

ANNESS 1

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tabrecta 150 mg pilloli miksija b'rita

Tabrecta 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tabrecta 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha campatinib monoidrat dikloridrat ekwivalenti għal 150 mg capmatinib.

Tabrecta 200 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha kampatinib monoidrat dikloridrat ekwivalenti għal 200 mg kapmatinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Tabrecta 150 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita u ġejja għat-tond bit-truf imċanfrin, ta' lewn kannella fl-oranġjo ċar, ovali, bla sinjal imnaqqax, ittimbrata b'"DU" fuq naħa minnhom u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra. Daqs bejn wieħed u ieħor: 18.3 mm (tul) x 7.3 mm (wisa').

Tabrecta 200 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita u ġejja għat-tond bit-truf imċanfrin, ta' lewni sfar, ovali, bla sinjal imnaqqax, ittimbrata b'"LO" fuq naħa minnhom u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra. Daqs bejn wieħed u ieħor: 20.3 mm (tul) x 8.1 mm (wisa').

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tabrecta bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun b'ċelluli mhux żgħar (NSCLC) avanzat li kapaċi jinbidel u jwassal għall-ġene tal-fattur ta' tranżizzjoni mesenkimali-epiteljali exon 14 (METex14) skipping, li jeħtieġu terapija sistemika wara trattament mogħti qabel b'immunoterapija u/jew b'kimoterapija msejsa fuq platinu.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Tabrecta għandu jinbeda minn tabib bl-esperjenza fl-użu ta' terapiji għal kontra l-kanċer.

Il-pazjenti għandhom jintgħażlu għal trattament b'Tabrecta abbażi tal-preżenza ta' alterazzjonijiet ġenetiċi li jwasslu għal mutazzjoni tal-METex14 skipping tat-tessut tumurali jew tal-kampjuni tal-plażma billi jintuża test ivvalidat. Jekk ma tinqabad ebda alterazzjoni ġenetika fil-kampjun tal-plażma, it-tessut tumurali għandu jkun ittestjat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Požoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Tabrecta hi ta' 400 mg mill-ħalq darbtejn kuljum mal-ikel jew waħidha.

It-trattament għandu jitkompla skont is-sigurtà u t-tollerabbiltà għall-individwu u kemm-il darba l-pazjent qed jikseb benefiċċju kliniku mit-terapija.

Jekk tinqabeż id-doża ta' Tabrecta jew ikun hemm rimettar, il-pazjent m'għandux jagħmel tajjeb għad-doża maqbuża, imma għandu jieħu d-doża li jmissu skont l-iskeda mfassla.

Modifikazzjonijiet tad-doża

L-iskeda rrakkomandata bit-tnaqqis tad-doża biex jiġu kkontrollati r-reazzjonijiet mhux mixtieqa skont is-sigurtà u t-tollerabbiltà għall-individwu tinsab f'Tabella 1.

Tabella 1 Skeda bit-tnaqqis tad-doża ta' Tabrecta

Livell tad-doża	Doża u skeda	Numru u qawwa tal-pilloli
Doża inizzjali	400 mg darbtejn kuljum	Żewġ pilloli tal-200 mg / darbtejn kuljum
Tnaqqis tal-ewwel doża	300 mg darbtejn kuljum	Żewġ pilloli tal-150 mg / darbtejn kuljum
Tnaqqis tat-tieni doża	200 mg darbtejn kuljum	Pillola tal-200 mg / darbtejn kuljum

Id-doži ta' Tabrecta taħt il-200 mg darbtejn kuljum ma ġewx investigati waqt studji kliniċi.

F'Tabella 2 issib ir-rakkomandazzjonijiet għall-modifikazzjonijiet tad-doża ta' Tabrecta minħabba r-reazzjonijiet avversi.

Tabella 2 Modifikazzjonijiet tad-doża ta' Tabrecta biex jiġu kkontrollati r-reazzjonijiet mhux mixtieqa

Reazzjoni avversa	Gravità	Modifikazzjoni tad-doża
Marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD)/pulmonite	Kull grad ta' trattament relatat	Waqqaf Tabrecta għal kollox.
ALT iżolati u/jew żidied tal-AST mill-linja bażi, mingħajr żieda fl-istess hin fit-total tal-bilirubin	Grad 3 (>5.0 sa ≤20.0 x ULN)	Waqqaf Tabrecta momentarjament sakemm il-pazjent jirkupra għall-grad fil-linja bażi tal-ALT/AST. Jekk il-pazjent jirkupra għall-linja bażi fi żmien sebat ijiem, mela erġa' ibda Tabrecta bl-istess doża, jew inkella erġa' ibda Tabrecta b'doża mnaqqsa skont Tabella 1.
	Grad 4 (>20.0 x ULN)	Waqqaf Tabrecta għal kollox.

Żidiet fl-ALT u/jew AST flimkien ma' żieda fl-istess ħin fit-total ta' bilirubin, fin-nuqqas ta' kolestasi jew emolisi	Jekk il-pazjent jiżviluppa ALT u/jew AST ta' >3 x ULN flimkien mat-total ta' bilirubin ta' >2 x ULN, irrispettivament mill-grad fil-linja bażi	Waqqaf Tabrecta għal kollox.
Żieda iżolata fit-total ta' bilirubin mill-linja bażi, mingħarj żieda fl-istess ħin fl-ALT u/jew AST	Grad 2 (>1.5 sa ≤3.0 x ULN)	Waqqaf Tabrecta momentarjament sakemm il-pazjent jirkupra għall-grad fil-linja bażi tal-bilirubin. Jekk il-pazjent jirkupra għall-linja bażi fi żmien sebat ijiem, mela erga' ibda Tabrecta bl-istess doża, jew inkella erga' ibda Tabrecta b'doża mnaqqsa skont Tabella 1.
	Grad 3 (>3.0 sa ≤10.0 x ULN)	Waqqaf Tabrecta momentarjament sakemm il-pazjent jirkupra għall-grad fil-linja bażi tal-bilirubin. Jekk il-pazjent jirkupra għall-linja bażi fi żmien sebat ijiem, mela erga' ibda Tabrecta b'doża mnaqqsa skont Tabella 1, jew waqqaf Tabrecta għal kollox.
	Grad 4 (>10.0 x ULN)	Waqqaf Tabrecta għal kollox.
Żieda tal-kreatinina fis-serum	Grad 2 (>1.5 sa ≤3.0 x ULN)	Waqqaf Tabrecta momentarjament sakemm il-pazjent jirkupra għall-grad fil-linja bażi tal-kreatinina fis-serum. Jekk il-pazjent jirkupra għall-linja bażi, erga' ibda Tabrecta bl-istess livell tad-doża.
	Grad 3 (>3.0 sa ≤6.0 x ULN)	Waqqaf Tabrecta momentarjament sakemm il-pazjent jirkupra għall-grad fil-linja bażi tal-kreatinina fis-serum. Jekk il-pazjent jirkupra għall-linja bażi, erga' ibda Tabrecta b'doża mnaqqsa skont Tabella 1.
	Grad 4 (>6.0 x ULN)	Waqqaf Tabrecta għal kollox.

