

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tabrecta 150 mg apvalkotās tabletes

Tabrecta 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tabrecta 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur kapmatiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 150 mg kapmatiniba (*capmatinibum*).

Tabrecta 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur kapmatiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg kapmatiniba (*capmatinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Tabrecta 150 mg apvalkotās tabletes

Gaiši oranži brūna, ovāla, izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu “DU” vienā pusē un “NVR” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 18,3 mm (garums) x 7,3 mm (platums).

Tabrecta 200 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovāla, izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu “LO” vienā pusē un “NVR” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 20,3 mm (garums) x 8,1 mm (platums).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tabrecta monoterapijas veidā ir indicēts pieaugušu pacientu ar progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), ko raksturo 14. eksona izlaiduma mutācijas mezenhīmas - epitēlija pārejas faktora gēnā (*mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14*, METex14), kuriem nepieciešama sistēmiska terapija pēc iepriekšējas ārstēšanas ar imūnterapiju un/vai platīnu saturošu ķīmijterapiju, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Tabrecta jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža terapijas lietošanā.

Pacienti ārstēšanai ar Tabrecta jāizvēlas, balstoties uz ģenētiskajām izmaiņām, kas izraisījušas METex14 izlaiduma mutāciju audzēja audos vai plazmas paraugos, kas noteiktas, izmantojot apstiprinātu testu. Ja plazmas paraugā ģenētiskas izmaiņas nav atklātas, jāpārbauda audzēja audi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā Tabrecta deva ir 400 mg iekšķīgi divas reizes dienā ar ēdienu vai bez tā.

Ārstēšana jāturpina, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību, un tik ilgi, kamēr pacients no terapijas gūst klīnisku ieguvumu.

Ja Tabrecta deva ir izlaista vai rodas vemšana, pacientam nav jākompensē deva, bet jālieto nākamā deva paredzētajā laikā.

Devas modifikācijas

Ieteicamais devu samazināšanas grafiks nevēlamo blakusparādību kontrolei, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību, ir norādīts 1. tabulā.

1. tabula Tabrecta devu samazināšanas grafiks

Devas līmenis	Deva un grafiks	Tablešu skaits un stiprums
Sākuma deva	400 mg divas reizes dienā	Divas 200 mg tabletes/divas reizes dienā
Pirmā devas samazināšana	300 mg divas reizes dienā	Divas 150 mg tabletes/divas reizes dienā
Otrā devas samazināšana	200 mg divas reizes dienā	Viena 200 mg tablete/divas reizes dienā

Tabrecta devas, kas mazākas par 200 mg divas reizes dienā, klīniskajos pētījumos nav pētītas.

Ieteikumi Tabrecta devu modifikācijām nevēlamo blakusparādību kontrolei ir sniegti 2. tabulā.

2. tabula Tabrecta devu modifikācijas nevēlamo blakusparādību kontrolei

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Devas modifikācija
Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	Jebkura pakāpe, kas saistīta ar ārstēšanu	Pilnībā pārtraukt Tabrecta lietošanu.
Atsevišķa ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bez vienlaicīga kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	3. pakāpe (no >5,0 līdz ≤20,0 x NAR)	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz atjaunojas sākotnējais ALAT/ASAT līmenis. Ja 7 dienu laikā atjaunojas sākotnējā līmenī, atsākt Tabrecta lietošanu tādā pašā devā, pretējā gadījumā atsākt Tabrecta lietošanu samazinātā devā, kā norādīts 1. tabulā.
	4. pakāpe (>20,0 x NAR)	Pilnībā pārtraukt Tabrecta lietošanu.
Kombinēta ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, ja nav holestāzes vai hemolīzes	Ja pacienta ALAT un/vai ASAT līmenis kļūst >3 x NAR un kopējais bilirubīna līmenis >2 x NAR, neatkarīgi no sākotnējā līmeņa	Pilnībā pārtraukt Tabrecta lietošanu.
Atsevišķa kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni, vienlaikus nepalielinot ALAT un/vai ASAT	2. pakāpe (no >1,5 līdz ≤3,0 x NAR)	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz atjaunojas sākotnējais bilirubīna līmenis. Ja 7 dienu laikā atjaunojas sākotnējā līmenī, atsākt Tabrecta lietošanu tādā pašā devā, pretējā gadījumā atsākt Tabrecta lietošanu samazinātā devā, kā norādīts 1. tabulā.
	3. pakāpe (no >3,0 līdz ≤10,0 x NAR)	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz atjaunojas sākotnējais bilirubīna līmenis. Ja 7 dienu laikā atjaunojas sākotnējā līmenī, atsākt Tabrecta lietošanu samazinātā devā, kā norādīts 1. tabulā, pretējā gadījumā pilnībā pārtraukt Tabrecta lietošanu.
	4. pakāpe (>10,0 x NAR)	Pilnībā pārtraukt Tabrecta lietošanu.

Paaugstināts kreatinīna līmenis serumā	2. pakāpe (no $>1,5$ līdz $\leq 3,0 \times \text{NAR}$)	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz atjaunojas sākotnējais seruma kreatinīna līmenis. Ja atjaunojas sākotnējā līmenī, atsākt Tabrecta lietošanu tādā pašā devā.
	3. pakāpe (no $>3,0$ līdz $\leq 6,0 \times \text{NAR}$)	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz atjaunojas sākotnējais seruma kreatinīna līmenis. Ja atjaunojas sākotnējais līmenis, atsākt Tabrecta lietošanu samazinātā devā, kā norādīts 1. tabulā.
	4. pakāpe ($>6,0 \times \text{NAR}$)	Pilnībā pārtraukt Tabrecta lietošanu.
Vemšana	2. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz līmenis samazinās līdz $\leq 1.$ pakāpei. Ja samazinās līdz $\leq 1.$ pakāpei, atsākt Tabrecta lietošanu tādā pašā devā.
	3. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz līmenis samazinās līdz $\leq 2.$ pakāpei. Ja samazinās līdz $\leq 2.$ pakāpei, atsākt Tabrecta lietošanu samazinātā devā, kā norādīts 1. tabulā.
	4. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz līmenis samazinās līdz $\leq 2.$ pakāpei. Ja samazinās līdz $\leq 2.$ pakāpei, atsākt Tabrecta lietošanu samazinātā devā, kā norādīts 1. tabulā.
Citas nevēlamas blakusparādības	2. pakāpe	Saglabāt devas līmeni. Ja tas ir nepanesams, apsvērt iespēju īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz problēma izzūd, pēc tam atsākt Tabrecta lietošanu samazinātā devā, kā norādīts 1. tabulā.
	3. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt Tabrecta lietošanu, līdz problēma izzūd, pēc tam atsākt Tabrecta lietošanu samazinātā devā, kā norādīts 1. tabulā.
	4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt Tabrecta lietošanu.
Saīsinājumi: ALAT - alanīnaminotransferāze; ASAT - aspartāminotransferāze; NAR – normas augšējā robeža. Smaguma pakāpes novērtējums saskaņā ar CTCAE versiju 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, Nevēlamo notikumu vispārīgie terminoloģijas kritēriji). Sākotnējais līmenis = ārstēšanas uzsākšanas brīdī.		

