

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tabrecta 150 mg plėvele dengtos tabletės

Tabrecta 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tabrecta 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kapmatinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 150 mg kapmatinibo (*capmatinibum*).

Tabrecta 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kapmatinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg kapmatinibo (*capmatinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Tabrecta 150 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rudai oranžinės spalvos, ovali, išlenkta plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais, be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „DU“, o kitoje pusėje – „NVR“. Apytikslis dydis: 18,3 mm (ilgio) x 7,3 mm (pločio).

Tabrecta 200 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos, ovali, išlenkta plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais, be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „LO“, o kitoje pusėje – „NVR“. Apytikslis dydis: 20,3 mm (ilgio) x 8,1 mm (pločio).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tabrecta monoterapija skirta vartoti suaugusiems pacientams, kurie serga progresavusiu nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems nustatyta mutacijų, lemiančių mezenchimos-epitelio ląstelių perėjimo faktoriaus geno 14 egzono (angl. *mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14*, METex14) praleidimą, ir kuriems reikalingas sisteminio poveikio gydymas po ankstesnio imunoterapijos ir (arba) chemoterapijos su platinos vaistiniais preparatais skyrimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tabrecta turi pradėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Gydymui Tabrecta pacientai turi būti atrenkami, remiantis METex14 praleidimą lemiančių mutacijų buvimu, validuotu tyrimo metodu nustatomu naviko audinio ar plazmos mėginiuose. Jeigu genetinių mutacijų nenustatoma plazmos mėginyje, reikia ištirti naviko audinio mėginį (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Rekomenduojama Tabrecta dozė yra po 400 mg du kartus per parą, vartojant per burną valgio metu ar nevalgius.

Gydymą reikia tęsti, įvertinus individualias saugumo ir toleravimo savybes, kol gydant pacientą stebima klinikinė nauda.

Praleidus Tabrecta dozės vartojimą arba po jos vartojimo pasireiškus vėmimui, pacientui negalima vartoti papildomos dozės. Tokiu atveju pacientas turi vartoti kitą dozę įprastu metu.

Dozės keitimas

Rekomenduojama dozės mažinimo schema, siekiant suvaldyti pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, atsižvelgiant į individualias saugumo ir toleravimo savybes, nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Tabrecta dozės mažinimo schema

Dozės lygmuo	Dozė ir vartojimo schema	Tablečių skaičius ir stiprumas
Pradinė dozė	Po 400 mg du kartus per parą	Po dvi 200 mg tabletės / du kartus per parą
Pirmasis dozės mažinimas	Po 300 mg du kartus per parą	Po dvi 150 mg tabletės / du kartus per parą
Antrasis dozės mažinimas	Po 200 mg du kartus per parą	Po vieną 200 mg tabletę / du kartus per parą

Mažesnės kaip po 200 mg du kartus per parą Tabrecta dozės klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtos.

Tabrecta dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Tabrecta dozės keitimas valdant nepageidaujamą reakciją

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Dozės keitimas
Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas	Bet kurio laipsnio, susiję su gydymu	Visam laikui nutraukti Tabrecta vartojimą.
Izoliuotas ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas nuo pradinių reikšmių, kai kartu nėra bendrojo bilirubino kiekio padidėjimo	3-iojo laipsnio (nuo $> 5,0$ iki $\leq 20,0 \times \text{VNR}$)	Laikinais nutraukti Tabrecta vartojimą, kol ALT / AST aktyvumas atsistatys iki pradinių reikšmių. Jeigu aktyvumas atsistatė iki pradinių reikšmių per 7 dienas, tuomet atnaujinti tokios pat Tabrecta dozės vartojimą, kitu atveju skirti mažesnę Tabrecta dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.
	4-ojo laipsnio ($> 20,0 \times \text{VNR}$)	Visam laikui nutraukti Tabrecta vartojimą.
Kartu nustatomas ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas ir bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas, kai nėra cholestazės ar hemolizės	Jeigu pacientui ALT ir (arba) AST aktyvumas tampa $> 3 \times \text{VNR}$ bei kartu bendrojo bilirubino kiekis tampa $> 2 \times \text{VNR}$, nepriklausomai nuo pradinių reikšmių	Visam laikui nutraukti Tabrecta vartojimą.
Izoliuotas bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas nuo pradinių reikšmių, kai kartu nėra ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimo	2-ojo laipsnio (nuo $> 1,5$ iki $\leq 3,0 \times \text{VNR}$)	Laikinais nutraukti Tabrecta vartojimą, kol bilirubino kiekis atsistatys iki pradinių reikšmių. Jeigu atsistatė iki pradinių reikšmių per 7 dienas, tuomet atnaujinti tokios pat Tabrecta dozės vartojimą, kitu atveju skirti mažesnę Tabrecta dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.
	3-iojo laipsnio (nuo $> 3,0$ iki $\leq 10,0 \times \text{VNR}$)	Laikinais nutraukti Tabrecta vartojimą, kol bilirubino kiekis atsistatys iki pradinių reikšmių. Jeigu atsistatė iki pradinių reikšmių per 7 dienas, tuomet skirti mažesnę Tabrecta dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje, kitu atveju visam laikui nutraukti Tabrecta vartojimą.
	4-ojo laipsnio ($> 10,0 \times \text{VNR}$)	Visam laikui nutraukti Tabrecta vartojimą.

Padidėjusi kreatinino koncentracija serume	2-ojo laipsnio (nuo $> 1,5$ iki $\leq 3,0 \times \text{VNR}$)	Laikinais nutraukti Tabrecta vartojimą, kol kreatinino koncentracija serume atsistatys iki pradinių reikšmių. Jeigu atsistatė iki pradinių reikšmių, tuomet atnaujinti tokios pat Tabrecta dozės vartojimą.
	3-iojo laipsnio (nuo $> 3,0$ iki $\leq 6,0 \times \text{VNR}$)	Laikinais nutraukti Tabrecta vartojimą, kol kreatinino koncentracija serume atsistatys iki pradinių reikšmių. Jeigu atsistatė iki pradinių reikšmių, tuomet skirti mažesnę Tabrecta dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.
	4-ojo laipsnio ($> 6,0 \times \text{VNR}$)	Visam laikui nutraukti Tabrecta vartojimą.
Vėmimas	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti Tabrecta vartojimą, kol reiškinys susilpnės iki ≤ 1 -ojo laipsnio. Jeigu reiškinys susilpnėjo iki ≤ 1 -ojo laipsnio, tuomet atnaujinti tokios pat Tabrecta dozės vartojimą.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti Tabrecta vartojimą, kol reiškinys susilpnės iki ≤ 2 -ojo laipsnio. Jeigu reiškinys susilpnėjo iki ≤ 2 -ojo laipsnio, tuomet skirti mažesnę Tabrecta dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.
	4-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti Tabrecta vartojimą, kol reiškinys susilpnės iki ≤ 2 -ojo laipsnio. Jeigu reiškinys susilpnėjo iki ≤ 2 -ojo laipsnio, tuomet skirti mažesnę Tabrecta dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Kitos nepageidaujamos reakcijos	2-ojo laipsnio	Toliau skirti tokią pat dozę. Jeigu pacientas netoleruoja tolesnio gydymo, apsvarstyti laikino Tabceta vartojimo nutraukimo galimybę, kol reiškinys išnyks, tuomet skirti mažesnę Tabceta dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.
	3-iojo laipsnio	Laikina nutraukti Tabceta vartojimą, kol reiškinys išnyks, tuomet skirti mažesnę Tabceta dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti Tabceta vartojimą.
Santrumpos: ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; VNR – viršutinė normos riba. Laipsniai nurodyti pagal CTCAE 4.03 versijos klasifikaciją (CTCAE – Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai [angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>]). Pradinė reikšmė – nustatyta gydymo pradžioje.		

