapmatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tabrecta 150 mg filmtabletta Tabrecta 200 mg filmtabletta kapmatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tabrecta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tabrecta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tabrecta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tabrecta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tabrecta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Tabrecta?

A Tabrecta hatóanyaga a kapmatinib, amely a proteinkináz-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Tabrecta?

A Tabrecta olyan gyógyszer, amelyet a tüdőrák egy típusában, a nem kissejtes tüdőrákban (angol rövidítéssel: NSCLC) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmaznak. Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, ha a tüdőrák előrehaladott vagy ha áttért a test más részeire is (áttétes), továbbá ha a tüdőrákot a MET nevű enzimet előállító gén hibája okozza.

A daganata vagy a vére vizsgálatával fogják meghatározni, hogy megtalálhatók-e Önnél olyan bizonyos mutációk, eltérések, amelyek ezt a gént érintik. Ha a vizsgálat eredménye pozitív, a rákbetegsége valószínűleg reagálni fog a Tabrecta-kezelésre.

Hogyan hat a Tabrecta?

A Tabrecta elősegíti a tüdőrák növekedésének és terjedésének lassítását vagy leállítását abban az esetben, ha a tüdőrákot a MET-et előállító gén mutációja okozza.

Amennyiben kérdései merülnek fel arra vonatkozóan, hogy a Tabrecta hogyan fejti ki hatását vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

2. Tudnivalók a Tabrecta szedése előtt

Ne szedje a Tabrecta-t

- ha allergiás a kapmatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tabrecta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha a tüdőrákon kívül más tüdő- vagy légzésproblémája is van vagy volt.
- ha májproblémái vannak vagy voltak.
- ha a hasnyálmirigyével kapcsolatos problémái vannak vagy voltak.

A Tabrecta alkalmazásának idején korlátozott mértékben érheti Önt közvetlen napfény vagy mesterséges ultraibolya (UV) sugárzás. A Tabrecta szedésének ideje alatt, valamint még legalább 7 napig a Tabrecta abbahagyását követően használjon napvédő készítményt, viseljen napszemüveget és a bőrfelületet védő ruhát, és ne napozzon.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a Tabrecta-kezelés alatt allergiás reakciót észlel:

- Az allergiás reakció tünetei lehetnek: bőrkiütés, csalánkiütés, láz, légzési nehézség vagy alacsony vérnyomás.

A Tabrecta-kezelés figyelemmel kísérése

A Tabrecta-kezelés megindítása előtt kezelőorvosa vérvizsgálatokkal ellenőrzi az Ön májának és hasnyálmirigyének működését. Kezelőorvosa a Tabrecta-kezelés során továbbra is ellenőrizni fogja az Ön májának és hasnyálmirigyének működését.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek, ugyanis még nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Tabrecta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy szóljon a következő gyógyszerek bármelyikéről:

- görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek, például karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin;
- közösleges orbáncfü (más néven *Hypericum perforatum*), depresszió és egyéb állapotok kezelésére használt növényi gyógyszer;
- tuberkulózis (gümőkór) kezelésére használt gyógyszerek, például rifampicin;
- baktérium okozta fertőzések kezelésére használt antibiotikumok, például telitromicin, klaritromicin;
- gombafertőzések kezelésére használt gyógyszerek, például ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol;
- HIV/AIDS kezelésére használt gyógyszerek, például ritonavir (önmagában vagy lopinavirrel kombinációban), szakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz;
- májgyulladás kezelésére használt gyógyszerek, például telaprevir;
- depresszió kezelésére használt gyógyszerek, például nefazodon;
- magas vérnyomás vagy szívproblémák kezelésére használt gyógyszerek, például verapamil;
- légzésproblémák kezelésére használt gyógyszerek, például teofilin;
- izomgörcsök kezelésére használt gyógyszerek, például tizanidin;
- szívproblémák kezelésére használt gyógyszerek, például digoxin;
- vérrögök elleni kezelésre használt gyógyszerek, például a dabigatrán-etexilát;
- köszvény kezelésére használt gyógyszerek, például kolhicin;
- cukorbetegség kezelésére használt gyógyszerek, például szitagliptin, szaxagliptin;
- magas koleszterinszint kezelésére használt gyógyszerek, például rozuvasztatin, pravasztatin;

- a bizonyos típusú daganatos betegségek vagy autoimmun betegségek kezelésére használt gyógyszerek, például metotrexát, mitoxantron;
- szulfaszalazin, egy bélgyulladás és reumás ízületi gyulladás kezelésére használt gyógyszer.