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Piesardzība jāievēro pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo Tabrecta lietošana šiem pacientiem nav pētīta. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Tabrecta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tabrecta jālieto iekšķīgi divas reizes dienā ar ēdienu vai bez tā. Pacientiem ar rīšanas grūtībām Tabrecta ieteicams lietot ēšanas laikā. Tabletes jānorij veselas, lai nodrošinātu, ka tiek lietota pilna deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

METex14 izlaiduma mutāciju statusa novērtējums

Nosakot mutācijas, kas izraisa METex14 izlaišanu, izmantojot audu vai plazmas paraugus, ir svarīgi izvēlēties labi validētu un drošu testu, lai izvairītos no viltus negatīviem vai viltus pozitīviem rezultātiem. Klīniskajos pētījumos izmantoto testu raksturlielumus skatīt 5.1. apakšpunktā.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Ar Tabrecta ārstētiem pacientiem ir novērota IPS/pneimonīts, kas var būt letāls (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tūlītēja izmeklēšana jāveic ikvienam pacientam, kuram parādās jauni vai pasliktinās esošie plaušu simptomi, kas liecina par IPS/pneimonītu (piemēram, aizdusa, klepus, drudzis). Tabrecta lietošana nekavējoties jāpārtrauc pacientiem ar aizdomām par IPS/pneimonītu un pilnībā jāpārtrauc, ja netiek konstatēti citi iespējamie IPS/pneimonīta cēloņi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ietekme uz aknām

Pacientiem, kuri ārstēti ar Tabrecta, ir novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu funkcionālie testi (tostarp ALAT, ASAT un kopējais bilirubīns) jāveic pirms ārstēšanas sākuma, ik pēc 2 nedēļām pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos, pēc tam reizi mēnesī vai, kad tas indicēts klīniski, biežāk veicot testus pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu vai bilirubīna līmenis. Ņemot vērā nevēlamo blakusparādību smagumu, Tabrecta lietošana uz laiku jāpārtrauc, jāsamazina deva vai pilnībā jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aizkuņģa dziedzeru enzīmu aktivitātes paaugstināšanās

Pacientiem, kuri ārstēti ar Tabrecta, ir novērota amilāzes un lipāzes aktivitātes paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Amilāze un lipāze jākontrolē sākumā un regulāri ārstēšanas ar Tabrecta laikā. Ņemot vērā nevēlamo blakusparādību smagumu, Tabrecta lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja samazina deva vai pilnībā jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Embriofetālā toksicitāte

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem un tā darbības mehānismu, Tabrecta var kaitēt auglim, ja to ievada grūtniecei, tā fetotoksicitātes un teratogenitātes dēļ (skatīt 4.6. apakšpunktu). Grūtnieces un sievietes reproduktīvā vecumā jābrīdina par iespējamo risku auglim, ja Tabrecta lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība Tabrecta lietošanas laikā. Seksuāli aktīvām sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Tabrecta laikā un vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Tabrecta terapijas uzsākšanas jāpārbauda grūtniecības statuss.

Vīriešiem, kuru seksuālās partneres ir grūtnieces, iespējams ir grūtnieces vai kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Tabrecta un vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas jālieto prezervatīvi.

Fotosensitivitātes risks

Pamatojoties uz atradi, kas iegūta pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot Tabrecta, pastāv iespējams fotosensitivitātes reakciju risks (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumā “GEOMETRY mono-1” pacientiem ārstēšanas ar Tabrecta laikā tika ieteikts ierobežot tiešu ultravioleto staru iedarbību un veikt šādus aizsardzības pasākumus: saulēšanās līdzekļa lietošana atklātās ķermeņa daļās, aizsargtērpa un saulesbrīļļu nēsāšana. Šie pasākumi jāturpina vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Ir iespējama zāļu mijiedarbība, ietekmējot gan Tabrecta, gan citu zāļu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kapmatinība metabolisms notiek ar CYP3A4 enzīma un aldehīdu oksidāzes palīdzību. Zāļu mijiedarbības risks ar aldehīda oksidāzes starpniecību nav novērtēts, jo nav apstiprinātu klīniski nozīmīgu inhibitoru.

Citu zāļu ietekme uz Tabrecta

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Veseliem cilvēkiem vienreizējas 200 mg kapmatinība devas lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru itraconazolu (200 mg vienu reizi dienā 10 dienas) palielināja kapmatinība AUC_{inf} par 42%, nemainot kapmatinība C_{max}, salīdzinot ar kapmatinība monoterapiju. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai Tabrecta vienlaicīgi lietojot ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, tostarp, bet ne tikai klaritromicīnu, indinavīru, itraconazolu, ketokonazolu, lopinavīru/ritonavīru, nefazodonu, nefinavīru, posakonazolu, ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, verapamilu un vorikonazolu, nerodas nevēlamas blakusparādības.

Spēcīgi CYP3A induktori

Veseliem cilvēkiem vienreizējas 400 mg kapmatiniba devas lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A induktoru rifampicīnu (600 mg vienu reizi dienā 9 dienas) samazināja kapmatiniba AUC_{inf} par 67% un C_{max} par 56%, salīdzinot ar kapmatiniba monoterapiju. Kapmatiniba iedarbības samazināšanās var samazināt Tabrecta pretaudzēju aktivitāti. Jāizvairās no Tabrecta vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, tostarp, bet ne tikai karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifampicīnu un asinszāli (*Hypericum perforatum*). Jāapsver iespēja izmantot alternatīvas zāles, kurām nav vai ir minimāla iespēja inducēt CYP3A.

Vidēji spēcīgi CYP3A induktori

Simulācijās, izmantojot fizioloģiski pamatotus farmakokinētiskās (PBPK - *physiologically-based pharmacokinetic*) modeļus, tika prognozēts, ka 400 mg kapmatiniba devas vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgu CYP3A induktoru efavirenzu (600 mg dienā 20 dienas) izraisītu kapmatiniba AUC_{0-12h} samazināšanos par 44% un C_{max} samazināšanos par 34% līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar viena paša kapmatiniba lietošanu. Kapmatiniba iedarbības samazināšanās var samazināt Tabrecta pretaudzēju aktivitāti. Lietojot Tabrecta vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem, jāievēro piesardzība.

Līdzekļi, kas paaugstina kuņģa pH

Kapmatinibam ir no pH atkarīga šķīdība, un, palielinoties pH *in vitro*, tas kļūst slikti šķīstošs. Veseliem cilvēkiem vienreizējas 600 mg kapmatiniba devas lietošana kopā ar protonu sūkņa inhibitoru rabeprazolu (20 mg vienu reizi dienā 4 dienas) samazināja kapmatiniba AUC_{inf} par 25% un C_{max} par 38%, salīdzinot ar kapmatiniba monoterapiju. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība starp kapmatinību un kuņģa skābi samazinošiem līdzekļiem visticamāk nenotiks, jo rabeprazola vienlaicīgai lietošanai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kapmatiniba iedarbību.