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

65 metų ar vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai, kadangi Tabceta poveikis šioms pacientams neištirtas. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tabceta saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tabceta reikia vartoti per burną du kartus per parą valgio metu ar nevalgius. Pacientams, kuriems sunku ryti, Tabceta rekomenduojama vartoti su maistu. Tabletes reikia nuryti nepažeistas, kad būtų užtikrinta, jog pavartota visa jų dozė.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

METex14 praleidimą lemiančių mutacijų nustatymas

Nustatant METex14 praleidimą lemiančių mutacijų buvimą naviko audinio ar plazmos mėginiuose, svarbu pasirinkti gerai validuotus ir patikimus tyrimo metodus, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų arba klaidingai teigiamų rezultatų. Informacija apie klinikinių tyrimų metu naudotų tyrimų metodų ypatybes pateikiama 5.1 skyriuje.

Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas

Tabrecta vartojusiems pacientams pasireiškė IPL / pneumonito atvejų, kurie gali lemti mirtį (žr. 4.8 skyrių). Visus pacientus, kuriems atsiranda naujų ar pasunkėjusių plaučių sutrikimų simptomų, galinčių rodyti IPL / pneumonito pasireiškimą (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas), reikia nedelsiant ištirti. Pacientams, kuriems įtariamas IPL / pneumonito pasireiškimas, Tabrecta vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, o nenustačius jokių kitų galimų IPL / pneumonito priežasčių šio vaistinio preparato daugiau negalima skirti (žr. 4.2 skyrių).

Poveikis kepenims

Tabrecta vartojusiems pacientams pasireiškė transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kepenų funkcijos įvertinimo tyrimus (įskaitant ALT ir AST aktyvumo bei bendrojo bilirubino kiekio tyrimus) reikia atlikti prieš pradedant skirti gydymą, kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, vėliau kartą per mėnesį ar kai kliniškai reikalinga; tyrimus reikia dažniau kartoti tiems pacientams, kuriems nustatomas transaminazių aktyvumo ar bilirubino kiekio padidėjimas. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia laikinai nutraukti Tabrecta vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Kasos fermentų aktyvumo padidėjimas

Tabrecta vartojusiems pacientams pasireiškė amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Amilazės ir lipazės aktyvumo tyrimus reikia atlikti prieš pradedant skirti gydymą ir reguliariai vėliau gydymo Tabrecta metu. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia laikinai nutraukti Tabrecta vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Atsižvelgiant į su gyvūnais atliktų tyrimų duomenis ir veikimo mechanizmą, nėštumo metu vartojamas Tabrecta gali pakenkti vaisiui, kadangi buvo nustatytas fetotoksinis ir teratogeninis jo poveikis (žr. 4.6 skyrių). Nėščioms moterims ir vaisingoms moterims reikia nurodyti galimą vaisiui keliamą riziką, jeigu Tabrecta vartojamas nėštumo metu arba jeigu pacientė pastotą Tabrecta vartojimo metu. Lytinių santykių turinčioms vaisingoms moterims reikia naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Tabrecta laikotarpiu ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios jo dozės vartojimo. Prieš pradedant skirti gydymą Tabrecta vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo nustatymo tyrimus.

Pacientai vyrai, turintys lytinių santykių su partnerėmis, kurios yra nėščios, gali būti pastojusios arba kurios gali pastoti, turi naudoti prezervatyvus gydymo Tabrecta laikotarpiu ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios jo dozės vartojimo.

Padidėjusio jautrumo šviesai rizika

Atsižvelgiant į su gyvūnais atliktų tyrimų duomenis, vartojant Tabrecta gali būti padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų pasireiškimo rizika (žr. 5.3 skyrių). Tyrimo GEOMETRY mono-1 metu buvo rekomenduojama, kad pacientai gydymo Tabrecta laikotarpiu vengtų tiesioginės ultravioletinių spindulių ekspozicijos ir imtųsi toliau nurodytų apsaugos priemonių: naudotų apsauginį kremą nuo saulės ant atvirų kūno vietų, dėvėtų apsaugančius drabužius ir nešiotų akinius nuo saulės. Šias priemones reikia naudoti ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios dozės vartojimo.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Yra galimybė, kad gali pasireikšti Tabrecta sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir dėl to pakisti Tabrecta poveikis arba jam veikiant pakisti kitų vaistinių preparatų poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kapmatinibas metabolizuojamas dalyvaujant CYP3A4 fermentui ir aldehidoksidazei. Vaistinių preparatų sąveikos rizika dėl poveikio aldehidoksidazei neiširta, kadangi nėra patvirtintų kliniškai reikšmingų šio fermento inhibitorių.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Tabrecta

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus vienkartinę 200 mg kapmatinibo dozę kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais itraconazolu (vartojamu po 200 mg kartą per parą 10 dienų), kapmatinibo AUC_{inf} padidėjo 42 %, o kapmatinibo C_{max} nepakito, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais, kai buvo skiriama vien kapmatinibo. Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo nepageidaujamų reakcijų pasireišimo, kai Tabrecta skiriama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, įskaitant toliau išvardytus (bet neapsiribojant tik šiais): klaritromicinu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, lopinaviru / ritonaviru, nefazodonu, nelfinaviru, pozakonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, telitromicinu, verapamilu ir vorikonazolu.

Stiprūs CYP3A induktoriai

Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus vienkartinę 400 mg kapmatinibo dozę kartu su stipriais CYP3A induktoriais rifampicinu (vartojamu po 600 mg kartą per parą 9 dienas), kapmatinibo AUC_{inf} sumažėjo 67 %, o C_{max} sumažėjo 56 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais, kai buvo skiriama vien kapmatinibo. Sumažėjus kapmatinibo ekspozicijai, gali susilpnėti priešnavikinis Tabrecta poveikis. Reikia vengti Tabrecta skirti kartu su stipriais CYP3A induktoriais, įskaitant toliau išvardytus (bet neapsiribojant tik šiais): karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifampicinu ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais. Reikia apsvarstyti alternatyvaus vaistinio preparato, neskatinančio ar galinčio tik minimaliai skatinti CYP3A aktyvumą, skyrimo galimybę.

Vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai

Fiziologinėmis reakcijomis pagrįstų farmakokinetikos savybių modeliavimas rodo, kad 400 mg kapmatinibo dozę skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais efavirenu (vartojamu po 600 mg per parą 20 dienų), pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis kapmatinibo AUC_{0-12h} galėtų sumažėti 44 %, o C_{max} galėtų sumažėti 34 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais, kai buvo skiriama vien kapmatinibo. Sumažėjus kapmatinibo ekspozicijai, gali susilpnėti priešnavikinis Tabrecta poveikis. Tabrecta skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais reikia laikytis atsargumo priemonių.

Skrandžio pH didinantys vaistiniai preparatai

Nustatytas nuo pH priklausomas kapmatinibo tirpumas, o didėjant pH *in vitro* vaistinis preparatas tampa prastai tirpus. Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus vienkartinę 600 mg kapmatinibo dozę kartu su protonų siurblio inhibitoriumi rabeprazolu (vartojamu po 20 mg kartą per parą 4 dienas), kapmatinibo AUC_{inf} sumažėjo 25 %, o C_{max} sumažėjo 38 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais, kai buvo skiriama vien kapmatinibo. Nesitikima kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos pasireišimo tarp kapmatinibo ir skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų, kadangi rabeprazolo vartojimas kartu nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio kapmatinibo ekspozicijai.