Rimettar	Grad 2	Waqqaf Tabrecta momentarjament sakemm tissolva s-sitwazzjoni għal grad ≤ 1 . Jekk tissolva s-sitwazzjoni għal grad ≤ 1 erga' ibda Tabrecta bl-istess livell tad-doża.
	Grad 3	Waqqaf Tabrecta momentarjament sakemm tissolva s-sitwazzjoni għal grad ≤ 2 . Jekk tissolva s-sitwazzjoni għal grad ≤ 2 erga' ibda Tabrecta b'doża mnaqqa skont Tabella 1.
	Grad 4	Waqqaf Tabrecta momentarjament sakemm tissolva s-sitwazzjoni għal grad ≤ 2 . Jekk tissolva s-sitwazzjoni għal grad ≤ 2 erga' ibda Tabrecta b'doża mnaqqa skont Tabella 1.
Reazzjonijiet avversi oħrajn	Grad 2	Żomm il-livell tad-doża. Jekk mhux tollerabbli, ikkunsidra li twaqqaf momentarjament Tabrecta sakemm tissolva s-sitwazzjoni, u erga' kompli Tabrecta b'doża mnaqqa skont Tabella 1.
	Grad 3	Waqqaf momentarjament Tabrecta sakemm tissolva s-sitwazzjoni, u erga' kompli Tabrecta b'doża mnaqqa skont Tabella 1.
	Grad 4	Waqqaf Tabrecta għal kollox.
Abbrevjazzjonijiet: ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartat aminotransferasi; ULN, l-ogħla limitu tan-normal. Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Linja bażi = fil-mument tat-tnedija tat-trattament.		

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti minn 65 sena 'l fuq (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Wiehed għandu joqgħod attent f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi minhabba li Tabrecta ma giex studjat f'dawn il-pazjenti. Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew gravi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tabrecta fit-tfal minn età ta' 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tabrecta għandu jittiehed mill-ħalq darbtejn kuljum mal-ikel jew waħdu. Il-pazjenti b'diffikultajiet biex jibilgħu għandhom jiġu rrakkomandati jieħdu Tabrecta mal-ikel. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ biex tkun żgur li tittiehed id-doża sħiħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Evalwazzjoni tal-qagħda ta' alterazzjonijiet tal-METex14 skipping

Meta tintebaħ bil-preżenza ta' alterazzjonijiet li jwasslu għal METex14 skipping bl-użu ta' kampjuni abbażi ta' tessut jew plazma, huwa importanti li jingħażel test li huwa vvalidat kif jixraq kif ukoll b'saħħtu sabiex tevita riżultati negattivi foloz jew pożittivi foloz. Irreferi għal sezzjoni 5.1 biex tara l-karatteristiċi tat-testijiet.

Marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD)/pulmonite

ILD/pulmonite, li jafu jkunu fatali, sehhew f'pazjenti ttrattati b'Tabrecta (ara sezzjoni 4.8). Għandha titwettag investigazzjoni mill-ewwel jekk xi pazjent ikollu sintomi pulmonari ġodda jew li marru għall-aġħar u li jindikaw ILD/pulmonite (eż. dispnea, sogħla, deni). Tabrecta għandu jitwaqqaf minnufih f'pazjenti b'suspett ta' ILD/pulmonite u jitwaqqaf għal kollox jekk ma jkunux identifikati kawżi oħrajn li jisgħu jwasslu għal ILD/pulmonite (ara sezzjoni 4.2).

Effetti epatiċi

Kien hemm żidiet fit-transaminasi f'pazjenti ttrattati b'Tabrecta (ara sezzjoni 4.8). Għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied (li jinkludu tal-ALT, tal-AST u tat-total ta' bilirubin) qabel it-tneġġja tat-trattament, kull ġimagħtejn matul l-ewwel tliet xhur ta' trattament, u wara darba fix-xahar jew kif indikat klinikament, b'testijiet aktar spissi f'pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminasi jew bilirubin. Abbażi tal-gravità tar-reazzjoni avversa, waqqaf Tabrecta momentarjament, naqqas id-doża, jew waqqfu għal kollox (ara sezzjoni 4.2).

Żidiet tal-enzimi fil-frixa

Kien hemm żidiet fil-livelli tal-amilasi u l-lipasi f'pazjenti ttrattati b'Tabrecta (ara sezzjoni 4.8). Għandu jkun hemm osservazzjoni tal-amilasi u l-lipasi fil-linja bażi u regolarment matul it-trattament b'Tabrecta. Abbażi tal-gravità tar-reazzjoni avversa, waqqaf Tabrecta momentarjament, naqqas id-doża, jew waqqfu għal kollox (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità tal-embrijun u l-fetu

Abbażi ta' dak li nstab minn studji fuq l-annimali u dwar il-mod kif jaħdem, Tabrecta jista' jagħmel ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila minhabba l-fetotossiċità u t-teratoġeniċità tiegħu (ara sezzjoni 4.6). Nisa tqal u nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu jekk Tabrecta jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta tohroġ tqila waqt li qed tiehu Tabrecta. Nisa attivi sesswalment u li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara l-aħħar doża. Wiehed għandu

jivverifika jekk nisa li jistgħu joħorġu tqal humiex tqal jew le qabel it-tnedija tat-trattament b'Tabrecta.

Pazjenti rġiel li għandhom is-sieħba sesswali tagħhom tqila, jew li tista' tkun tqila, jew li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kondoms waqt it-trattament b'Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara l-aħħar doża.

Riskju ta' fotosensittività

Abbażi ta' dak li nstab minn studji fuq l-annimali, jista' jkun hemm ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività b'Tabrecta (ara sezzjoni 5.3). Fl-Istudju GEOMETRY mono-1, kien irrakkomandat li l-pazjenti jllimitaw l-espożizzjoni diretta għar-raġġi ultravjola waqt it-trattament b'Tabrecta u li jadottaw il-miżuri protettivi li ġejjin: li tintuża krema għal kontra x-xemx f'partijiet tal-ġisem esposti, u li jintlibsu hwejjeġ protettivi u nuċċali tax-xemx. Dawn il-miżuri għandhom jinżammu għal mill-inqas sebat ijiem wara l-aħħar doża.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn

Hemm possibbiltà ta' interazzjonijiet bejn mediċini oħrajn u Tabrecta bħala vittma jew perpetratur (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Capmatinib jiġi mmetabolizzat permezz tal-enzima CYP3A4 u l-aldeidi ossidasi. Ir-riskju ta' interazzjoni ma' xi mediċina permezz tal-aldeidi ossidasi ma' ġiex evalwat minhabba li m'hemm x inibituri rilevanti klinikament ikkonfermati.

Effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq Tabrecta

Inibituri qawwija ta' CYP3A

F'suġġetti b'saħħithom, mogħtija fl-istess hin doża waħda ta' 200 mg capmatinib ma' itraconazole inibitur qawwi ta' CYP3A (200 mg darba kuljum għal għaxart ijiem) wassal għal żieda fl-AUC_{inf} ta' capmatinib bi 42% bl-ebda bidla fis-C_{max} ta' capmatinib imqabbel ma' meta capmatinib ingħata waħdu. Il-pazjenti għandhom ikunu mmoniterati mill-qrib minhabba reazzjonijiet avversi waqt li Tabrecta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A, li jinkludu imma mhux biss, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil, u voriconazole.

Indutturi qawwija ta' CYP3A

F'suġġetti b'saħħithom, mogħtija fl-istess hin doża waħda ta' 400 mg capmatinib ma' rifampicin induttur qawwi ta' CYP3A (600 mg darba kuljum għal disat ijiem) wassal għal tnaqqis fl-AUC_{inf} ta' capmatinib b'67% u għal tnaqqis fis-C_{max} b'56% imqabbel ma' meta capmatinib ingħata waħdu. Tnaqqis fl-espożizzjoni għal capmatinib jista' jwassal biex titnaqqas l-attività antitumurali ta' Tabrecta. L-ghoti flimkien ta' Tabrecta ma' indutturi qawwija ta' CYP3A, li jinkludu imma mhux biss, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin u l-fexfiex tar-raba' (*Hypericum perforatum*), għandu jiġi evitat. Wiehed għandu jikkunsidra prodott mediċinali alternattiv li ma jwassalx biex jinduċi CYP3A, jew inkella b'ċans minimu li jwassal għal dan.

Indutturi moderati ta' CYP3A

Simulazzjonijiet ta' mudelli farmakokinetiċi bbażati fuq il-fizjoloġija (PBPK) bassru li l-ghoti flimkien ta' doża ta' 400 mg capmatinib ma' efavirenz induttur moderat ta' CYP3A (600 mg kuljum għal 20 jum) għandu jwassal għal tnaqqis ta' 44% fl-AUC_{0-12h} ta' capmatinib u għal tnaqqis ta' 34% fis-C_{max} fi stat wieqaf imqabbel mal-ghoti ta' capmatinib waħdu. Tnaqqis fl-espożizzjoni għal

capmatinib jista' jwassal biex titnaqqas l-attività antitumurali ta' Tabrecta. Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Tabrecta flimkien ma' indutturi moderati ta' CYP3A.

Agenti li jgħollu l-pH gastriku

Capmatinib juri solubbiltà dipendenti għall-pH u jsir ftit li xejn solubbli malli jiżdied il-pH *in vitro*. F'suġġetti b'saħħithom, mogħtija fl-istess hin doża waħda ta' 600 mg capmatinib ma' rabeprazole inibitur tal-pompa protonika (20 mg darba kuljum għal erbat ijiem) wassal għal tnaqqis fl-AUC_{inf} ta' capmatinib b'25% u għal tnaqqis fis-C_{max} bi 38% imqabbell ma' meta capmatinib ingħata waħdu. Ma tantx hemm possibbiltà li jkun hemm interazzjonijiet relevanti klinikament bejn mediċina u oħra bejn capmatinib u agenti li jnaqqsu l-aċidu gastriku minhabba li l-għoti flimkien ma' rabeprazole ma kellu ebda effett sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta' capmatinib.

Effetti ta' Tabrecta fuq prodotti mediċinali oħrajn

Sottostrati tal-enzimi ta' CYP

Kienet osservata inibizzjoni moderata ta' CYP1A2 meta capmatinib ingħata flimkien mal-kafeina sottostrat sensitiv ta' CYP1A2. L-għoti flimkien ta' capmatinib (400 mg darbtejn kuljum) mal-kafeina żied l-AUC_{inf} tal-kafeina b'134%. Jekk capmatinib jingħata flimkien ma' sottostrati tal-indiċi terapewtiku dejjaq ta' CYP1A2, bħalma huma theophylline u tizanidine, jaf ikun hemm bżonn li titnaqqas id-doża tal-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin.

Ma tantx hemm possibbiltà li jkun hemm interazzjonijiet relevanti klinikament bejn mediċina u oħra bejn capmatinib u sottostrati ta' CYP3A minhabba li l-għoti flimkien ma' capmatinib ma kellu ebda effett sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta' midazolam (sottostrat ta' CYP3A).

P-glikoproteina (P-gp) u sottostrati tal-proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP)

F'pazjenti bil-kanċer, l-għoti flimkien ta' digoxin (sottosrat ta' P-gp) ma' doži multipli ta' capmatinib (400 mg darbtejn kuljum) żied l-AUC_{inf} ta' digoxin b'47% u żied is-C_{max} b'74% imqabbell ma' meta ngħata digoxin waħdu. F'pazjenti bil-kanċer, l-għoti flimkien ta' rosuvastatin (sottosrat ta' BCRP) ma' doži multipli ta' capmatinib (400 mg darbtejn kuljum) żied l-AUC_{inf} ta' rosuvastatin b'108% u żied is-C_{max} b'204% imqabbell ma' meta ngħata rosuvastatin waħdu. L-għoti flimkien ta' Tabrecta ma' sottosrat ta' P-gp jew BCRP jista' jwassal biex tiżdied l-inċidenza u l-gravità ta' reazzjonijiet avversi ta' dawn is-sottostrati. Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Tabrecta flimkien ma' sottostrati ta' P-gp (digoxin, dabigatran etexilate, colchicine, sitagliptin, saxagliptin u posaconazole) jew ta' BCRP (methotrexate, rosuvastatin, pravastatin, mitoxantrone u sulphasalazine). Jekk capmatinib jingħata flimkien ma' sottostrati tal-indiċi terapewtiku dejjaq ta' P-gp jew BCRP, jaf ikun hemm bżonn li titnaqqas id-doża tal-prodott mediċinali mogħti miegħu.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettivi f'irġiel u nisa

Nisa attivi sesswalment u li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv (metodi li jwasslu għal anqas minn rata' ta' tqala ta' 1%) waqt it-trattament b'Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara l-aħħar doża.

Pazjenti rġiel li għandhom is-sieħba sesswali tagħhom tqila, jew li tista' tkun tqila, jew li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kondoms waqt it-trattament b'Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' capmatinib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Abbażi ta' dak li nstab minn studji fuq l-annimali u dwar il-mod kif jaħdem, capmatinib huwa suspettat li jista' jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Tabrecta m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'capmatinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Wiehed għandu jivverifika jekk nisa li jistgħu joħorġu tqal humiex tqal jew le qabel it-tnedija tat-trattament b'Tabrecta.