Tabrecta ietekme uz citām zālēm

CYP enzīmu substrāti

Mērena CYP1A2 nomākšana tika novērota, kad kapmatinību lietoja vienlaicīgi ar jutīgo CYP1A2 substrātu kofeīnu. Kapmatiniba (400 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana ar kofeīnu palielināja kofeīna AUC_{inf} par 134%. Ja kapmatinību lieto vienlaicīgi ar šaura terapeitiskā indeksa CYP1A2 substrātiem, piemēram, teofilīnu un tizanidīnu, var būt nepieciešama vienlaicīgi lietoto zāļu devas samazināšana.

Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība starp kapmatinību un CYP3A substrātiem visticamāk nenotiks, jo kapmatiniba vienlaicīgai lietošanai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz midazolāma (CYP3A substrāta) iedarbību.

P glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP- breast cancer resistance protein) substrāti

Vēža pacientiem, lietojot digoksīnu (P-gp substrātu) kopā ar vairākām kapmatiniba devām (400 mg divas reizes dienā), digoksīna AUC_{inf} palielinājās par 47% un C_{max} palielinājās par 74%, salīdzinot ar viena paša digoksīna lietošanu. Vēža pacientiem, lietojot rosuvastatīnu (BCRP substrātu) kopā ar vairākām kapmatiniba devām (400 mg divas reizes dienā), rosuvastatīna AUC_{inf} palielinājās par 108% un C_{max} palielinājās par 204%, salīdzinot ar rosuvastatīna monoterapiju. Tabrecta vienlaicīga lietošana ar P-gp vai BCRP substrātu var palielināt šo substrātu nevēlamo blakusparādību biežumu un smagumu. Lietojot Tabrecta vienlaicīgi ar P-gp (digoksīnu, dabigatrāna eteksilātu, kolhicīnu, sitagliptīnu, saksagliptīnu un posakonazolu) vai BCRP (metotreksātu, rosuvastatīnu, pravastatīnu, mitoksantronu un sulfasalazīnu) substrātiem, jāievēro piesardzība. Ja kapmatinību lieto vienlaicīgi ar šaura terapeitiskā indeksa P-gp vai BCRP substrātiem, var būt nepieciešama vienlaicīgi lietojamo zāļu devas samazināšana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Seksuāli aktīvām sievietēm reproduktīvā vecumā Tabrecta terapijas laikā un vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija (metodes, kuru rezultātā grūtniecības iespējamība ir mazāka par 1%).

Vīriešiem, kuru seksuālās partneres ir grūtnieces, iespējams ir grūtnieces vai kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Tabrecta un vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas jālieto prezervatīvi.

Grūtniecība

Nav datu par kapmatiniba lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem un tā darbības mehānismu, ir aizdomas, ka kapmatinibs var izraisīt iedzimtas anomālijas, ja to lieto grūtniecības laikā. Tabrecta nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar kapmatinibu.

Pirms Tabrecta terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāpārbauda grūtniecības statuss.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kapmatinibs vai tā metabolīti pēc Tabrecta lietošanas izdalās mātes pienā. Nav pietiekamas informācijas par kapmatiniba vai tā metabolītu izdalīšanos dzīvnieku pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Tā kā zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, var rasties nopietnas nevēlamās blakusparādības, barošana ar krūti ārstēšanas laikā ar Tabrecta un vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par cilvēka fertilitāti, lietojot kapmatinibu. Fertilitātes pētījumi ar kapmatinibu dzīvniekiem nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tabrecta neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir perifēra tūska (67,5%), slikta dūša (44,4%), nogurums (34,4%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (33,8%), vemšana (25,0%), aizdusa (22,5%), samazināta ēstgriba (21,3%) un muguras sāpes (20,6%). Visbiežāk sastopamās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības ir perifēra tūska (14,4%), paaugstināts lipāzes līmenis (9,4%), paaugstināts ALAT līmenis (8,1%), nogurums (8,1%), aizdusa (6,9%) un paaugstināts amilāzes līmenis (5,6%).

Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām ziņots 35 no 160 pacientiem (21,9%), kuri saņēma Tabrecta. Nopietnas nevēlamās blakusparādības >2 % pacientu bija aizdusa (5,6%), IPS/pneimonīts (5,0%), celulīts (3,1%) perifēra tūska (2,5%).

Par devas pārtraukšanu ziņots 81 no 160 pacientiem (50,6%). Blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc devas lietošana, bija perifēra tūska (15,0%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (11,3%), paaugstināts lipāzes līmenis (8,1%), slikta dūša (8,1%), paaugstināts ALAT līmenis (6,3%), paaugstināts amilāzes līmenis (5,0%), vemšana (5,0%), aizdusa (3,8%), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (3,1%) un ASAT līmeņa paaugstināšanās (3,1%).

Par devas samazināšanu tika ziņots 49 no 160 pacientiem (30,6%). Nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ bija jāsamazina deva, bija perifēra tūska (16,3%), ALAT līmeņa paaugstināšanās (5,0%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (3,8%), nogurums (3,1%) un slikta dūša (2,5%).

Par pilnīgu lietošanas pārtraukšanu ziņots 19 no 160 pacientiem (11,9%). Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru rezultātā tika pilnībā pārtraukta Tabrecta lietošana, bija IPS/pneimonijs (3,8%), perifēra tūska (2,5%), ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%), ASAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (1,3%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (1,3%), paaugstināts lipāzes līmenis (1,3%), paaugstināts amilāzes līmenis (0,6%), nogurums (0,6%) un nātrene (0,6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabrecta drošums tika vērtēts pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastatisku NSŠPV pivotālā, globālā, prospektīvā, vairāku grupu, nerandomizētā, atklātā II fāzes pētījumā ("GEOMETRY mono-1") visās grupās (N=373), neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas vai MET disregulācijas (mutācijas un/vai amplifikācijas) statusa. Blakusparādību biežums ir balstīts uz visu cēloņu blakusparādību biežumu, kas identificēts 160 pacientiem ar METex14 izlaiduma mutāciju, kuri lietoja kapmatinību ieteicamajā devā, turpretim laboratorisko parametru izmaiņu biežums ir balstīts uz pasliktināšanos no sākotnējā stāvokļa ar nobīdēm par vismaz 1 pakāpi (vērtējums saskaņā ar CTCAE versiju 4.03). Drošuma profils visiem "GEOMETRY mono-1" pacientiem (N=373) un pacientiem ar METex14 izlaiduma mutāciju (N=160) ir salīdzināms. Kapmatinība iedarbības ilguma mediāna MET mutācijas grupās bija 34,9 nedēļas (diapazons: 0,4 līdz 195,7 nedēļas). No pacientiem, kuri saņēma kapmatinību, 55,0% zāles lietoja vismaz 6 mēnešus un 36,3% tās lietoja vismaz vienu gadu.