Tabrecta poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP fermentų substratai

Kapmatinibo skiriant kartu su jautriu CYP1A2 substratu kofeinu, buvo pastebėtas vidutinio stiprumo CYP1A2 aktyvumo slopinimas. Kapmatinibo (po 400 mg du kartus per parą) skiriant kartu su kofeinu, pastarojo AUC_{inf} padidėjo 134 %. Jeigu kapmatinibo skiriama kartu su siauro terapinio indekso CYP1A2 substratais, tokiais kaip teofilinas ir tizanidinas, gali reikėti mažinti šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę.

Nesitikima kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos pasireiškimo tarp kapmatinibo ir CYP3A substratų, kadangi kapmatinibo vartojimas kartu nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio midazolamo (CYP3A substrato) ekspozicijai.

P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. breast cancer resistance protein, BCRP) substratai

Vėžiu sergantiems pacientams skiriant digoksino (P-gp substrato) kartu su kartotinėmis kapmatinibo dozėmis (po 400 mg du kartus per parą), digoksino AUC_{inf} padidėjo 47 %, o C_{max} padidėjo 74 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais, kai buvo skiriama vien digoksino. Vėžiu sergantiems pacientams skiriant rozuvastatino (BCRP substrato) kartu su kartotinėmis kapmatinibo dozėmis (po 400 mg du kartus per parą), rozuvastatino AUC_{inf} padidėjo 108 %, o C_{max} padidėjo 204 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais, kai buvo skiriama vien rozuvastatino. Tabrecta skiriant kartu su P-gp arba BCRP substratais, gali padidėti šių substratų sukeliamų nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas. Tabrecta skiriant kartu su P-gp substratais (digoksinu, dabigatranu eteksilatu, kolchicinu, sitagliptinu, saksagliptinu ir pozakonazolu) arba BCRP substratais (metotreksatu, rozuvastatinu, pravastatinu, mitoksantronu ir sulfasalazinu), reikia laikytis atsargumo priemonių. Jeigu kapmatinibo skiriama su siauro terapinio indekso P-gp arba BCRP substratais, gali reikėti mažinti šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Lytinių santykių turinčioms vaisingoms moterims reikia naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (tokius metodus, kuriuos naudojant pastojimo dažnis yra mažesnis kaip 1 %) gydymo Tabrecta laikotarpiu ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios jo dozės vartojimo.

Pacientai vyrai, turintys lytinių santykių su partnerėmis, kurios yra nėščios, gali būti pastojusios arba kurios gali pastoti, turi naudoti prezervatyvus gydymo Tabrecta laikotarpiu ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios jo dozės vartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie kapmatinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į su gyvūnais atliktų tyrimų duomenis ir veikimo mechanizmą, įtariama, kad kapmatinibas, vartojamas nėštumo metu, sukelia formavimosi ydų. Tabrecta nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti kapmatinibu.

Prieš pradėdant skirti gydymą Tabrecta vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo nustatymo tyrimus.

Žindymas

Nežinoma, ar po Tabrecta vartojimo kapmatinibas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar kapmatinibas ar jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Dėl galimo sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo žindomiems kūdikiams, gydymo Tabrecta metu ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios jo dozės vartojimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie kapmatinibo poveikį žmonių vaisingumui neturima. Kapmatinibo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tabrecta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos yra periferinė edema (67,5 %), pykinimas (44,4 %), nuovargis (34,4 %), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (33,8 %), vėmimas (25,0 %), dusulys (22,5 %), sumažėjęs apetitas (21,3 %) ir nugaros skausmas (20,6 %). Dažniausiai pasireiškusios 3-iojo ar 4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos yra periferinė edema (14,4 %), padidėjęs lipazės aktyvumas kraujyje (9,4 %), padidėjęs ALT aktyvumas (8,1 %), nuovargis (8,1 %), dusulys (6,9 %) ir padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje (5,6 %).

Sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo nustatyta 35 iš 160 pacientų (21,9 %), kuriems buvo skiriamas Tabrecta. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios > 2 % pacientų, buvo dusulys (5,6 %), IPL / pneumonitas (5,0 %), celiulitas (3,1 %) ir periferinė edema (2,5 %).

Laikinais vaistinio preparato vartojimas buvo nutrauktas 81 iš 160 pacientų (50,6 %). Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėikė laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo periferinė edema (15,0 %), padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (11,3 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (8,1 %), pykinimas (8,1 %), padidėjęs ALT aktyvumas (6,3 %), nuovargis (5,6 %), padidėjęs amilazės aktyvumas (5,0 %), vėmimas (5,0 %), dusulys (3,8 %), padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (3,1 %) ir padidėjęs AST aktyvumas (3,1 %).

Vaistinio preparato dozė buvo sumažinta 49 iš 160 pacientų (30,6 %). Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėikė sumažinti vaistinio preparato dozę, buvo periferinė edema (16,3 %), padidėjęs ALT aktyvumas (5,0 %), padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (3,8 %), nuovargis (3,1 %) ir pykinimas (2,5 %).

Visam laikui vaistinio preparato vartojimas buvo nutrauktas 19 iš 160 pacientų (11,9 %). Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėikė visam laikui nutraukti Tabrecta vartojimą, buvo IPL / pneumonitas (3,8 %), periferinė edema (2,5 %), padidėjęs ALT aktyvumas (1,3 %), padidėjęs AST aktyvumas (1,3 %), padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (1,3 %), padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (1,3 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (1,3 %), padidėjęs amilazės aktyvumas (0,6 %), nuovargis (0,6 %) ir dilgėlinė (0,6 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Tabrecta saugumo savybės vietškai progresavusiu arba metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams buvo ištirtos atlikus pagrindžiamąjį, tarptautinį, prospektyvinių, kelių kohortų, neatsitiktinių imčių, atvirąjį, II fazės tyrimą (GEOMETRY mono-1). Vaistinio preparato saugumas buvo vertinamas visose kohortose (N = 373), nepriklausomai nuo anksčiau skirto gydymo ar MET reguliavimo sutrikimo pobūdžio (buvusių mutacijų ir [arba] geno kopijų skaičiaus padidėjimo). Nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas dėl bet kokių priežasčių pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių dažniais, nustatytais 160 pacientų, kuriems buvo METex14 praleidimą lemiančių mutacijų ir kuriems buvo skiriama rekomenduojama kapmatinibo dozė, tuo tarpu nurodyti laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių dažniai pagrįsti rodmenimis, kurie pablogėjo bent 1 laipsniu nuo pradinių reikšmių (laipsniai nurodyti pagal CTCAE 4.03 versijos klasifikaciją). Saugumo savybių pobūdis, nustatytas visiems GEOMETRY mono-1 tyrime dalyvavusiems pacientams (N = 373) ir pacientams su METex14 praleidimą lemiančių mutacijų (N = 160), buvo panašus. Kapmatinibo ekspozicijos trukmės mediana kohortose su nustatyta MET mutacija buvo 34,9 savaitės (svyravimo ribos: nuo 0,4 iki 195,7 savaitės). Tarp tų pacientų, kuriems buvo skiriamas kapmatinibo, 55,0 % pacientų vaistinio preparato vartojo bent 6 mėnesius, o 36,3 % – bent vienerius metus.

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos (3 lentelė) išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausiai pasireiškusias reakcijas. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams (N = 160), kuriems nustatyta METex14 praleidimą lemiančių mutacijų, tyrimo GEOMETRY mono-1 metu (duomenų analizės data: 2021 m. rugpjūčio 30 d.)

Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių Dažnio kategorija	Visų laipsnių %	3-4-ojo laipsnių %
Infekcijos ir infestacijos			
Celiulitas	Dažnas	4,4	2,5*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	21,3	1,3*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Dusulys	Labai dažnas	22,5	6,9*
Kosulys	Labai dažnas	17,5	0,6*
IPL / pneumonitas ¹	Dažnas	7,5	4,4*
Virškinimo trakto sutrikimai			
Vėmimas	Labai dažnas	25,0	0,6*
Pykinimas	Labai dažnas	44,4	0,6*
Viduriavimas	Labai dažnas	15,6	-
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	13,1	1,3*
Imuninės sistemos sutrikimai			
Padidėjęs jautrumas [†]	Nedažnas	0,3	0,3
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Niežėjimas	Labai dažnas	10,6	0,6*
Išbėrimas ²	Dažnas	9,4	-
Dilgėlinė	Dažnas	2,5	0,6*

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Periferinė edema ³	Labai dažnas	67,5	14,4*
Karščiavimas	Labai dažnas	10,6	1,3*
Nuovargis ⁴	Labai dažnas	34,4	8,1*
Nugaros skausmas	Labai dažnas	20,6	1,3*
Sumažėjęs kūno svoris	Labai dažnas	12,5	-
Ne kardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas ⁵	Dažnas	9,4	1,3*
Tyrimai			
Sumažėjusi albumino koncentracija	Labai dažnas	78,3	1,9*
Padidėjusi kreatinino koncentracija	Labai dažnas	74,5	0,6*
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	45,9	11,5
Padidėjęs amilazės aktyvumas	Labai dažnas	37,2	7,1
Padidėjęs lipazės aktyvumas	Labai dažnas	33,3	11,5
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	33,8	5,7
Sumažėjusi fosfatų koncentracija	Labai dažnas	30,1	4,5
Sumažėjusi natrio koncentracija	Labai dažnas	22,3	4,5
Padidėjęs bilirubino kiekis	Dažnas	8,3	0,6*
1 IPL / pneumonitas apima šiuos pirmaeilius terminus (PT): IPL, pneumonitą ir besiorganizuojančiąją pneumoniją. 2 Išbėrimas apima šiuos PT: išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą ir pūslelinį išbėrimą. 3 Periferinė edema apima šiuos PT: periferinę edemą ir periferinį patinimą. 4 Nuovargis apima šiuos PT: nuovargį ir asteniją. 5 Ne kardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas apima šiuos PT: diskomforto pojūtį krūtinėje, krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmą ir ne kardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmą. * GEOMETRY mono-1 tyrimo metu pacientams su METex14 praleidimą lemiančių mutacijų nebuvo nustatyta nė vienos 4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos. † Padidėjęs jautrumas buvo pastebėtas pacientams, sergantiems solidiniu naviku, kuriems buvo skiriama Tabrecta monoterapija (N = 580). Taip pat padidėjusio jautrumo atvejai buvo pastebėti po vaistinio preparato pateikimo į rinką ir išplėstinės prieigos, paskyrus Tabrecta, programų metu. GEOMETRY mono-1 tyrimo metu pacientams su MET geno kopijų skaičiaus padidėjimu buvo nustatyta ūminės inkstų pažeidos (n = 1), inkstų nepakankamumo (n = 4) ir ūminio pankreatito (n = 1) atvejų.			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

IPL / pneumonitas

Bet kurio sunkumo laipsnio IPL / pneumonito atvejų nustatyta 12 iš 160 pacientų (7,5 %). 3-iojo laipsnio IPL / pneumonito atvejų nustatyta 7 pacientams (4,4 %), taip pat buvo vienas su gydymu susijęs mirtį nulėmęs pneumonito atvejis (0,6 %) ir vienas mirtį nulėmęs besiorganizuojančiosios pneumonijos atvejis (0,6 %). IPL / pneumonito atvejų pasireiškė 6 iš 63 pacientų (9,5 %), kuriems anksčiau buvo skirta radioterapija, ir 6 iš 97 pacientų (6,2 %), kuriems anksčiau radioterapija nebuvo skirta. Šeši pacientai (3,8 %) dėl pasireiškusios IPL / pneumonito nutraukė Tabrecta vartojimą. IPL / pneumonito atvejų daugiausia pasireiškė per maždaug pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Laiko iki 3-iojo ar didesnio laipsnio IPL / pneumonito pasireiškimo pradžios mediana buvo 7,0 savaitės (svyravimo ribos: nuo 0,7 iki 88,4 savaitės).

Poveikis kepenims

Bet kurio sunkumo laipsnio padidėjusio ALT / AST aktyvumo atvejų nustatyta 24 iš 160 pacientų (15,0 %). 3-iojo ar 4-ojo laipsnių padidėjusio ALT / AST aktyvumo atvejų pastebėta 13 iš 160 pacientų (8,1 %), kurie vartojo Tabrecta. Du pacientai (1,3 %) dėl padidėjusio ALT / AST aktyvumo nutraukė Tabrecta vartojimą. Padidėjusio ALT / AST aktyvumo atvejų daugiausia pasireiškė per maždaug pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Laiko iki 3-iojo ar didesnio laipsnio padidėjusio ALT / AST aktyvumo pasireiškimo pradžios mediana buvo 6,4 savaitės (svyravimo ribos: nuo 2,1 iki 17,9 savaitės).

Kasos fermentų aktyvumo padidėjimas

Bet kurio sunkumo laipsnio padidėjusio amilazės ar lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 27 iš 160 pacientų (16,9 %). 3-iojo ar 4-ojo laipsnių padidėjusio amilazės ar lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 18 iš 160 pacientų (11,3 %), kurie vartojo Tabrecta. Trys pacientai (1,9 %) dėl padidėjusio amilazės ar lipazės aktyvumo nutraukė Tabrecta vartojimą. Laiko iki 3-iojo ar didesnio laipsnio padidėjusio amilazės ar lipazės aktyvumo pasireiškimo pradžios mediana buvo 10,1 savaitės (svyravimo ribos: nuo 2,3 iki 68,0 savaitės).

Periferinė edema

Bet kurio sunkumo laipsnio periferinės edemos atvejų nustatyta 108 iš 160 pacientų (67,5 %). Ši nepageidaujama reakcija apima šiuos PT: periferinę edemą, kuri buvo pati dažniausia ir nustatyta 65,0 % pacientų, ir periferinį patinimą, kuris pasireiškė 4,4 % pacientų. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių periferinės edemos atvejų nustatyta 23 iš 160 pacientų (14,4 %), kurie vartojo Tabrecta. Keturi pacientai (2,5 %) dėl periferinės edemos nutraukė Tabrecta vartojimą. Laiko iki 3-iojo ar didesnio laipsnio periferinės edemos pasireiškimo pradžios mediana buvo 24,3 savaitės (svyravimo ribos: nuo 1,4 iki 86,9 savaitės).

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

Tyrimo GEOMETRY mono-1 duomenimis, iš 160 pacientų, kuriems buvo nustatyta METex14 praleidimą lemiančių mutacijų ir kuriems buvo skiriama po 400 mg kapmatinibo du kartus per parą, 85 % buvo 65 metų ar vyresni, o 4,4 % pacientų buvo 85 metų ar vyresni. ≥ 3 -iojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis didėjo su amžiumi. Su gydymu susijusių sunkių reiškinių dažniau pasireiškė nuo ≥ 65 iki < 75 metų pacientams (22 %) ir ≥ 85 metų amžiaus pacientams (28,6 %), lyginant su nuo ≥ 75 iki < 85 metų pacientais (8,5 %) ir jaunesniais kaip 65 metų pacientais (8,3 %), nors tokį palyginimą riboja mažas ≥ 85 metų amžiaus pacientų imties dydis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirties apie Tabrecta perdozavimą klinikinių tyrimų metu yra nedaug. Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų pasireiškimo, o įtarus perdozavimą reikia skirti bendrąsias palaikomąsias priemones bei simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX17.