Treddigh

Mhux magħruf jekk capmatinib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem wara li jingħata Tabrecta. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' capmatinib jew tal-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-annimali. Ir-riskju għat-trabi mreddegħa mhux eskluż. Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi gravi fi trabi mreddegħa, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemm ebda *data* disponibbli dwar l-effett ta' capmatinib fuq il-fertilità fil-bnedmin. Ma twettqu ebda studji dwar l-effett ta' capmatinib fuq il-fertilità tal-annimali.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Tabrecta m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma edema periferali (68.1%), dardir (45.0%), gheja (35.6%), zieda fil-kreatinina fid-demm (35.0%), rimettar (25.6%), dispnea (23.8%), nuqqas ta' aptit (21.9%) u wġiġh fid-dahar (21.3%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni fi grad 3 jew 4 huma edema periferali (17.5%), zieda fil-lipasi (9.4%), gheja (8.8%), zieda fl-ALT (8.1%), dispnea (6.9%) u zieda fl-amilasi (5.6%).

Reazzjonijiet avversi serji kienu rrapportati f'38 minn 160 pazjent (23.8%) mogħtija Tabrecta. Reazzjonijiet avversi serji f' $>2\%$ tal-pazjenti kienu jinkludu dispnea (6.3%), ILDP/pulmonite (5.0%), ċellulite (3.1%) u edema periferali (3.1%).

Interruzzjonijiet tad-doża kienu rrapportati f'84 minn-160 pazjent (52.5%). Reazzjonijiet avversi li kellhom bżonn li titwaqqaf id-doża kienu jinkludu edema periferali (16.9%), zieda fil-kreatinina fid-demm (13.1%), zieda fil-lipasi (8.1%), dardir (8.1%), zieda fl-ALT (6.3%), zieda fl-amilasi (5.6%), gheja (5.6%), rimettar (5.6%), dispnea (4.4%), zieda fil-bilirubin fid-demm (3.1%) u zieda fl-AST (3.1%).

Interruzzjonijiet tad-doża kienu rrapportati f'53 minn-160 pazjent (33.1%). Reazzjonijiet avversi li kellhom bżonn tnaqqis tad-doża kienu jinkludu edema periferali (18.8%), zieda fl-ALT (5.0%), zieda fil-kreatinina fid-demm (3.8%), gheja (3.1%) u dardir (2.5%).

Twaqqif sħiħ tad-doża kien irrappurtat f'22 minn-160 pazjent (13.8%). L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li wasslu biex jitwaqqaf Tabrecta għal kollox kienu ILDP/pulmonite (3.8%), edema periferali (2.5%), zieda fl-AST (1.9%), gheja (1.9%), zieda fl-ALT (1.3%), zieda fil-bilirubin fid-demm (1.3%), dispnea (1.3%), zieda fil-lipasi (1.3%), zieda fl-amilasi (0.6%), zieda fil-kreatinina fid-demm (0.6%) u urtikarja (0.6%).

Tabella bil-lista ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' Tabrecta kienet evalwata f'pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku fi studju f'Fażi II pivotali, globali, prospettiv, b'koorti multi, mhux randomizzat, open-label (GEOMETRY mono-1) bejn il-koorti kollha (N=373), kienet x'kienet il-qagħda tat-trattament mogħti qabel jew id-disregulazzjoni MET (mutazzjoni u/jew amplifikazzjoni). Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet

avversi jissejsu fuq il-frekwenzi ta' episodji avversi mill-kawzi kollha identifikati f'160 pazjent b'mutazzjonijiet tal-METex14 skipping esposti għal capmatinib mogħti skont id-doża rrakkomandata, filwaqt li l-frekwenzi għal tibdiliet fil-parametri tal-laboratorju jissejsu fuq mogħdija għall-agħar mil-linja bażi b'mill-inqas grad 1 (gradazzjoni skont il-verżjoni 4.03 ta' CTCAE). Il-profil ta' sigurtà għall-pazjenti kollha f'GEOMETRY mono-1 (N=373) u għall-pazjenti b'mutazzjonijiet tal-METex14 skipping (N=160) huwa komparabbli. Id-dewmien medjan tal-espożizzjoni ta' capmatinib fil-koorti kollha ta' pazjenti b'mutazzjoni tal-MET kien ta' 34.9 ġimghat (medda: 0.4 sa 269.6 ġimghat). Fost il-pazjenti mogħtija capmatinib, 55.0% kienu esposti għal mill-inqas sitt xhur u 36.3% kienu esposti għal mill-inqas sena.

Ir-reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi qed jitniżżlu skont is-sistema ta' klassifika tal-organi fid-databa MedDRA (Tabella 3). F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tissejjes fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$). F'kull gabra ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi f'pazjenti (N=160) li għandhom mutazzjonijiet tal-METex14 skipping fl-istudju GEOMETRY mono-1

Reazzjoni avversa	Gradi kollha Kategorija tal-frekwenza	Il-gradi kollha %	Grad ^{3/4} %
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Ċellulite	Komuni	5.6	2.5*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Nuqqas ta' aptit	Komuni ħafna	21.9	1.3*
Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali			
Dispnea	Komuni ħafna	23.8	6.9*
Sogħla	Komuni ħafna	17.5	0.6*
ILD/pulmonite ¹	Komuni	7.5	4.4*
Disturbi gastrointestinali			
Rimettar	Komuni ħafna	25.6	0.6*
Dardir	Komuni ħafna	45.0	0.6*
Dijarrea	Komuni ħafna	16.9	-
Konstipazzjoni	Komuni ħafna	13.1	1.3*
Disturbi fis-sistema immunitarja			
Sensittività eċċessiva [†]	Mhux komuni	0.3	0.3
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Ħakk	Komuni ħafna	10.6	0.6*
Raxx ²	Komuni ħafna	10.0	-
Urtikarja	Komuni	2.5	0.6*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Edema periferali ³	Komuni ħafna	68.1	17.5*
Deni ⁴	Komuni ħafna	11.9	1.3*
Għeja ⁵	Komuni ħafna	35.6	8.8*
Ugħigh fid-dahar	Komuni ħafna	21.3	1.3*
Telf ta' piż	Komuni ħafna	12.5	-
Ugħigh mhux kardijaku fis-sider ⁶	Komuni	9.4	1.3*