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos (3. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sarindotas pēc to biežuma, vispirms norādot visbiežāk sastopamās blakusparādības. Turklāt katra blakusparādība atbilstošā biežuma kategorijai ir izteikta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

3. tabula Nevēlamās blakusparādības pacientiem (N=160) ar METex14 izlaiduma mutācijām pētījumā "GEOMETRY mono-1" (datu apkopošanas datums: 2021. gada 30. augusts)

Nevēlamā blakusparādība	Visu pakāpju biežuma kategorija	Visas pakāpes	3./4. pakāpe %
Infekcijas un infestācijas			
Celulīts	Bieži	4,4	2,5*
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	21,3	1,3*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Aizdusa	Ļoti bieži	22,5	6,9*
Klepus	Ļoti bieži	17,5	0,6*
IPS/pneimonijs ¹	Bieži	7,5	4,4*

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Vemšana	Ļoti bieži	25,0	0,6*
Slikta dūša	Ļoti bieži	44,4	0,6*
Caureja	Ļoti bieži	15,6	-
Aizcietējums	Ļoti bieži	13,1	1,3*
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība [†]	Retāk	0,3	0,3
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Nieze	Ļoti bieži	10,6	0,6*
Izsitumi ²	Bieži	9,4	-
Nātrene	Bieži	2,5	0,6*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Perifēra tūska ³	Ļoti bieži	67,5	14,4*
Drudzis	Ļoti bieži	10,6	1,3*
Nogurums ⁴	Ļoti bieži	34,4	8,1*
Muguras sāpes	Ļoti bieži	20,6	1,3*
Svara samazināšanās	Ļoti bieži	12,5	-
Ne-kardiālas sāpes krūtīs ⁵	Bieži	9,4	1,3*
Izmeklējumi			
Pazemināts albumīna līmenis	Ļoti bieži	78,3	1,9*
Paaugstināts kreatinīna līmenis	Ļoti bieži	74,5	0,6*
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	45,9	11,5
Paaugstināta amilāzes aktivitāte	Ļoti bieži	37,2	7,1
Paaugstināta lipāzes aktivitāte	Ļoti bieži	33,3	11,5
Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	33,8	5,7
Pazemināts fosfātu līmenis	Ļoti bieži	30,1	4,5
Pazemināts nātrija līmenis	Ļoti bieži	22,3	4,5
Paaugstināts bilirubīna līmenis	Bieži	8,3	0,6*
1 IPS/pneimonīts ietver vēlamos terminus (VT) IPS, pneimonītam un organizējošai pneimonijai. 2 Izsitumi ietver izsitumu, makulopapulāru izsitumu un vezikulāru izsitumu VT. 3 Perifērā tūska ietver perifērās tūskas un perifēra pietūkuma VT. 4 Nogurums ietver noguruma un astēnijas VT. 5 Ne-kardiālas sāpes krūtīs ietver diskomforta krūtīs, muskuloskeletālu sāpju krūtīs un ne-kardiālu sāpju krūtīs VT. * Pētījumā "GEOMETRY mono-1" nav ziņots par 4. pakāpes blakusparādībām pacientiem ar METex14 izlaiduma mutāciju. † Paaugstināta jutība novērota pacientiem ar norobežotu audzēju, kuri tika ārstēti ar Tabrecta monoterapijā (N=580). Paaugstināta jutība ir novērota arī pēcreģistrācijas periodā un Tabrecta paplašinātās piekļuves programmās. Tika ziņots par akūtu nieru bojājumu (n=1), nieru mazspējas (n=4) un akūta pankreatīta (n=1) gadījumiem "GEOMETRY mono-1" pacientiem ar MET mutāciju.			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

IPS/pneimonīts

Par jebkādas pakāpes IPS/pneimonītu tika ziņots 12 no 160 pacientiem (7,5%). Par 3. pakāpes IPS/pneimonītu tika ziņots 7 pacientiem (4,4%), un vienu ar ārstēšanu saistītu letālu pneimonīta gadījumu (0,6%) un vienu letālu pneimonijas gadījumu (0,6%). IPS/pneimonīts radās 6 no 63 pacientiem (9,5%) ar iepriekšēju staru terapiju un 6 no 97 pacientiem (6,2%), kuri iepriekš nebija saņēmuši staru terapiju. Seši pacienti (3,8%) pārtrauca Tabrecta lietošanu IPS/pneimonīta dēļ. IPS/pneimonīts pārsvarā radās aptuveni pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos. Laika mediāna līdz 3. vai augstākas pakāpes IPS/pneimonīta sākumam bija 7,0 nedēļas (diapazons: no 0,7 līdz 88,4 nedēļas).

Ietekme uz aknām

Par jebkādas pakāpes ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 24 no 160 pacientiem (15,0%). 3. vai 4. pakāpes ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās tika novērota 13 no 160 pacientiem (8,1%), kuri tika ārstēti ar Tabrecta. Divi pacienti (1,3%) pārtrauca Tabrecta lietošanu ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās dēļ. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās pārsvarā radās aptuveni pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos. Laika mediāna līdz 3. vai augstākas pakāpes ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās sākumam bija 6,4 nedēļas (diapazons: no 2,1 līdz 17,9 nedēļas).

Aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pētījumā "GEOMETRY mono-1" par jebkuras pakāpes amilāzes/lipāzes līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 27 no 160 pacientiem (16,9%). Par amilāzes/lipāzes līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 18 no 160 pacientiem (11,3%), kuri tika ārstēti ar Tabrecta. Trīs pacienti (1,9%) pārtrauca Tabrecta lietošanu amilāzes/lipāzes līmeņa paaugstināšanās dēļ. Laika mediāna līdz 3. vai augstākas pakāpes amilāzes/lipāzes līmeņa paaugstināšanās sākumam bija 10,1 nedēļa (diapazons: no 2,3 līdz 68,0 nedēļas).

Perifēra tūska

Jebkādas pakāpes perifēra tūska ziņota 108 no 160 pacientiem (67,5%). Šī blakusparādība ietver perifērās tūsкас VT, kas bija vizizplatītākā (65,0%), perifēro pietūkumu, kas radās 4,4% pacientu. Par 3. vai 4. pakāpes perifēro tūsка ziņots 23 no 160 pacientiem (14,4%), kuri tika ārstēti ar Tabrecta. Četri pacienti (2,5%) pārtrauca Tabrecta lietošanu perifērās tūsкас dēļ. Laika mediāna līdz 3. pakāpes vai augstākas pakāpes perifērās tūsкас sākumam bija 24,3 nedēļa (diapazons: 1,4 līdz 86,9 nedēļa).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Pētījumā "GEOMETRY mono-1" no 160 pacientiem ar METex14 izlaiduma mutācijām, kuri saņēma 400 mg kapmatiniba divas reizes dienā, 85% bija 65 gadus veci vai vecāki un 4,4% bija 85 gadus veci vai vecāki. ≥ 3 . pakāpes notikumu biežums palielinājās līdz ar vecumu. Ar ārstēšanu saistīti nopietni notikumi bija biežāk sastopami pacientiem vecumā no ≥ 65 līdz < 75 gadiem (22%) un ≥ 85 gadus veciem (28,6%), salīdzinot ar pacientiem vecumā no ≥ 75 līdz < 85 gadiem (8,5%) un pacientiem jaunākiem par 65 gadiem (8,3%), lai gan šo salīdzinājumu ierobežo nelielais izlases lielums pacientiem vecumā ≥ 85 gadiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos ar Tabrecta pārdozēšanas pieredze ir ierobežota. Pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, ir jāuzsāk vispārēji atbalstoši pasākumi un simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EX17.