Veikimo mechanizmas

Kapmatinibas yra MET receptoriaus tirozinkinazės inhibitorius. Kapmatinibas slopina MET fosforilinimą (tiek autofosforilinimą, tiek ir ligando hepatocitų augimo faktoriaus [angl. *hepatocyte growth factor, HGF*] sukeltą fosforilinimą), MET nulemtą signalų perdavimo mechanizmo baltymų fosforilinimą, o taip pat nuo MET priklausomų vėžio ląstelių proliferaciją ir išgyvenamumą.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Paskyrus rekomenduojamą Tabrecta dozę, kapmatinibas kliniškai reikšmingai nepailgino QT intervalo.

METex14 praleidimą lemiančių mutacijų nustatymas

GEOMETRY mono-1, MET 14 egzono praleidimą lemiančios mutacijos buvo nustatytos naudojant kokybinį realaus laiko PGR tyrimą, gebantį aptikti MET geno su 14 egzono delecija mRNR, išgautą iš formaline fiksuoto, parafino bloke esančio žmogaus audinio mėginio. Šis tyrimas buvo atliekamas siekiant atrinkti nesmulkiąstelinį plaučių vėžiu (NSLPV) sergančius pacientus, kurių navikuose yra MET mutacija, lemianti viso 14 egzono (141 bazės) deleciją mRNR, ir kurie būtų tinkami gydymui kapmatinibu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kapmatinibo veiksmingumas vietiškai progresavusiu arba metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatyta MET 14 egzono (METex14) praleidimo mutacija, gydyti buvo ištirtas atlikus prospektyvinį, kelių kohortų, ne atsitiktinių imčių, atvirąjį, II fazės tyrimą GEOMETRY mono-1. Pacientai (N = 373) į tiriamąsias kohortas buvo įtraukiami, atsižvelgiant į anksčiau skirtą gydymą ar MET reguliavimo sutrikimo pobūdį (buvusias mutacijas ir [arba] geno kopijų skaičiaus padidėjimą). Pacientai, kuriems nustatyta METex14 praleidimą lemiančių mutacijų (N = 160), buvo įtraukti į pacientų su MET mutacijomis kohortas, nepriklausomai nuo MET geno kopijų skaičiaus padidėjimo. Nustatytas kapmatinibo veiksmingumas pagrįstas 4-osios ir 6-osios kohortų, į kurias buvo įtraukta 100 anksčiau gydytų pacientų, duomenimis.

Į pacientų su MET mutacijomis kohortas įtrauktiems NSLPV pacientams neturėjo būti nustatoma navikų su laukinio tipo Epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR*) (su 19 egzono delecijomis ir 21 egzono L858R pakaitos mutacijomis) bei Anaplastinės limfomos kinazės (ALK) rodmenimis; šiems pacientams privalėjo būti nustatyta METex14 praleidimą lemiančių mutacijų ir bent viena išmatuojama pažaida, apibrėžiama pagal 1.1 versijos Solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*), o taip pat šių pacientų funkcinė būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalę turėjo būti įvertinta 0 arba 1 balu. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta simptominių metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS), kurių neurologinė būklė buvo nestabili arba kuriems per paskutiniąsias 2 savaites reikėjo skirti didėjančias steroidų dozes, siekiant suvaldyti CNS simptomus, pacientai, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga nekontroliuojama širdies liga, o taip pat pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas bet kuriuo MET ar HGF inhibitoriumi.

I pacientų su MET mutacijomis kohortas buvo įtraukta ir gydymas Tabrecta buvo paskirtas iš viso 100 anksčiau gydytų suaugusių pacientų, kurie sirgo vietiškai progresavusiu arba metastazavusiu NSLPV su nustatyta METex14 praleidimą lemianti mutacija. Pacientams anksčiau buvo skirtas 1 ar 2 eilių sisteminio poveikio gydymas nuo progresavusios ligos, išskyrus 3 pacientus (3,0 %), kuriems anksčiau buvo skirtas 3 eilių sisteminio poveikio gydymas kapmatinibu. Kapmatinibo ekspozicijos trukmės mediana buvo 27,9 savaitės.

Pacientams gydymas buvo tęsiamas iki dokumentuoto ligos progresavimo, gydymo netoleravimo arba iki tyrimo sprendimo, kad pacientui daugiau nėra stebima klinikinė nauda.

Anksčiau gydytų pacientų demografiniai duomenys buvo tokie: 56 % buvo moteriškosios lyties, amžiaus mediana buvo 70 metai (svyravimo ribos: nuo 49 iki 90 metų), 29 % tiriamųjų buvo 75 metų ar vyresni, 73 % buvo baltodžiai, 24 % azijiečiai, o 1,0 % juodaodžiai, 59 % niekada nerūkė, 37 % anksčiau buvo rūkantys, 78 % buvo nustatyta adenokarcinoma, 26 % funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 balų, 73 % funkcinė būklė pagal ECOG buvo 1 balas, o 17 % pacientų nustatyta metastazių CNS. Daugumos pacientų (62 %) liga buvo IV stadijos. Devyniasdešimt vienam procentui pacientų anksčiau buvo skirta chemoterapija, 86 % anksčiau buvo skirta chemoterapija su platinos vaistinėmis preparatais, 32 % anksčiau buvo skirta imunoterapija, o 16 % anksčiau buvo skirtos 2 eilės sisteminio poveikio gydymo.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (BAD), nustatytas Koduoto nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto (angl. *Blinded Independent Review Committee, BIRC*) pagal RECIST 1.1 kriterijus. Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo BIRC nustatyta atsako trukmė (AT).

Tyrimo GEOMETRY mono-1 veiksmingumo rezultatai anksčiau gydytiems pacientams, kuriems buvo nustatytas NSLPV su METex14 praleidimą lemiančia mutacija, apibendrinti 4 lentelėje.

4 lentelė. BIRC nustatyti veiksmingumo rezultatai anksčiau gydytiems pacientams, kuriems buvo nustatytas NSLPV su METex14 praleidimą lemiančia mutacija, ir, kurie vartojo Tabrecta tyrimo GEOMETRY mono-1 metu (duomenų analizės data: 2021 m. rugpjūčio 30 d.)

Veiksmingumo rodmuo	Bendra anksčiau gydytų pacientų populiacija (N = 100)	Kohorta 4 (2/3L) N = 69	Kohorta 6 (2L) N = 31
Bendrasis atsako dažnis^a (95 % PI)^b	44,0 % (34,1; 54,3)	40,6 % (28,9; 53,1)	51,6 % (33,1; 69,8)
Pilnas atsakas (PA), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Dalinis atsakas (DA), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Atsako trukmė^a			
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius, n	44	28	16
Mediana, mėn. (95 % PI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NĮ)
Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; NĮ – neįvertinamas. BAD: PA+DA. ^a Nustatytas pagal RECIST v1.1 kriterijus. ^b <i>Clopper</i> ir <i>Pearson</i> tikslusis binominis 95 % PI. ^c Apskaičiuota pagal <i>Kaplan-Meier</i> formulę.			

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Tabrecta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant piktybinius plaučių navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatytas dozei proporcingas kapmatinibo sisteminės ekspozicijos (AUC_{inf} ir C_{max}) didėjimas tirtų dozių intervale (skiriant nuo po 200 mg iki po 400 mg du kartus per parą). Per burną skiriant po 400 mg kapmatinibo dozes du kartus per parą tikėtina, kad pusiausvyrinė apykaita nusistovi po maždaug 3 dienų, o geometrinis kaupimosi santykio vidurkis yra 1,39 (variabilumo koeficientas: 42,9 %). Apskaičiuotas C_{max} ir AUC_{tau} variabilumas skirtingiems asmenims buvo atitinkamai 38 % ir 40 %.