Investigazzjonijiet			
Tnaqqis fl-albumina	Komuni hafna	78.3	1.9*
Tnaqqis fil-kreatinina	Komuni hafna	74.5	0.6*
Żieda fl-alanina aminotransferasi	Komuni hafna	45.9	11.5
Żieda fl-amilasi	Komuni hafna	37.2	7.1
Żieda fil-lipasi	Komuni hafna	33.3	11.5
Żieda fl-aspartat aminotransferasi	Komuni hafna	33.8	5.7
Tnaqqis fil-fosfat	Komuni hafna	30.1	4.5
Tnaqqis fis-sodju	Komuni hafna	22.9	4.5
Żieda fil-bilirubin	Komuni	8.3	0.6*
1	ILD/pulmonite tinkludi t-termini ppreferuti (TPi) ta’ ILD, pulmonite u pulmonite organizzata.		
2	Raxx jinkludi TPi ta’ raxx, raxx makulopapulari, u raxx vexxikulari.		
3	Edema periferali tinkludi t-TPi ta’ edema periferali u nefha periferali.		
4	Deni jinkludi TPi ta’ zieda fit-temperatura tal-ġisem u deni.		
5	Għeja tinkludi t-TPi ta’ għeja u astenja.		
6	Ugħigh mhux kardijaku fis-sider jinkludi t-TPi ta’ skumdità fis-sider, ugħigh muskuloskeletaliku fis-sider, ugħigh mhux kardijaku fis-sider u wġigh fis-sider.		
*	Ebda reazzjoni avversa ta’ grad 4 ma kienet irrappurtata fost pazjenti b’mutazzjonijiet tal-METex14 skipping f’GEOMETRY mono-1.		
†	Kienet osservata sensittività eċċessiva f’pazjenti b’tumuri solidi ttrattati b’Tabrecta bħala monoterapija (N=580). Kienet osservata sensittività eċċessiva wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq u fi programmi ta’ aċċess imwessa’ b’Tabrecta.		
Kienu rrappurtati każijiet ta’ ħsara akuta fil-kliewi (n=1), insuffiċjenza tal-kliewi (n=4) u pankreatite akuta (n=1) fost pazjenti b’amplifikazzjoni tal-MET f’GEOMETRY mono-1.			

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ILD/pulmonite

Kienu rrappurtati ILD/pulmonite ta' kull grad fi 12 minn 160 pazjent (7.5%). Kienu rrappurtati ILD/pulmonite ta' grad 3 f'7 pazjenti (4.4%), b'episodju fatali wieħed ta' pulmonite relatata mat-trattament (0.6%) u episodju wieħed fatali ta' pulmonite organizzata (0.6%). ILD/pulmonite seħħew f'6 minn 63 pazjent (9.5%) li diġà kellhom storja ta' radjuterapija u f'6 minn 97 pazjent (6.2%) li qatt ma nġataw radjuterapija qabel. Sitt pazjenti (3.8%) waqqfu Tabrecta għal kollox minhabba ILD/pulmonite. ILD/pulmonite ġraw l-aktar matul bejn wieħed u iehor l-ewwel 3 xhur mit-trattament. Iż-żmien medjan sakemm l-ILD/pulmonite laħqu grad 3 jew aktar kien ta' 7.9 ġimġhat (medda: 0.7 sa 88.4 ġimġhat).

Effetti fuq il-fwied

Kienu rrappurtati żidiet fl-ALT/AST ta' kull grad f'24 minn 160 pazjent (15.0%). Dehru żidiet fl-ALT/AST fi grad 3 jew 4 fi 13 minn 160 pazjent (8.1%) ittrattati b'Tabrecta. Tliet pazjenti (1.9%) waqqfu Tabrecta għal kollox minhabba żidiet fl-ALT/AST. Iż-żidiet fl-ALT/AST ġraw l-aktar matul bejn wieħed u iehor l-ewwel 3 xhur mit-trattament. Iż-żmien medjan sakemm l-ALT/AST żiedu għal grad 3 jew aktar kien ta' 6.4 ġimġhat (medda: 2.1 sa 17.9 ġimġhat).

Żidiet fl-enzimi fil-frixa

Kienet irrappurtata kull tip ta' żieda fl-amilasi/il-lipasi f'27 minn 160 pazjent (16.9%). Kienu rrappurtati żidiet fl-amilasi/il-lipasi fi grad 3 jew 4 fi 18 minn 160 pazjent (11.3%) ittrattati b'Tabrecta. Tliet pazjenti (1.9%) waqqfu Tabrecta għal kollox minhabba żidiet fl-amilasi/fil-lipasi. Iż-żmien medjan sakemm l-amilasi u l-lipasi żiedu għal grad 3 jew aktar kien ta' 10.1 ġimġhat (medda: 2.3 sa 68.0 ġimġhat).

Edema periferali

Kull grad ta' edema periferali kien irrappurtat f'109 pazjenti minn 160 (68.1%). Din ir-reazzjoni avversa tinkludi t-TPi ta' edema periferali, li kienet l-aktar frekwenti b'65.6% u nefha periferali li seħħet f'4.4% tal-pazjenti. Kienet irrappurtata edema periferali fi grad 3 jew 4 fi 28 pazjent minn 160 (17.5%) ittrattati b'Tabrecta. Erba' pazjenti (2.5%) ma komplewx jiehdu Tabrecta minhabba edema

periferali. Iż-żmien medju sa ma feġġet edema periferali fi grad 3 jew ogħla kien ta' 30.1 ġimghat (medda: 1.4 sa 219.1 ġimghat).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mill-160 pazjent b'mutazzjonijiet tal-METex14 skipping fl-Istudju GEOMETRY mono-1 li ngħataw 400 mg capmatinib darbtejn kuljum, 85% kellhom 65 sena jew aktar, u 4.4% kellhom 85 sena jew aktar. Il-frekwenza ta' episodji fi grad ≥ 3 żdiedet bl-età. Episodji serji b'rabta mat-trattament kienu aktar frekwenti f'pazjenti li kellhom bejn ≥ 65 u < 75 sena (23.2%) u daww li kellhom ≥ 85 sena (28.6%) meta mqabbel ma' daww il-pazjenti li kellhom bejn ≥ 75 u < 85 sena u pazjenti iżgħar minn 65 sena (8.3%), minkejja li dan it-tqabbil huwa limitat minhabba l-kampjun żgħir ta' pazjenti li kellhom ≥ 85 sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fl-istudji kliniċi hemm esperjenza limitata dwar doża eċċessiva b'Tabrecta. Il-pazjenti għandhom ikunu segwiti mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandhom jittiehdu miżuri ta' support ġenerali u jingħata trattament sintomatiku f'każijiet ta' doża eċċessiva ssuspettata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi, Kodiċi ATC: L01EX17.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Capmatinib hu inibitur tar-riċettur tat-tirosin kinasi MET. Capmatinib ma jhallix il-fosforilazzjoni ta' MET (kemm l-awtofosforilazzjoni u l-fosforilazzjoni mibdija permezz tal-fattur tat-tkabbir tal-epatoċiti [HGF] ligandi), il-fosforilazzjoni tal-proteini ta' senjalazzjoni 'l isfel minhabba MET, kif ukoll il-proliferazzjoni u s-sopravivenza taċ-ċelluli tumurali dipendenti fuq MET.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizioloġija kardijaka

Capmatinib ma tawwalx l-intervall tal-QT għal xi estremità rilevanti klinikament wara li ngħata Tabrecta skont id-doża rrakkomandata.