Ha nem biztos benne, hogy alkalmazza-e a fenti gyógyszerek valamelyikét, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Arról is tájékoztassa kezelőorvosát, ha újabb gyógyszert írnak fel Önnek, ha már szed Tabrecta-t.

Terhesség és szoptatás

A Tabrecta károsíthatja a magzatot. Amennyiben Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa terhességi tesztet végez a Tabrecta-kezelés megindítása előtt, hogy meggyőződjön arról, hogy Ön nem terhes-e. A teherbe esés elkerüléséhez hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Tabrecta szedésének ideje alatt, valamint még legalább 7 napig a Tabrecta abbahagyását követően. Kérdezze meg kezelőorvosát a hatékony fogamzásgátló módszerekről.

Ha mégis teherbe esik, vagy úgy gondolja, hogy teherbe esett a Tabrecta szedése során, azonnal értesítse kezelőorvosát! Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Tabrecta terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

Ha Ön férfi, partnere pedig terhes vagy teherbe eshet, Önnek óvszert kell használnia a Tabrecta szedésének ideje alatt és még legalább 7 napig a Tabrecta abbahagyását követően.

Nem ismert, hogy a Tabrecta átjut-e az anyatejbe. Ne szoptasson a Tabrecta szedésének ideje alatt, valamint még legalább 7 napig a Tabrecta abbahagyását követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tabrecta előreláthatólag nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Tabrecta nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tabrecta-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne lépje túl a javasolt adagot, amelyet kezelőorvosa írt fel Önnek!

Mennyi Tabrecta-t kell bevenni?

A javasolt adag naponta kétszer 400 mg (két 200 mg-os tablettát), amit szájon át kell bevenni, akár étkezés közben, akár étkezéstől függetlenül. Ha a Tabrecta-t minden nap kétszer, körülbelül azonos időpontokban veszi be, könnyebben eszébe fog jutni, hogy be kell vennie a gyógyszert. Ha nehézséget okoz Önnek a tabletták lenyelése, a Tabrecta tablettákat étkezés közben vegye be.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, pontosan hány tablettát Tabrecta-t kell bevennie. Kezelőorvosa a kezelés közben megváltoztathatja ezt az adagot, ha bizonyos mellékhatások lépnek fel Önnél. Ne változtassa meg az adagot anélkül, hogy megbeszélne a kezelőorvosával.

A Tabrecta tablettákat egészben nyelje le. Ne törje el, ne rágja el és ne zúzza össze a tablettákat.

Ha a Tabrecta bevétele után hányás lép fel Önnél, addig ne vegyen be újabb Tabrecta tablettákat, amíg el nem érkezik a következő adag ideje.

Mennyi ideig kell szedni a Tabrecta-t?

Mindaddig szedje a Tabrecta-t, amíg kezelőorvosa erre kéri Önt.

Ez hosszú távú kezelés, amely hónapokig vagy akár évekig is tarthat. Kezelőorvosa figyelni fogja az állapotát, hogy ellenőrizze, a kívánt hatást fejti-e ki a kezelés.

Ha kérdése merül fel arról, hogy mennyi ideig kell szednie a Tabrecta-t, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Ha az előírtnál több Tabrecta-t vett be

Ha túl sok Tabrecta-t vett be vagy ha véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal kérjen segítséget orvostól vagy egy kórháztól. Mutassa meg a Tabrecta csomagolását. Lehetséges, hogy orvosi kezelésre lesz szükség.

Ha elfelejtette bevenni a Tabrecta-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ilyen esetben várjon, amíg elérkezik a következő adag ideje.

Ha idő előtt abbahagyja a Tabrecta szedését

Kezelőorvosa átmenetileg vagy véglegesen leállíthatja az Ön Tabrecta-kezelését, ha bizonyos mellékhatások lépnek fel Önnél. Ne hagyja abba a gyógyszere szedését csak akkor, ha kezelőorvosa mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Ha az alább felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, **azonnal szóljon kezelőorvosának**. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a gyógyszer abbahagyását javasolja Önnek vagy megváltoztatja az adagját.