Darbības mehānisms

Kapmatinibs ir MET receptoru tirozīna kināzes inhibitors. Kapmatinibs inhibē MET fosforilāciju (gan autofosforilāciju, gan fosforilāciju, ko izraisa ligandu hepatocītu augšanas faktors [HGF]), MET mediētu lejupejošo signalizējošo proteīnu fosforilāciju, kā arī no MET atkarīgo vēža šūnu proliferāciju un izdzīvošanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Kapmatinibs nepagarināja QT intervālu līdz klīniski nozīmīgam līmenim pēc Tabrecta lietošanas ieteicamajā devā.

METex14 izlaišanas statusa noteikšana

"GEOMETRY mono-1" pētījumā MET eksonu 14 izlaiduma mutācijas tika noteiktas, izmantojot kvalitatīvu reāllaika PQR testu (RT PQR), kas izstrādāts, lai noteiktu 14. eksona dzēstu MET mRNS, kas iegūta no formalinā fiksētiem, parafinā iestrādātiem cilvēka audiem. Lai ārstētu ar kapmatinibu, tests ir indicēts kā palīg līdzeklis nesīksūnu plaušu vēža (NSŠPV) pacientu atļasei, kuru audzējos ir MET mutācija, kas izraisa visa 14. eksona (141 bāzes) dzēšanu mRNS.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kapmatiniba efektivitāte, ārstējot pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar MET 14. eksona (METex14) izlaiduma mutāciju, tika pētīta prospektīvā, vairāku grupu, nerandomizētā, atklātā II fāzes pētījumā "GEOMETRY mono-1". Pacienti (N=373) tika iekļauti pētījuma grupās, pamatojoties uz viņu iepriekšējo ārstēšanu un MET disregulācijas (mutācijas un/vai amplifikācijas) statusu. Pacienti ar METex14 izlaiduma mutācijām (N=160) tika iekļauti MET mutācijas grupās neatkarīgi no MET amplifikācijas. Pierādītā kapmatiniba efektivitāte ir balstīta uz 4. un 6. kohortu, kurā tika iekļauti 100 iepriekš ārstēti pacienti.

MET mutācijas grupās piemērotiem NSŠPV pacientiem bija jābūt epidermas augšanas faktora receptora (EGFR) savvaļas tipam (19. eksona delēcijas un 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām) un anaplastiskās limfomas kināzes (ALK) negatīvajam statusam, un METex14 izlaiduma mutācijai ar vismaz vienu izmērāmu bojājumu, kā noteikts Atbildes reakcijas novērtēšanas norobežotos audzējos kritēriju (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versijā 1.1, kā arī Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) veiktspējas statusā (VS) no 0 līdz 1. Pacienti ar simptomātiskām centrālās nervu sistēmas (CNS) metastāzēm, kuri bija neiroloģiski nestabili vai kuriem bija nepieciešamas aizvien lielākas steroīdu devas iepriekšējo 2 nedēļu laikā, lai ārstētu CNS simptomus, pacienti ar klīniski nozīmīgu nekontrolētu sirds slimību vai pacienti, kas iepriekš ārstēti ar kādu MET vai HGF inhibitoru, nebija piemēroti pētījumam.

MET mutācijas grupās kopumā tika iekļauti un ar Tabrecta ārstēti 100 pieauguši iepriekš ārstēti pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar METex14 izlaiduma mutāciju. Pacienti bija ārstēti ar 1 vai 2 iepriekšējām sistēmiskām terapijām progresējošai slimībai, izņemot 3 pacientus (3%), kuri pirms kapmatiniba saņemšanas iepriekš bija ārstēti ar 3 iepriekšējām terapijām. Kapmatiniba iedarbības ilguma mediāna bija 27,9 nedēļas.

Pacienti turpināja ārstēšanu, līdz tika dokumentēta slimības progresēšana, terapijas nepanesamība vai pētnieks konstatēja, ka pacientam vairs nebija klīniska ieguvuma.

Iepriekš ārstēto pacientu demogrāfiskie raksturlielumi bija 56% sieviešu, vecuma mediāna 70 gadi (diapazons: no 49 līdz 90 gadi), 29% 75 gadus veci vai vecāki, 73% baltādainie, 24% aziāti, 1,0% melnādainie, 59% nekad nesmēķēja, 37% bijušie smēķētāji, 78% bija adenokarcinoma, 26% bija ECOG VS 0, 73% bija ECOG VS 1 un 17% bija CNS metastāzes. Lielākajai daļai pacientu (62%) bija slimības IV stadija. Deviņdesmit vienam procentam pacientu iepriekš bija bijusi ķīmijterapija, 86% iepriekš bija bijusi platīnu saturoša ķīmijterapija, 32% iepriekš bija bijusi imūnterapija un 16% iepriekš bija saņēmuši 2 sistēmiskas terapijas.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*, ORR), ko noteica Maskēta neatkarīga pārbaudes komiteja (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*) saskaņā ar RECIST 1.1. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija BIRC noteiktais atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR).

Pētījuma "GEOMETRY mono-1" efektivitātes rezultāti iepriekš ārstētiem NSŠPV pacientiem ar METex14 izlaiduma mutācijām ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula BIRC noteiktie efektivitātes rezultāti iepriekš ārstētiem NSŠPV pacientiem ar METex14 izlaiduma mutācijām, kuri saņēma Tabrecta pētījumā "GEOMETRY mono-1" (datu apkopošanas datums: 2021. gada 30. augusts)

Efektivitātes parametri	Kopējā iepriekš ārstētā populācija (N=100)	4. grupa (2/3L) N=69	6. grupa (2L) N=31
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs^a (95% TI)^b	44,0% (34,1; 54,3)	40,6% (28,9; 53,1)	51,6% (33,1; 69,8)
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Atbildes reakcijas ilgums^a			
Respondentu skaits, n (%)	44	28	16
Mediāna, mēneši (95% TI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NN)
Saīsinājumi: TI - ticamības intervāls; NN - nav novērtējams. ORR: CR+PR. ^a Noteikts saskaņā ar RECIST v1.1. ^b Klopera un Pīrsona precīzs binomiāls 95% TI. ^c Pamatojoties uz Kaplana - Meiera aplēsi.			

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Tabrecta visās pediatriskās populācijas apakšgrupās plaušu ļaundabīgo audzēju ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kapmatinibs uzrādīja sistēmiskās iedarbības (AUC_{inf} un C_{max}) palielināšanos proporcionāli devai visā pārbaudītajā devu diapazonā (no 200 līdz 400 mg divas reizes dienā). Paredzams, ka līdzsvara koncentrācija tiks sasniegta aptuveni pēc 3 dienām pēc iekšķīgas kapmatiniba 400 mg divas reizes dienā lietošanas ar vidējo ģeometrisko uzkrāšanās koeficientu 1,39 (variācijas koeficients (CV): 42,9%). C_{max} un AUC_{tau} mainība starp indivīdiem tika lēsta attiecīgi 38% un 40%.