Sejba tal-qagħda ta' METex14 skipping

F'GEOMETRY mono-1, il-mutazzjonijiet tal-MET exon 14 skipping kienu ddeterminati billi ntuża test PCR kwalitattiv li jieħu stampa dak il-ħin stess tas-sitwazzjoni (RT-PCR) maħsub sabiex jidentifika exon 14-imħassar ta' MET mRNA li jirriżulta minn tessuti umani fissi bil-formalina u inkluzi fil-paraffin. It-test huwa indikat bħala għajnuna sabiex jingħaḥlu pazjenti b'kanċer tal-pulmun b'ċelluli mhux żgħar (NSCLC) li t-tumuri tagħhom iġorru mutazzjoni ta' MET li twassal għal tħassir in-frame tal-exon 14 kollha (141 bażi) fl-mRNA għat-trattament ta' capmatinib.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' capmatinib fit-trattament ta' pazjenti b'NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjoni tal-MET exon 14 (METex14) skipping kienet studjata fl-Istudju GEOMETRY mono-1, studju f'Fażi II prospettiv, b'koorti multi, mhux randomizzat, open-label. Il-pazjenti (N=373) imsiehba fil-koorti tal-istudju ntgħażlu skont l-istatut tat-trattament li kienu qed jingħataw qabel u d-disregulazzjoni tal-MET (mutazzjoni u/jew amplifikazzjoni) tagħhom. Pazjenti b'mutazzjoni tal-METex14 skipping (N=160) issiehbu fil-koorti b'MET mibdula kienet x'kienet l-amplifikazzjoni tal-MET. L-effikaċja muriġa ta' capmatinib tisejjes fuq Koorti 4 u 6 li kienu jsiehbu fihom 100 pazjent mogħtija trattament qabel.

Fil-koorti b'MET mibdula, pazjenti b'NSCLC eligibbli kienu mitluba li jkollhom Riċettur tal-Fattur ta' Tkabbir Epidermali (EGFR) tat-tip selvaġġ (għat-thassir ta' exon 19 u l-mutazzjonijiet tas-sostituzzjoni exon 21 L858R) u statut negattiv tal-Kinasi Limfoma Anaplastika (ALK), u mutazzjoni tal-METex14 skipping b'mill-inqas ferita waħda li tista' titkejjel skont kif iddefinit f'verżjoni 1.1 tar-Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), kif ukoll b'qagħda operattiva (PS) ta' 0 sa 1 skont l-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Pazjenti b'metastasi sintomatika tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) li ma kenux stabbli newrologikament jew li kellhom bżonn dożi miżjuda ta' steroidi matul il-ġimagħtejn ta' qabel biex jikkontrollaw is-sintomi tas-CNS, pazjenti b'mard kardijaku serju mhux ikkontrollat klinikament, jew pazjenti li diġà ngħataw trattament bi kwalunwe inibitur ta' MET jew HGF ma kenux eligibbli għall-istudju.

Fil-koorti b'MET mibdula, issiehbu u ngħataw trattament b'Tabrecta total ta' 100 pazjent adulti mogħtija trattament qabel b'NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjoni tal-METex14 skipping. Il-pazjenti ngħataw trattament qabel b'tip wiehed jew b'żewġ tipi ta' terapija sistemika għal mard avvanzat, hlief 3 pazjenti li rċevew minn qabel 3 terapiji sistemiċi qabel rċevew capmatinib. Id-dewmien medju tal-espożizzjoni ta' capmatinib kien ta' 27.9 ġimgħat.

Il-pazjenti komplew bit-trattament sakemm kien magħruf li l-marda kompliet tavvanza, kien hemm intolleranza għat-terapija, jew l-investigatur iddetermina li l-pazjent ma kienx qed jikseb aktar benefiċċju kliniku.

Il-karatteristiċi demografiċi tal-pazjenti mogħtija trattament qabel kienu 56% nisa, b'età medjana ta' 70 sena (medda: 49 sa 90 sena), 29% kellhom 75 sena jew aktar, 73% bojod, 24% Ażjatiċi, 1.0% suwed, 59% qatt ma pejpu, 37% kienu jpejpu qabel, 78% kellhom adenokarċinoma, 26% kellhom ECOG PS 0, 73% kellhom ECOG PS 1, u 17% kellhom metastasi tas-CNS. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (62%) kellhom mard fi stadju IV. Wiehed u disghin fil-mija tal-pazjenti kienu ngħataw kemoterapija, 86% ingħataw minn qabel kemoterapija li tinvolvi l-platinu, 32% ingħataw minn qabel immunoterapija, u 16% irċevew minn qabel żewġ terapiji sistemiċi.

L-endpoint primarju tal-istudju kien ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR) kif iddeterminat fil-Blinded Independent Review Committee (BIRC) skont RECIST 1.1. L-endpoint sekondarju ewlieni kien it-tul ta' żmien tar-rispons (DOR) skont BIRC.

F'Tabella 4 qed jingħata sommarju tar-riżultat dwar l-effikaċja li haġġu mill-Istudju GEOMETRY mono-1 għall-pazjenti b'NSCLC b'mutazzjoni tal-METex14 skipping li ġew ittrattati qabel.

Tabella 4 Riżultati dwar l-effikaċja skont BIRC f'pazjenti b'NSCLC b'mutazzjoni tal-METex14 skipping li ġew ittrattati qabel mogħtija Tabrecta f'GEOMETRY mono-1 (l-aħħar żjara tal-aħħar pazjent:16-Mejju-2023)

Parametri tal-effikaċja	Popolazzjoni Generali ttrattata qabel	Koort 4 (2/3L) N=69	Koort 6 (2L) N=31
Rata ta' rispons ġenerali^a (95% CI)^b	44.0% (34.1, 54.3)	40.6% (28.9, 53.1)	51.6% (33.1, 69.8)
Rispons sħiħ (CR), n (%)	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
Rispons parzjali (PR), n (%)	43 (43.0)	27 (39.1)	16 (51.6)
Kemm iddum taħdem il-medicina^a			
Numru ta' dawg li rreagixxew, n	44	28	16
Medjan, xhur (95% CI) ^c	9.72 (5.62, 12.98)	9.72 (5.55, 12.98)	9.05 (4.17, 27.60)
Abbrevjazzjonijiet: CI, intervall ta' kunfidenza; ORR: CR+PR. ^a Iddeterminat skont RECIST v1.1. ^b Clopper and Pearson binomjali eżatt 95% CI. ^c Skont kif stmat minn Kaplan-Meier.			

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Tabrecta f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażma malinn tal-pulmun (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Capmatinib wera żidiet proporzjonali għad-doża fl-espożizzjoni sistemika (AUC_{inf} u C_{max}) f'kull firxa tad-doża analizzata (200 sa 400 mg darbtejn kuljum). Huwa mistenni li jinkiseb stat wieqaf wara madwar tliet ijiem wara li tittiehed id-doża ta' 400 mg capmatinib mill-ħalq darbtejn kuljum, bil-medja ġeometrika tal-proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.39 (koeffiċjenza tal-varjazzjoni (CV): 42.9%). Il-varjabbiltà tas- C_{max} u l- AUC_{tau} bejn individwu u ieħor kienet stmata li tkun 38% u 40%, rispettivament.