Nagyon gyakori mellékhatás: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- Rendellenes vérvizsgálati eredmények, például a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) és/vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) magas szintje, ami májproblémákra utalhat.
- Rendellenes vérvizsgálati eredmények, például az amiláz és/vagy a lipáz magas szintje, ami hasnyálmirigy-problémákra utalhat.

Gyakori mellékhatás: 10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Rendellenes vérvizsgálati eredmények, például a bilirubin magas szintje, ami májproblémákra utalhat.
- Köhögés, láz, légzési nehézség, légszomj vagy sípoló légzés, ami tüdőgyulladásra (pneumónitisz, intersticiális tüdőbetegség) utalhat.
- A szokásosnál ritkább vizeletürítés vagy a szokásosnál kevesebb vizelet ürítése, ami veseproblémákra (veseelégtelenség, akut vesekárosodás) utalhat.

Nem gyakori mellékhatás: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- Súlyos fájdalom a has felső részén, ami a hasnyálmirigy gyulladására (akut pankreatitisz) utalhat.
- Allergiás reakció (túlérzékenység), mely lehet bőrkiütés, csalánkiütés, láz, légzési nehézség vagy alacsony vérnyomás.

További lehetséges mellékhatások

A további mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel. Amennyiben ezek a mellékhatások súlyossá válnak, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori mellékhatás: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- A kéz, a boka vagy a lábfej duzzanata (perifériás ödéma).
- Hányinger és/vagy hányás.
- Fáradtság és/vagy gyengeség (kimerültség, erőtlenység).
- Légszomj (diszpnoe).
- Étvágytalanság.
- Hátfájdalom.
- Köhögés.
- A székletürítés megváltozása (hasmenés vagy székrekedés).
- Fogyás.
- Láz.
- Viszketés bőrkiütés nélkül (viszketés).
- Bőrkiütés.

Gyakori mellékhatás: 10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Mellkasi fájdalom.
- A bőr fájdalma, érzékenysége, kipirulása, melegsége vagy duzzanata, amely baktérium okozta bőrfertőzésre (cellulitisz) utalhat.
- Viszketés bőrkiütéssel (csalánkiütés).

Rendellenes vérvizsgálati eredmények

A Tabrecta-kezelés alatt végzett vérvizsgálatok rendellenes eredményeket adhatnak, ami a vesét, a májat vagy az elektrolitokat érintő problémákra utalhat, beleértve a következőket:

Nagyon gyakori mellékhatás: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- A vér alacsony albuminszintje.
- A kreatinin (egy, a vese által kiválasztott anyag) magas szintje a vérben.
- A vér alacsony foszfátszintje.
- A vér alacsony nátriumszintje.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tabrecta-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buboréksomagolás fóliáján feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ne szedje ezt a gyógyszert, ha megsérült a csomagolása vagy ha manipulációra utaló jeleket észlel rajta.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tabrecta?

- A készítmény hatóanyaga a kapmatinib.
- 150 mg kapmatinibbel egyenértékű kapmatinib-dihidroklorid-monohidrátot tartalmaz 150 mg-os filmtablettánként.
- 200 mg kapmatinibbel egyenértékű kapmatinib-dihidroklorid-monohidrátot tartalmaz 200 mg-os filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz; mannit; kroszpovidon; povidon; magnézium-sztearát; vízmentes kolloid szilícium-dioxid; nátrium-laurilszulfát (lásd: „A Tabrecta nátriumot tartalmaz”, 2. pont).
 - Filmbevonat (150 mg): Hipromellóz; titán-dioxid (E171); makrogol; talkum; sárga vas-oxid (E172); vörös vas-oxid (E172); fekete vas-oxid (E172).
 - Filmbevonat (200 mg): Hipromellóz; titán-dioxid (E171); makrogol; talkum; sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Tabrecta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tabrecta 150 mg filmtabletta (tabletta) halvány narancssárgás-barna, ovális tabletta. Egyik oldalán „DU”, másik oldalán „NVR” jelölés látható. Hozzávetőleges mérete: 18,3 mm (hosszúság) × 7,3 mm (szélesség).

A Tabrecta 200 mg filmtabletta (tabletta) sárga, ovális tabletta. Egyik oldalán „LO”, másik oldalán „NVR” jelölés látható. Hozzávetőleges mérete: 20,3 mm (hosszúság) × 8,1 mm (szélesség).

A Tabrecta filmtabletta buboréksomagolásban, 60 vagy 120 filmtablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
România

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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 52 111

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

Italia

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.