Uzsūkšanās

Cilvēkiem pēc iekšķīgas kapmatiniba lietošanas uzsūkšanās ir ātra. Tukšā dūšā kapmatiniba maksimālā koncentrācija plazmā ($C_{\max}$) tika sasniegta aptuveni 1 līdz 2 stundās ($T_{\max}$) pēc iekšķīgas 400 mg kapmatiniba tablešu devas lietošanas vēža slimniekiem. Sāta stāvoklī $T_{\max}$ ir aptuveni 4 - 6 stundas. Tiek uzskatīts, ka kapmatiniba tablešu uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir lielāka par 70%.

Ēšanas ietekme

Pārtika nemaina kapmatiniba biopieejamību klīniski nozīmīgā mērā. Tabrecta var lietot kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no tā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kad kapmatinibs tika lietots kopā ar ēdienu veseliem indivīdiem, vienas 600 mg devas iekšķīga lietošana kopā ar treknu ēdienu palielināja kapmatiniba AUC_{inf} par 46%, bet $C_{\max}$ nemainījās salīdzinājumā ar kapmatiniba lietošanu tukšā dūšā. Ēdiens ar zemu tauku saturu veseliem cilvēkiem klīniski nozīmīgi neietekmēja kapmatiniba iedarbību.

Lietojot kapmatinību 400 mg divas reizes dienā vēža slimniekiem, iedarbība (AUC_{0-12h}) bija līdzīga pēc kapmatiniba lietošanas kopā ar ēdienu un tukšā dūšā.

Izkliede

96% kapmatiniba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām neatkarīgi no koncentrācijas. Šķietamais vidējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_{ss}/F) vēža slimniekiem ir 164 litri.

Asins un plazmas attiecība bija 1,5 (koncentrācijas diapazons no 10 līdz 1000 ng/ml), bet pie augstākām koncentrācijām samazinājās līdz 0,9 (koncentrācija 10000 ng/ml), kas liecina par izklijes piesātinājumu sarkanajās asinīs šūnās.

Kapmatinibs šķērso hematoencefālisko barjeru (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka kapmatinibs tiek izvadīts galvenokārt ar citohroma P450 (CYP) 3A4 (40 - 50%) un aldehīda oksidāzes (40%) vadītu metabolismu. Kapmatiniba biotransformācija galvenokārt notiek I fāzes metabolisma reakcijās, tostarp C-hidroksilēšanas, laktāma veidošanās, N-oksidācijas, N-dealkilēšanas, karbonskābes veidošanās un to kombinācijas rezultātā. II fāzes reakcijas ietver skābekli saturošu metabolītu glikuronizāciju. Plazmā visizplatītākā radioaktīvā sastāvdaļa ir neizmainīts kapmatinibs (42,9% radioaktivitātes AUC_{0-12h}). Galvenais cirkulējošais metabolīts M16 (CMN288) ir farmakoloģiski neaktīvs un veido 21,5% no radioaktivitātes plazmā AUC_{0-12h} .

Eliminācija

Kapmatiniba efektīvais eliminācijas pusperiods (aprēķināts, pamatojoties uz ģeometrisko vidējo uzkrāšanās koeficientu) ir 6,54 stundas. Kapmatiniba ģeometriskais vidējais līdzsvara koncentrācijas šķietamais perorālais klīrenss (CL_{ss}/F) bija 19,8 litri/stundā.

Kapmatinibs tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā un pēc tam izdaloties ar izkārnījumiem. Pēc vienreizējas iekšķīgas [^{14}C] kapmatiniba lietošanas veseliem indivīdiem 78% no kopējās radioaktivitātes tika konstatēti izkārnījumos un 22% urīnā. Neizmainīta kapmatiniba izdalīšanās ar urīnu ir niecīga.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Netika novērotas vispārējas atšķirības drošumā vai iedarbībā starp pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem un jaunākiem pacientiem.

Vecuma, dzimuma, rases un ķermeņa masas ietekme

Populācijas farmakokinētikas analīze parādīja, ka nav klīniski nozīmīgas vecuma, dzimuma, rases vai ķermeņa masas ietekmes uz kapmatiniba sistēmisko iedarbību.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā bija iekļauti 207 pacienti ar normālu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss [CL_{Cr}] ≥90 ml/min), 200 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CL_{Cr} no 60 līdz 89 ml/min) un 94 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{Cr} no 30 līdz 59 ml/min), viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kapmatiniba iedarbību. Tabrecta nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{Cr} no 15 līdz 29 ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz *Child Pugh* klasifikāciju, tika veikts pētījums ar pacientiem, kas nav slimi ar vēzi un kuriem bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi, izmantojot vienu 200 mg kapmatiniba devu. Kapmatiniba ģeometriskā vidējā sistēmiskā iedarbība (AUC_{inf}) samazinājās par aptuveni attiecīgi 23% un 9% personām ar viegliem (N=6) un vidēji smagiem (N=8) aknu darbības traucējumiem, un palielinājās par aptuveni 24% personām ar smagiem (N=6) aknu darbības traucējumi salīdzinājumā ar personām ar normālu (N=9) aknu funkciju. Viegli, vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi klīniski būtiski neietekmēja kapmatiniba iedarbību.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Kapmatiniba iedarbības un atbildes reakcijas attiecība un farmakodinamiskās atbildes reakcijas laiks nav zināmas.

Zāļu mijiedarbības potenciāla novērtējums *in vitro*

Mijiedarbība starp enzīmiem un Tabrecta

In vitro pētījumi parādīja, ka kapmatinibs ir CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 inhibitors. Kapmatinibs arī uzrādīja vāju CYP2B6 un CYP2C9 indukciju kultivētos cilvēka hepatocītos. Simulācijas, kur tika izmantoti PBPK modeļi, prognozēja, ka kapmatinibs 400 mg devā divas reizes dienā, visticamāk, neizraisīs klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19.

Mijiedarbība starp transportētājiem un Tabrecta

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, kapmatinibs ir P-gp substrāts, bet nav BCRP vai ar multirezistenci saistīts (MRP2) substrāts. Kapmatinibs nav transportētāju, kas ir iesaistīti aktīvajā uzņemšanā aknās primārajos cilvēka hepatocītos, substrāts.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, kapmatinibs un tā galvenais metabolīts CMN288 uzrādīja atgriezenisku nieru transportētāju MATE1 un MATE2K inhibīciju. Kapmatinibs var inhibēt MATE1 un MATE2K klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, kapmatinibs uzrādīja atgriezenisku aknu uzņemšanas transportētāju OATP1B1, OATP1B3 un OCT1 inhibīciju. Tomēr nav sagaidāms, ka kapmatinibs izraisīs klīniski nozīmīgu OATP1B1, OATP1B3 un OCT1 uzņemšanas transportētāju inhibīciju, pamatojoties uz koncentrāciju, kas sasniegta ar terapeitisko devu. Kapmatinibs nav nieru transportētāju OAT1 vai OAT3 inhibitors. Kapmatinibs nav MRP2 inhibitors *in vitro*.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Žurkām, lietojot devas, kas $\geq 2,9$ reizes pārsniedz cilvēka klīnisko iedarbību, pamatojoties uz AUC, lietojot devu 400 mg divas reizes dienā, tika novērotas pazīmes, kas liecina par CNS toksicitāti (piemēram, trīce un / vai krampji), un histopatoloģiskā atrade, kas liecina par baltās vielas vakuolizāciju vidussmadzeņu talāma/*nucleus caudatus/putamen* rajonā. Pētījumos ar krabjēdājamakākiem netika novērotas CNS toksicitātes pazīmes vai smadzeņu anomālijas. CNS atrades nozīme žurkās cilvēkiem nav zināma.