Assorbiment

Fil-bnedmin, l-assorbiment ikun mgħaġġel wara li capmatinib jittiehed mill-ħalq. F'kundizzjoni ta' sawm, l-ogħla livelli ta' capmatinib fil-plażma (C_{max}) intlaħqu bejn wieħed u ieħor madwar siegħa u sagħtejn (T_{max}) wara doża ta' 400 mg ta' pilloli capmatinib meħuda mill-ħalq f'pazjenti bil-kanċer. F'sitwazzjoni meta jittiehed l-ikel, it- T_{max} hu ta' madwar 4 sa 6 sigħat. L-assorbiment tal-pilloli capmatinib wara li jittiehdu mill-ħalq huwa stmat li jkun ta' aktar minn 70%.

L-effett tal-ikel

L-ikel ma jbidilx il-bijodisponibbiltà ta' capmatinib b'tali mod li jkun qawwi klinikament. Tabrecta jista' jingħata wahdu jew mal-ikel (ara s-sezzjoni 4.2).

Meta capmatinib ingħata mal-ikel lil suġġetti b'saħħithom, l-ghoti mill-ħalq ta' doża wahda ta' 600 mg ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham għolla l- AUC_{inf} ta' capmatinib b'46% u ma kien hemm ebda bidla fis- C_{max} imqabbel ma' meta capmatinib ingħata f'kundizzjonijiet ta' sawm. Meta suġġetti b'saħħithom ingħataw ikla b'kontenut baxx ta' xaham ma kellu ebda effett sinifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' capmatinib.

Meta capmatinib ingħata b'doża ta' 400 mg darbtejn kuljum lil pazjenti bil-kanċer, l-espożizzjoni (AUC_{0-12h}) kienet tixbah lil dik ta' meta capmatinib ingħata mal-ikel u f'kundizzjonijiet ta' sawm.

Distribuzzjoni

96% ta' capmatinib jehel mal-proteini tal-plażma umani, indipendentament mill-konċentrazzjoni. Il-volum ta' distribuzzjoni medja apparenti fi stat wieqaf (V_{ss}/F) huwa ta' 164 litru f'pazjenti bil-kanċer.

Il-proporzjon ta' demm-plażma kien ta' 1.5 (il-firxa ta' konċentrazzjoni minn 10 sa 1 000 ng/ml), imma naqas b'konċentrazzjonijiet oġhla għal 0.9 (konċentrazzjoni ta' 10 000 ng/ml), li jindika saturazzjoni fid-distribuzzjoni fiċ-ċelluli l-homor tad-demm.

Capmatinib jgħaddi mir-rita ta' bejn il-moħħ u d-demm (ara sezzjoni 5.3).

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* indikaw li capmatinib jitneħħa primarjament permezz tal-metaboliżmu mhaddem miċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A4 (40 sa 50%) u minn aldeide ossidasi (40%). Il-bijotrasformazzjoni ta' capmatinib isseħħ l-aktar permezz tar-reazzjonijiet metabolici f'Fażi I li jinkludu C-idroksillazzjoni, formazzjoni lattamika, N-ossidazzjoni, N-dealkilazzjoni, formazzjoni tal-aċidu karboksilliku u mbaġħad bit-taħlit ta' bejniethom. Ir-reazzjonijiet f'Fażi II jinvolvu l-glukuronidazzjoni tal-metaboliti ossigenati. L-aktar komponent radjuattivi abbundanti fil-plażma huwa capmatinib mhux mibdul (42.9% tar-radjuattività AUC_{0-12h}). Il-metabolit ċirkulanti maġġuri, M16 (CMN288), huwa inattiv farmakoloġikament u jammonta għal 21.5% tar-radjuattività fil-plażma AUC_{0-12h} .

Eliminazzjoni

Il-half-live tal-eliminazzjoni effettiva (maħdum abbażi tal-medja ġeometrika tal-proporzjon tal-akkumulazzjoni) ta' capmatinib huwa ta' 6.54 sigħat. Il-medja ġeometrika tat-tneħħija apparenti mill-ħalq fi stat wieqaf (CL_{ss}/F) ta' capmatinib kienet ta' 19.8 litru/sieġha.

Capmatinib jitneħħa primarjament permezz tal-metaboliżmu, u wara permezz tal-ippurgar. Wara li nġhatat doża waħda mill-ħalq ta' kapsula [14C]-capmatinib mill-ħalq lil suġġetti b'saħħithom, 78% tar-radjuattività totali ħarġet mal-ippurgar u 22% mal-awrina. It-tneħħija ta' capmatinib mhux mibdul mal-awrina hija ftit li xejn.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Kollox ma' kollox ma dehrux differenzi fis-sigurtà jew fl-effettività bejn pazjenti li għandhom 65 u 75 sena jew akbar u pazjenti iżgħar fl-età.

Effett tal-età, is-sess, ir-razza u l-piż tal-ġisem

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li m'hemm ebda effett rilevanti klinikament fuq l-età, is-sess, ir-razza, jew il-piż fuq l-espożizzjoni sistemika ta' capmatinib.

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 207 pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 90 ml/min), 200 pazjent b'indeboliment tal-kliwi ħafif (CL_{Cr} 60 sa 89 ml/min), u 94 pazjent b'indeboliment tal-kliwi moderat (CL_{Cr} 30 sa 59 ml/min), l-indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat ma kellu ebda effett qawwi klinikament fuq l-espożizzjoni ta' capmatinib. Tabrecta ma ġiex studjat fost pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi (CL_{Cr} 15 sa 29 ml/min) (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Sar studju fost suġġetti mingħajr kanċer b'livelli varji ta' indeboliment tal-fwied skont il-klassifikazzjoni Child-Pugh billi ntuzat doża waħda ta' 200 mg capmatinib. Il-medja ġeometrika tal-espożizzjoni sistemika (AUC_{inf}) ta' capmatinib tnaqqset b'madwar 23% u 9% f'suġġetti

b'indeboliment tal-fwied hafif (N=6) u moderat (N=8), rispettivament, u ždiedet b'madwar 24% f'suġġetti b'indeboliment tal-fwied gravi (N=6) imqabbel ma' suġġetti b'funzjoni normali tal-fwied (N=9). Indeboliment tal-fwied hafif, moderat jew gravi ma kellu ebda effett qawwi klinikament fuq l-espożizzjoni ta' capmatinib.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjonijiet bejn l-espożizzjoni għal campatinib u r-reazzjoni għalih u t-tul ta' żmien tar-rispons farmakodinamiku mhuwiex magħrufin.