Absorbcija

Žmonių organizmuose per burną skiriamas kapmatinibas absorbuojamas greitai. Vėžiu sergantiems pacientams per burną paskyrus 400 mg kapmatinibo tablečių dozę nevalgius, didžiausia kapmatinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) susidarė po maždaug 1-2 valandų (T_{max}). Vaistinio preparato skiriant valgio metu, T_{max} yra maždaug 4-6 valandos. Apskaičiuota, kad per burną vartojamų kapmatinibo tablečių absorbcijos rodmuo yra didesnis kaip 70 %.

Maisto įtaka

Maistas kliniškai reikšmingai nekeičia biologinio kapmatinibo prieinamumo. Tabrecta galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

Sveikiems tiriamiesiems asmenims kapmatinibo skiriant valgio metu, po vienkartinės 600 mg dozės pavartojimo per burną kartu su daug riebalų turinčiu maistu kapmatinibo AUC_{inf} padidėjo 46 %, o C_{max} nepakito, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais, kai kapmatinibo buvo skiriama nevalgius. Sveikiems savanoriams mažai riebalų turintis maistas neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos kapmatinibo ekspozicijai.

Vėžiu sergantiems pacientams skiriant po 400 mg kapmatinibo du kartus per parą, ekspozicija (AUC_{0-12h}) buvo panaši tiek kapmatinibo skiriant valgio metu, tiek ir nevalgius.

Pasiskirstymas

96 % kapmatinibo jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų, nepriklausomai nuo jo koncentracijos. Vėžiu sergantiems pacientams nustatytas vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai (V_{ss}/F) yra 164 litrai.

Koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo 1,5 (kai koncentracija svyravo nuo 10 ng/ml iki 1000 ng/ml), tačiau esant didesnėms koncentracijoms šis santykis sumažėjo iki 0,9 (kai koncentracija buvo 10 000 ng/ml), o tai rodo pasiskirstymo eritrocituose įsotinimą.

Kapmatinibas prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą (žr. 5.3 skyrių).

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* atlikti tyrimai rodo, kad kapmatinibas pašalinamas daugiausia vykstant citochromo P450 (CYP) 3A4 fermento (40-50 %) ir aldehydoksidasės (40 %) nulemtam metabolizmui. Kapmatinibo biotransformaciją iš esmės lemia I fazės metabolinės reakcijos, įskaitant C-hidroksilinimą, laktamų susidarymą, N-oksidaciją, N-dealkilinimą, karboksilo rūgšties susidarymą ir šių procesų derinius. II fazės reakcijos apima oksiduotų metabolitų gliukuronidavimą. Plazmoje gausiausiai aptinkama radioaktyviuoju izotopu žymėta medžiaga yra nepakitęs kapmatinibas (sudaro 42,9 % radioaktyvumo pagal AUC_{0-12h}). Svarbiausias cirkuliuojantis metabolitas M16 (CMN288) yra farmakologiškai neaktyvus ir sudaro 21,5 % plazmos radioaktyvumo pagal AUC_{0-12h}.

Eliminacija

Efektyvusis kapmatinibo pusinės eliminacijos laikas (apskaičiuotas pagal geometrinį kaupimosi santykio vidurkį) yra 6,54 valandos. Geometrinis geriamojo kapmatinibo klirensa tariamasis vidurkis nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai (CL_{ss}/F) yra 19,8 litro per valandą.

Kapmatinibas daugiausia eliminuojamas vykstant jo metabolizmui ir vėlesniam pašalinimui su išmatomis. Sveikiems savanoriams per burną paskyrus vieną [14C]-kapmatinibo kapsulę, 78 % bendrojo radioaktyvumo buvo aptinkama išmatose, o 22 % – šlapime. Nepakitusio kapmatinibo ekskrecija su šlapimu yra nereikšminga.

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

Saugumo ar veiksmingumo skirtumų 65 metų ir 75 metų ar vyresniems pacientams bei jaunesniems pacientams iš esmės nebuvo nustatyta.

Amžiaus, lyties, rasės ir kūno svorio įtaka

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius, lytis, rasė ar kūno svoris neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminei kapmatinibo ekspozicijai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Į populiacijos farmakokinetikos analizę buvo įtraukta 207 pacientų su normalia inkstų funkcija (kreatinino klirensas [KL_{kr}] ≥ 90 ml/min.), 200 pacientų su nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (KL_{kr} 60-89 ml/min.) ir 94 pacientai su vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (KL_{kr} 30-59 ml/min.). Remiantis šios analizės duomenimis nustatyta, kad nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos kapmatinibo ekspozicijai. Tabrecta poveikis pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KL_{kr} 15-29 ml/min.), netirtas (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Buvo atliktas tyrimas su vėžiu nesergančiais tiriamaisiais asmenimis, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas (nustatytas pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) ir kuriems buvo paskirta vienkartinė 200 mg kapmatinibo dozė. Geometrinis sisteminės kapmatinibo ekspozicijos (AUC_{inf}) vidurkis buvo mažesnis atitinkamai maždaug 23 % ir 9 % tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo nesunkus (N = 6) ir vidutinio sunkumo (N = 8) kepenų funkcijos sutrikimas, bei didesnis maždaug 24 % tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo sunkus (N = 6) kepenų funkcijos sutrikimas, lyginant su šiuo rodikliu, nustatytu tiriamiesiems asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali (N = 9). Nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos kapmatinibo ekspozicijai.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Kapmatinibo ekspozicijos ir atsako priklausomybės bei farmakodinaminio atsako kitimo laike rodmenys nežinomi.

Galimos vaistinių preparatų sąveikos įvertinimas *in vitro*

Sąveika tarp fermentų ir Tabrecta

In vitro atlikti tyrimai rodo, kad kapmatinibas yra CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 inhibitorius. Taip pat žmogaus hepatocitų kultūrose buvo nustatyta, kad kapmatinibas yra silpnas CYP2B6 ir CYP2C9 induktorius. Fiziologinėmis reakcijomis pagrįstų farmakokinetikos savybių modeliavimas rodo, kad nesitikima, jog po 400 mg kapmatinibo dozės du kartus per parą skyrimas galėtų sukelti kliniškai reikšmingą sąveiką veikiant CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ar CYP2C19.

Sąveika tarp nešiklių ir Tabrecta

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, kapmatinibas yra P-gp substratas, tačiau nėra BCRP ar su daugelio vaistinių preparatų atsparumu susijusio (angl. *multidrug resistance-associated*, MRP2) nešiklio substratas. Kapmatinibas nėra nešiklių, dalyvaujančių aktyviame medžiagų įsisavinime kepenyse pirminiuose žmogaus hepatocituose, substratas.

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, kapmatinibas ir jo svarbiausias metabolitas CMN288 sukelia grįžtamąjį inkstų nešiklių MATE1 ir MATE2K slopinimą. Kapmatinibas gali slopinti MATE1 ir MATE2K, kai susidaro kliniškai reikšmingos jo koncentracijos.