Kapmatinibs šķērsoja hematoencefālisko barjeru žurkām ar smadzeņu un asins iedarbības (AUC_{inf}) attiecību aptuveni 9%.

Pērtiķu tēviņu, kas tika ārstēti 13 nedēļas, lietojot devu, kas bija $\geq 4,7$ reizes lielākas par cilvēka klīnisko iedarbību, pamatojoties uz AUC, lietojot 400 mg divas reizes dienā, aknās tika novērota atgriezeniska, minimāla līdz viegla subkapsulāra neitrofilā infiltrācija, kas saistīta ar atsevišķu šūnu nekrozi.

Genotoksicitāte

Pamatojoties uz standarta *in vitro* un *in vivo* testu kopumu, kapmatinibs nav genotoksisks.

Reproduktīvā toksicitāte

Embrija-augļa attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem kapmatinibs bija teratogēns un fetotoksisks tādās devās, kas neizraisīja toksicitāti mātei. Žurkām novēroja samazinātu augļa svaru un palielinātu metienu un augļu ar ekstremitāšu anomālijām biežumu, ja ietekme uz mātīti $\geq 0,89$ reizes pārsniedza paredzamo klīnisko iedarbību (balstoties uz AUC). Trušiem ekstremitāšu, plaušu un mēles anomālijas tika novērotas, ja ietekme uz mātīti $\geq 0,025$ reizes pārsniedza paredzamo klīnisko iedarbību.

Fotosensitivitāte

In vitro un *in vivo* fotosensibilizācijas testi ar kapmatinibu liecina, ka kapmatinibs var izraisīt fotosensibilizāciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts
Krospovidons
Povidons
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcija oksīds
Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Tabrecta 150 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Tabrecta 200 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH (polivinilhlorīda/polietilēna/polivinilidēna hlorīda) blisteri ar alumīnija folijas pārklājumu.

Iepakojums satur 60 vai 120 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1650/001-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2022. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviestī grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VIENA IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tabrecta 150 mg apvalkotās tabletes
capmatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur kapmatiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 150 mg kapmatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

60 tabletes
120 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tabrecta 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tabrecta 150 mg tabletes
capmatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENA IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tabrecta 200 mg apvalkotās tabletes
capmatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur kapmatiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg kapmatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

60 tabletes
120 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tabrecta 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tabrecta 200 mg tabletes
capmatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tabrecta 150 mg apvalkotās tabletes

Tabrecta 200 mg apvalkotās tabletes

capmatinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tabrecta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tabrecta lietošanas
3. Kā lietot Tabrecta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tabrecta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tabrecta un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Tabrecta

Tabrecta satur aktīvo vielu kapmatinibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteīnkināzes inhibitoriem.

Kādam nolūkam Tabrecta lieto

Tabrecta ir zāles, ko lieto, lai ārstētu pieaugušos ar tāda veida plaušu vēzi, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV). To lieto, ja plaušu vēzis ir progresējis vai izplatījies uz citām ķermeņa daļām (metastātisks) un to izraisa izmaiņas (mutācija) gēnā, kas veido enzīmu, ko sauc par MET.

Jūsu audzējs vai asinis tiks pārbaudītas attiecībā uz noteiktām mutācijām šajā gēnā. Jūsu vēzis, visticamāk, reaģēs uz ārstēšanu ar Tabrecta, ja testa rezultāts ir pozitīvs.

Kā darbojas Tabrecta

Tabrecta palīdz palēnināt vai apturēt plaušu vēža augšanu un izplatīšanos, ja to izraisa mutācija gēnā, kas veido MET.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Tabrecta darbību vai kāpēc šīs zāles Jums ir parakstītas, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Tabrecta lietošanas

Nelietojiet Tabrecta šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret kapmatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tabrecta lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir vai ir bijušas plaušu vai elpošanas problēmas, kas nav plaušu vēzis;
- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijušas aizkuņģa dziedzera problēmas.

Tabrecta lietošanas laikā ierobežojiet tiešu saules vai mākslīgās ultravioletās (UV) gaismas iedarbību. Kamēr lietojat Tabrecta un vismaz 7 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas, izmantojiet sauļošanās līdzekli, valkājiet saulesbrilles un drēbes, kas pārklāj ādu, un izvairieties no sauļošanās.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja ārstēšanas laikā ar Tabrecta Jums rodas alerģiska reakcija:

- alerģiskas reakcijas simptomi var būt izsitumi, nātrene, drudzis, apgrūtināta elpošana vai zems asinsspiediens.

Uzraudzība ārstēšanas ar Tabrecta laikā

Pirms Tabrecta terapijas uzsākšanas ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu un aizkuņģa dziedzera funkciju. Ārstēšanas ar Tabrecta laikā ārsts turpinās pārbaudīt Jūsu aknu un aizkuņģa dziedzera funkciju.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā tās vēl nav pētītas.

Citas zāles un Tabrecta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ir īpaši svarīgi, lai Jūs pieminētu jebkuras no tālāk minētajām zālēm:

- zāles, ko lieto krampju ārstēšanai, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- asinszāle (pazīstama arī kā *Hypericum perforatum*), augu izcelsmes produkts, ko lieto depresijas un citu stāvokļu ārstēšanai;
- zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai, piemēram, rifampicīns;
- antibiotikas, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, telitromicīns, klaritromicīns;
- zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols;
- zāles, ko lieto HIV/AIDS ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs (vai nu atsevišķi, vai kombinācijā ar lopinavīru), sahinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, efavirenzs;
- zāles, ko lieto hepatīta ārstēšanai, piemēram, telaprevīrs;
- zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai, piemēram, nefazodons;
- zāles, ko lieto augsta asinsspiediena vai sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai, piemēram, verapamils;
- zāles, ko lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai, piemēram, teofilīns;
- zāles, ko lieto muskuļu spazmu ārstēšanai, piemēram, tizanidīns;
- zāles, ko lieto sirds problēmu ārstēšanai, piemēram, digoksīns;
- zāles, ko lieto, lai ārstētu asins recekļus, piemēram, dabigatrāna eteksilāts;
- zāles, ko lieto, lai ārstētu podagru, piemēram, kolhicīns;
- zāles, ko lieto, lai ārstētu diabētu, piemēram, sitagliptīns, saksagliptīns;
- zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai, piemēram, rosuvastatīns, pravastatīns;
- zāles, ko lieto, lai ārstētu noteiktus vēža veidus vai autoimūnas slimības, piemēram, metotreksāts, mitoksantrons;
- sulfasalazīnu - zāles, ko lieto, lai ārstētu iekaisīgu zarnu slimību un reimatisķu locītavu iekaisumu.

Jautājjiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja neesat pārliecināts, vai Jūs lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Jums arī jāpastāsta savam ārstam, ja Jums ir parakstītas jaunas zāles, lietojot Tabrecta.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Tabrecta var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, ārsts pirms Tabrecta terapijas uzsākšanas veiks grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jums nav grūtniecība. Lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode Tabrecta lietošanas laikā un vismaz 7 dienas pēc tās lietošanas pārtraukšanas. Jautājjiet savam ārstam par efektīvām kontracepcijas metodēm.

Ja Tabrecta lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamās riskus, kas saistīti ar Tabrecta lietošanu grūtniecības laikā.

Ja esat vīrietis ar partneri, kura ir grūtniece vai kurai varētu iestāties grūtniecība, Jums jālieto prezervatīvs Tabrecta lietošanas laikā un vismaz 7 dienas pēc tās lietošanas pārtraukšanas.

Nav zināms, vai Tabrecta izdalās mātes pienā. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat Tabrecta un vismaz 7 dienas pēc tās lietošanas pārtraukšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Tabrecta ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Tabrecta satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tabrecta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Nepārsniedziet ārsta parakstīto rekomendējamo devu.

Cik daudz Tabrecta lietot

Ieteicamā deva ir 400 mg (divas 200 mg tabletes) iekšķīgi divas reizes dienā kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabrecta lietošana divas reizes dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles. Ja Jums ir grūtības norīt tabletes, lietojiet Tabrecta tabletes ēšanas laikā.

Jūsu ārsts Jums precīzi pateiks, cik Tabrecta tablešu jālieto. Jūsu ārsts var mainīt devu ārstēšanas ar Tabrecta laikā, ja Jums ir noteiktas blakusparādības. Nemainiet devu, nerunājot ar savu ārstu.

Norijiet Tabrecta tabletes veselas. Nelauziet, nekošļājiet vai nesasmalciniet tabletes.

Ja pēc Tabrecta lietošanas Jums rodas vemšana, vairs nelietoiet Tabrecta tabletes, kamēr nav pienācis laiks lietot nākamo devu.

Cik ilgi Tabrecta lietot

Turpiniet lietot Tabrecta tik ilgi, cik teicis ārsts.

Tā ir ilgstoša ārstēšana, kas var ilgt mēnešus vai gadus. Jūsu ārsts uzraudzīs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai terapija dod vēlamo efektu.

Ja Jums ir jautājumi par Tabrecta lietošanas ilgumu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Tabrecta vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Tabrecta vai ja kāds cits nejauši lietojis Jūsu zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai saņemtu padomu. Parādiet Tabrecta iepakojumu. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Tabrecta

Nelietoiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Tā vietā pagaidiet, līdz ir pienācis laiks lietot nākamo devu.

Ja pārtraucat lietot Tabrecta

Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, ārsts var uz laiku vai pavisam pārtraukt ārstēšanu ar Tabrecta. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien to nav teicis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Ja Jums rodas jebkādas nopietnas blakusparādības, kas uzskaitītas zemāk, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.** Viņš var ieteikt Jums pārtraukt zāļu lietošanu vai mainīt Jūsu devu.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Patoloģiski asins analīžu rezultāti, piemēram, augsts alanīnaminotransferāzes (ALAT) un/vai aspartātamīnotransferāzes (ASAT) līmenis, kas var būt aknu problēmu pazīme.
- Patoloģiski asins analīžu rezultāti, piemēram, augsts amilāzes un/vai lipāzes līmenis, kas var būt aizkuņģa dziedzera problēmu pazīme.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Patoloģiski asins analīžu rezultāti, piemēram, augsts bilirubīna līmenis, kas var būt aknu problēmu pazīme.
- Klepus, drudzis, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums vai sēkšana, kas var būt plaušu iekaisuma (pneimona, intersticiāla plaušu slimības) pazīme.
- Urinēšana retāk nekā parasti vai mazāka urīna daudzuma izdalīšanās nekā parasti, kas var būt nieru problēmu (nieru mazspēja, akūta nieru bojājuma) pazīme.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (akūta pankreatīta) pazīme.
- Alerģiska reakcija (paaugstināta jutība), kas var ietvert izsitumus, nātreni, drudzi, apgrūtinātu elpošanu vai zemu asinsspiedienu.

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir tās, kas uzskaitītas turpmāk. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, pastāstiet par tām savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Pietūkušas rokas, potītes vai pēdas (perifēra tūska).
- Slikta dūša un/vai vemšana.
- Nogurums un/vai vājums (nogurums, astēnija).
- Elpas trūkums (aizdusa).
- Ēstgribas zudums.
- Izmaiņas zarnu darbībā (caureja vai aizcietējums).
- Muguras sāpes.
- Klepus.
- Sāpes krūšu kurvī.
- Drudzis (pireksija).
- Samazināts svars.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Nieze ar vai bez izsitumiem (nieze vai nātrene).
- Izsitumi uz ādas.
- Ādas sāpes, jutīgums, apsārtums, karstums vai pietūkums, kas var liecināt par bakteriālu ādas infekciju (celulītu).

Patoloģiski asins analīžu rezultāti

Ārstēšanas ar Tabrecta laikā asins analīžu rezultāti var būt patoloģiski, kas var būt nieru, aknu vai elektrolītu problēmu pazīme. Tas var ietvert sekojošo:

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Zems albumīna līmenis asinīs.
- Augsts kreatinīna līmenis asinīs (viela, ko izdala nieres).
- Zems fosfātu līmenis asinīs.
- Zems nātrija līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tabrecta

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera folijas pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādus iepakojuma bojājumus vai bojājumu pazīmes.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tabrecta satur

- Aktīvā viela ir kapmatinibs.
- Katra 150 mg apvalkotā tablete satur kapmatiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 150 mg kapmatiniba.
- Katra 200 mg apvalkotā tablete satur kapmatiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg kapmatiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze; mannīts; krospovidons; povidons; magnija stearāts; bezūdens koloidālais silīcija oksīds; nātrijs laurilsulfāts (skatīt "Tabrecta satur nātriju" 2. punktā).
 - Apvalks (150 mg): hipromeloze; titāna dioksīds (E171); makrogols; talks; dzeltenais dzelzs oksīds (E172); sarkanais dzelzs oksīds (E172); melnais dzelzs oksīds (E172).
 - Apvalks (200 mg): hipromeloze; titāna dioksīds (E171); makrogols; talks; dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Tabrecta ārējais izskats un iepakojums

Tabrecta 150 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaiši oranži brūnas, ovālas tabletes. Tām vienā pusē ir "DU" un otrā pusē "NVR". Aptuvenais izmērs: 18,3 mm (garums) x 7,3 mm (platums).

Tabrecta 200 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir dzeltenas, ovālas tabletes. Tām vienā pusē ir "LO" un otrā pusē "NVR". Aptuvenais izmērs: 20,3 mm (garums) x 8,1 mm (platums).

Tabrecta apvalkotās tabletes ir pieejamas blisteros un ir pieejamas iepakojumos pa 60 vai 120 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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 filiaāl
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Īrija

Novartis Īrija 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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>