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, kapmatinibas sukelia grįžtamąjį medžiagų įsisavinimo kepenyse nešiklių OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1 slopinimą. Tačiau nesitikima, kas kapmatinibas galėtų sukelti kliniškai reikšmingą OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1 medžiagų įsisavinimo nešiklių slopinimą, atsižvelgiant į koncentraciją, kuri susidaro vartojant terapinę dozę. Kapmatinibas nėra inkstų nešiklių OAT1 ar OAT3 inhibitorius. Kapmatinibas nėra MRP2 inhibitorius *in vitro*.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Su žiurkėmis atlikto tyrimo duomenimis nustatyta toksinio poveikio CNS požymių (tokių kaip tremoras ir [arba] traukuliai) bei histopatologinių radinių, rodančių baltosios medžiagos vakuolizaciją vidurinių smegenų gumburo, uodeguotojo branduolio ar kiauto srityse, kai žiurkėms susidariusi ekspozicija buvo $\geq 2,9$ karto didesnė nei klinikinė žmonėms susidaranti ekspozicija, nustatyta remiantis AUC, kai žmonėms skiriamos po 400 mg du kartus per parą dozės. Su krabaėdėmis makakomis (*cynomolgus* beždžionėmis) atliktų tyrimų metu nebuvo nustatyta jokių toksinio poveikio CNS požymių ar galvos smegenų pokyčių. Žiurkėms nustatytų CNS pokyčių reikšmė žmonėms nežinoma.

Kapmatinibas prasiskverbia pro žiurkių hematoencefalinį barjerą, o ekspozicijos galvos smegenyse ir kraujyje (AUC_{inf}) santykis yra maždaug 9 %.

Beždžionių patinams kepenyse buvo nustatyta grįžtamoji, minimali ar vidutinio ryškumo subkapsulinė neutrofilų infiltracija, susijusi su pavienių ląstelių nekroze, kai vaistinio preparato beždžionėms buvo skiriama 13 savaičių, o susidariusi ekspozicija buvo $\geq 4,7$ karto didesnė nei klinikinė žmonėms susidaranti ekspozicija, nustatyta remiantis AUC, kai žmonėms skiriamos po 400 mg du kartus per parą dozės.

Genotoksinis poveikis

Remiantis įprastinių *in vitro* ir *in vivo* atliktų tyrimų rinkinio duomenimis, kapmatinibas nesukelia genotoksinio poveikio.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su žiurkėmis ir triušiais atliktų embrionų ir vaisių vystymosi tyrimų duomenimis nustatyta, kad kapmatinibas sukėlė teratogeninį poveikį ir toksinį poveikį vaisiui, kai gyvūnams buvo skiriamos tokios dozės, kurios nesukėlė toksinio poveikio patelėms. Žiurkėms nustatytas sumažėjęs vaisių svoris ir padažnėjusių galūnių apsigimimų, nustatytų abortų medžiagoje ar vaisiuose, kai ekspozicija patelėms atitiko $\geq 0,89$ ekspozicijos rodmenį, nustatytą esant klinikinei ekspozicijai žmonėms (remiantis AUC). Triušėms nustatyta galūnių, plaučių ir liežuvio apsigimimų, kai ekspozicija patelėms atitiko $\geq 0,025$ ekspozicijos rodmenį, nustatytą esant klinikinei ekspozicijai žmonėms.

Padidėjęs jautrumas šviesai

In vitro ir *in vivo* atlikti padidėjusio jautrumo šviesai tyrimai rodo, kad kapmatinibas gali sukelti padidėjusį jautrumą šviesai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis
Krospovidonas
Povidonas
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Natrio laurilsulfatas

Tabletės dangalas

Tabrecta 150 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

Tabrecta 200 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PE / PVDC (polivinilchlorido / polietileno / polivinilideno chlorido) lizdinės plokštelės padengtos aliuminio folija.

Pakuotė, kurioje yra 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1650/001-004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2022 m. birželio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tabrecta 150 mg plėvele dengtos tabletės
capmatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kapmatinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 150 mg kapmatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1650/001

60 tablečių

EU/1/22/1650/002

120 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tabrecta 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tabrecta 150 mg tabletės
capmatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tabrecta 200 mg plėvele dengtos tabletės
capmatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kapmatinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg kapmatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1650/003

60 tablečių

EU/1/22/1650/004

120 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tabrecta 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tabrecta 200 mg tabletės
capmatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tabrecta 150 mg plėvele dengtos tabletės

Tabrecta 200 mg plėvele dengtos tabletės

kapmatinibas (*capmatinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tabrecta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tabrecta
3. Kaip vartoti Tabrecta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tabrecta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tabrecta ir kam jis vartojamas

Kas yra Tabrecta

Tabrecta sudėtyje yra veikliosios medžiagos kapmatinibo, kuris priklauso proteinkinazių inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.

Kam Tabrecta vartojamas

Tabrecta yra vaistas, vartojamas gydyti suaugusiesiems, sergantiems tam tikro tipo plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV). Vaistas vartojamas, jeigu plaučių vėžys yra išplitęs ar išsiskėjęs kitose organizmo srityse (metastazavęs) ir jį sukėlė MET vadinamą fermentą gaminančio geno pokytis (mutacija).

Jūsų naviko audinys ar kraujo mėginys bus ištirtas, siekiant nustatyti tam tikras minėto geno mutacijas. Jeigu šio tyrimo rezultatas bus teigiamas, tikėtina, kad Jūsų vėžys reaguos į gydymą Tabrecta.

Kaip veikia Tabrecta

Tabrecta padeda sulėtinti ar sustabdyti Jūsų plaučio vėžio augimą ir plitimą, jeigu vėžį sukėlė MET gaminančio geno mutacija.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Tabrecta veikia arba kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tabrecta

Tabrecta vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija kapmatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Tabrecta:

- jeigu Jums yra arba anksčiau buvo plaučių ar kvėpavimo sutrikimų, kitokių nei sukeltų plaučių vėžio;
- jeigu Jums yra arba anksčiau buvo kepenų sutrikimų;
- jeigu Jums yra arba anksčiau buvo kasos sutrikimų.

Tabrecta vartojimo laikotarpiu ir dar bent 7 dienas po gydymo šiuo vaistu pabaigos venkite tiesioginių saulės ar dirbtinių ultravioletinių (UV) spindulių poveikio. Tabrecta vartojimo laikotarpiu naudokite apsauginį kremą nuo saulės, nešiokite akinius nuo saulės ir dėvėkite odą apsaugančius drabužius bei venkite būti saulės apšviestose vietose.

Jeigu gydymo Tabrecta metu pasireiškė alerginė reakcija, nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

- alerginės reakcijos simptomai gali būti išbėrimas, dilgėlinė, karščiavimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba žemas kraujospūdis.

Būklės stebėjimas Jūsų gydymosi Tabrecta metu

Prieš paskirdamas gydymą Tabrecta gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų įvertinti Jūsų kepenų ir kasos funkcijas. Gydytojas ir toliau tikrins Jūsų kepenų ir kasos funkcijas gydymosi Tabrecta metu.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi jo poveikis šios amžiaus grupės asmenims neištirtas.

Kiti vaistai ir Tabrecta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte apie visus vartojamus toliau išvardytus vaistus:

- traukuliams gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną;
- jonažolės (dar vadinamos *Hypericum perforatum*) preparatą, t. y. augalinį vaistą, vartojamą depresijai ir kitoms būklėms gydyti;
- tuberkuliozei gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, rifampiciną;
- bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamus antibiotikus, pavyzdžiui, telitromiciną, klaritromiciną;
- grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, ketokonazolą, itraconazolą, pozakonazolą, vorikonazolą;
- ŽIV / AIDS gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, ritonavirą (vieną ar derinyje su lopinaviru), sakvinavirą, indinavirą, nelfinavirą, efavirenzą;
- hepatitui gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, telaprevirą;
- depresijai gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, nefazodoną;
- padidėjusiam kraujospūdžiui ar širdies sutrikimams gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, verapamilį;
- kvėpavimo sutrikimams gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, teofiliną;
- raumenų spazmams gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, tizanidiną;
- širdies sutrikimams gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, digoksiną;
- nuo kraujo krešulių susidarymo apsaugančius vaistus, pavyzdžiui, dabigatraną eteksilatą;
- podagrai gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, kolchiciną;
- cukriniam diabetui gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, sitagliptiną, saksagliptiną;
- padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, rozuvastatiną, pravastatiną;
- tam tikro tipo vėžiui ar autoimuninėms ligoms gydyti vartojamus vaistus, pavyzdžiui, metotreksatą, mitoksantroną;
- sulfasalaziną, žarnyno uždegimui ar reumatiniam sąnarių uždegimui gydyti vartojamą vaistą.

Jeigu nesate tikri, ar vartojate kurį nors iš anksčiau nurodytų vaistų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Taip pat turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu Tabrecta vartojimo metu Jums buvo paskirta naujų vaistų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Tabrecta gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu esate pastoti galinti moteris, prieš paskirdamas gydymą Tabrecta gydytojas nurodys atlikti nėštumo nustatymo testą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia. Turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi Tabrecta laikotarpiu ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios jo dozės vartojimo, kad išvengtumėte pastojimo. Pasitarkite su gydytoju dėl veiksmingų kontracepcijos metodų.

Jeigu Tabrecta vartojimo metu pastotumėte arba manytumėte, kad galite būti nėščia, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui. Gydytojas aptars su Jumis galimą riziką vartojant Tabrecta nėštumo metu.

Jeigu esate vyras, o Jūsų partnerė yra nėščia arba gali pastoti, gydymosi Tabrecta laikotarpiu ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios jo dozės vartojimo lytinių santykių metu turite naudoti prezervatyvus.

Nežinoma, ar Tabrecta išsiskiria į motinos pieną. Negalima žindyti kūdikio gydymosi Tabrecta laikotarpiu ir dar bent 7 dienas po paskutiniosios jo dozės vartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Tabrecta galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Tabrecta sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tabrecta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Neviršykite gydytojo Jums paskirtos rekomenduojamos vaisto dozės.

Kokią Tabrecta dozę vartoti

Rekomenduojama dozė yra po 400 mg (po dvi 200 mg tabletės) du kartus per parą, vartojant per burną valgio metu ar nevalgius. Vartodami Tabrecta du kartus per parą kasdien maždaug tuo pat metu geriau prisiminsite, kada turite vartoti šio vaisto. Jeigu Jums sunku nuryti tabletes, vartokite Tabrecta tabletes su maistu.

Gydytojas nurodys, kiek tiksliai Tabrecta tablečių turite vartoti. Gydomo metu gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą Tabrecta dozę, jeigu Jums pasireiškia tam tikrų šalutinių reiškinių. Nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Tabrecta tabletes reikia nuryti nepažeistas. Jų negalima laužyti, kramtyti ar smulkinti.

Jeigu po Tabrecta vartojimo pasireiškia vėmimas, daugiau Tabrecta tablečių nevartokite, o kitą dozę vartokite įprastu laiku.

Kiek laiko reikia vartoti Tabrecta

Tęskite Tabrecta vartojimą, kol tai daryti nurodo gydytojas.

Tai ilgalaikis gydymas, kuris gali būti tęsiamas kelis mėnesius ar metus. Gydytojas stebės Jūsų būklę ir tikrins, ar gydymas sukelia reikiamą poveikį.

Jeigu turite klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Tabrecta, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ką daryti pavartojus per didelę Tabrecta dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Tabrecta dozę arba jeigu kas nors kitas netyčia pavartojo šio vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba ligoninę patarimo. Parodykite gydytojui Tabrecta pakuotę. Jums gali reikėti medicininio gydymo.

Pamiršus pavartoti Tabrecta

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Palaukite ir kitą dozę vartokite įprastu laiku.

Nustojus vartoti Tabrecta

Gydytojas gali laikinai ar visam laikui nutraukti Jūsų gydymą Tabrecta, jeigu Jums pasireiškia tam tikrų šalutinių reiškinių. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs

Jeigu Jums pasireiškia bet koks toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**. Jis gali Jums nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą arba pakeisti jo dozę.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių):

- pakitę kraujo tyrimų rezultatai, pavyzdžiui, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas, kuris gali būti kepenų sutrikimo požymis;
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai, pavyzdžiui, padidėjęs amilazės ir (arba) lipazės aktyvumas, kuris gali būti kasos sutrikimo požymis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 žmonių):

- pakitę kraujo tyrimų rezultatai, pavyzdžiui, padidėjęs bilirubino kiekis, kuris gali būti kepenų sutrikimo požymis;
- kosulys, karščiavimas, apsunkintas kvėpavimas, dusulys ar švokštimas, kurie gali būti plaučių uždegimo (pneumonito, intersticinės plaučių ligos) požymiai;
- retesnis nei įprastai šlapinimasis arba sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis nei įprastai, kurie gali būti inkstų sutrikimo (inkstų nepakankamumo, ūminės inkstų pažaidos) požymiai.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių):

- stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, kuris gali būti kasos uždegimo (ūminio pankreatito) požymis;
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas), kuri gali pasireikšti išbėrimu, dilgėline, karščiavimu, pasunkėjusiu kvėpavimu arba žemu kraujospūdžiu.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau išvardyti kiti galimi šalutiniai poveikiai. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai tampa sunkiais, pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių):

- plaštakų, čiurnų ar pėdų patinimas (periferinė edema);
- pykinimas ir (arba) vėmimas;
- nuovargis ir (arba) silpnumas (nuovargis, astenija);
- dusulys (dispnėja);
- sumažėjęs apetitas;
- sutrikusi žarnyno veikla (viduriavimas ar vidurių užkietėjimas);
- nugaros skausmas;
- kosulys;
- krūtinės ląstos skausmas;
- karščiavimas;
- sumažėjęs kūno svoris.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 žmonių):

- niežėjimas su išbėrimu ar be jo (niežėjimas ar dilgėlinė);
- odos išbėrimas;
- odos skausmas, jautrumas, paraudimas, šiltumas ar patinimas, kurie gali būti bakterinės odos infekcijos (celiulito) požymiai.

Pakitę kraujo tyrimų rezultatai

Tabrecta vartojimo laikotarpiu gali pakisti Jūsų kraujo tyrimų rezultatai ir tai gali būti inkstų, kepenų arba elektrolitų sutrikimų požymiai. Tokie pakitimai nurodyti toliau.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs albumino kiekis kraujyje;
- padidėjusi kreatinino (per inkstus šalinamos medžiagos) koncentracija kraujyje;
- sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje;
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tabrecta

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Pastebėjus pažeistą pakuotę ar kitų pažeidimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tabrecta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kapmatinibas.
- Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kapmatinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 150 mg kapmatinibo.
- Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kapmatinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg kapmatinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, krospovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio laurilsulfatas (žr. „Tabrecta sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).
 - Tabletės dangalas (150 mg): hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).
 - Tabletės dangalas (200 mg): hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172).

Tabrecta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tabrecta 150 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra šviesiai rudai oranžinės spalvos ovalios tabletės. Vienoje jų pusėje įspausta „DU“, o kitoje pusėje – „NVR“. Apytikslis dydis: 18,3 mm (ilgio) x 7,3 mm (pločio).

Tabrecta 200 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra geltonos spalvos ovalios tabletės. Vienoje jų pusėje įspausta „LO“, o kitoje pusėje – „NVR“. Apytikslis dydis: 20,3 mm (ilgio) x 8,1 mm (pločio).

Tabrecta plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse pakuotėse, kuriose yra 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>