Evalwazzjoni *in vitro* tal-potenzjal ta' interazzjoni tal-prodott mediċinali

Interazzjonijiet bejn l-enzimi u Tabrecta

Studji *in vitro* wrew li capmatinib huwa inibitur ta' CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19. Capmatinib wera wkoll induzzjoni dgħajfa ta' CYP2B6 u CYP2C9 f'kolturi ta' epatoċiti umani. Simulazzjonijiet li fihom intużaw mudelli PBPK bassru li capmatinib mogħti f'doża ta' 400 mg darbtejn kuljum x'aktarx li ma jikkawżax interazzjoni rilevanti klinikament permezz ta' CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19.

Interazzjonijiet bejn it-trasportaturi u Tabrecta

Skont *data in vitro*, capmatinib huwa sottostat ta' P-gp, imma mhux sottostat ta' BCRP jew ta' multimediċina assoċjata ma' reżistenza (MRP2). Capmatinib mhuwiex sottostat ta' trasportaturi li jinvolvu l-assorbiment epatiku attiv f'epatoċiti umani primarji.

Skont *data in vitro*, capmatinib u l-metabolit ewlieni tiegħu CMN288 urew inibizzjoni reversibbli tat-trasportaturi renali MATE1 u MATE2K. Campatinib jista' jinibixxi MATE1 u MATE2K f'konċentrazzjonijiet rilevanti klinikament.

Skont *data in vitro*, capmatinib wera inibizzjoni reversibbli tal-assorbiment epatiku tat-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3, u OCT1. Madanakollu, capmatinib mhuwiex mistenni li jikkawża inibizzjoni rilevanti klinikament tal-assorbiment tat-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3, u OCT1 abbażi tal-konċentrazzjoni miksuba b'doża terapewtika. Capmatinib mhuwiex inibitur tat-trasportaturi renali OAT1 jew OAT3. Capmatinib mhuwiex inibitur *in vitro* ta' MRP2.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn doża ripetuta

Sinjali indikattivi ta' tossiċità tas-CNS (bħalma huma tregħid u/jew konvulżjonijiet), u s-sejbiet istopatoloġiċi ta' vakuolazzjoni ta' materja bajda fir-reġjuni tat-talamu/tal-kawdat/tal-putamen tal-mesenċefalu kienu osservati f'firien mogħtija doži b'espożizzjonijiet multipli ta' ≥ 2.9 tal-espożizzjoni klinika umana skont AUC b'doża ta' 400 mg darbtejn kuljum. Ma dehru ebda sinjali ta' tossiċità tas-CNS jew anormalitajiet fil-moħħ waqt studji fost xadini ċinomialgi. Ir-relevanza tas-sejbiet fis-CNS tal-firien għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Capmatinib għadda mir-rita ta' bejn il-moħħ u d-demmi fil-firien bil-proporzjon tal-espożizzjoni moħħ-demmi (AUC_{inf}) ta' madwar 9%.

Infiltrazzjoni newtrofillika sottokapsulari reversibbli, minn minima sa hafifa, assoċjata ma' nekrozi ta' ċellula wahda dehret fil-fwied ta' xadini rġiel ittrattati għal 13-il ġimgha b'livelli tad-doża b'espożizzjonijiet multipli ta' ≥ 4.7 tal-espożizzjoni klinika umana skont AUC b'doża ta' 400 mg darbtejn kuljum.

Ġenotossiċità

Capmatinib mhuwiex ġenotossiku skont sensiela ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* standard.

Tossicità fis-sistema riproduttiva

Fi studji dwar l-iżvilupp tal-embrijuni u l-feti fost firien u fniek, capmatinib kien teratoġeniku u tossiku għall-feti meta mogħti b'livelli tad-doża li ma jwasslux għal tossicità tal-omm. Fil-firien, kienu osservati tnaqqis tal-piż tal-feti u żieda fl-inċidenza ta' frieh u feti b'malformazzjonijiet fis-saqajn meta l-omm kienet esposta għal espożizzjonijiet multipli ta' ≥ 0.89 tal-espożizzjoni klinika mbassra (skont l-AUC). Fil-fnief, kien hemm malformazzjonijiet fis-saqajn, fil-pulmun u fl-ilsien meta l-omm kienet esposta għal espożizzjonijiet multipli ta' ≥ 0.025 tal-espożizzjoni klinika mbassra.

Fotosensittività

Provi *in vitro* u *in vivo* dwar il-fotosensitizzazzjoni b'campatinib issuggerew li capmatinib għandu l-potenzjal ta' fotosensitizzazzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Mannitol
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Sodium laurilsulfate

Kisja tar-rita

Tabrecta 150 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide, isfar (E172)
Iron oxide, aħmar (E172)
Iron oxide, iswed (E172)

Tabrecta 200 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide, isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PE/PVDC (polyvinyl chloride/polyethylene/polyvinylidene chloride) b'kisja tal-aluminju fuq wara.

Il-pakketti fihom 60 jew 120 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1650/001-004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

20 Ġunju 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Lek Pharmaceuticals d.d.
Trimlini 2D
9220 Lendava
Is-Slovenja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tabrecta 150 mg pilloli miksija b'rita
capmatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha campatinib monoidrat dikloridrat ekwivalenti għal 150 mg capmatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

60 pillola
120 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tabrecta 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tabrecta 150 mg pilloli
capmatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tabrecta 200 mg pilloli miksija b'rita
capmatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha campatinib monoidrat dikloridrat ekwivalenti għal 200 mg capmatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1650/003

60 pillola

EU/1/22/1650/004

120 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tabrecta 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tabrecta 200 mg pilloli
capmatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tabrecta 150 mg pilloli miksija b'rita
Tabrecta 200 mg pilloli miksija b'rita
capmatinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Tabrecta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tabrecta
3. Kif għandek tiehu Tabrecta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tabrecta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tabrecta u għalxiex jintuża

X'inhu Tabrecta

Tabrecta fih is-sustanza attiva capmatinib, li tagħmel parti minn klassi ta' mediċini msejthin inibituri tal-proteina kinasi.

Għalxiex jintuża Tabrecta

Tabrecta huwa mediċina li tintuża biex tittratta adulti b'tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjah kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula ż-żgħira (NSCLC). Jintuża jekk il-kanċer tal-pulmun huwa avanzat jew infirex f'partijiet oħrajn tal-ġisem (metastatiku) u jiġi minhabba bidla (mutazzjoni) fil-gene li jiffurma enzima msejha MET.

It-tumur jew id-demm tiegħek jiġi ttestjat għal ċerti mutazzjonijiet fil-gene. Il-kanċer tiegħek x'aktarx li jirrispondi għat-trattament b'Tabrecta jekk ir-riżultat tat-test ikun pożittiv.

Kif jaħdem Tabrecta

Tabrecta jgħin biex ibatti jew iwaqqaf it-tkabbir u l-firxa tal-kanċer li għandek tal-pulmun jekk dan huwa kkawżat minn mutazzjoni fil-gene li jiffurma MET.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Tabrecta jew dwar għala ngħatajt din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar iegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Tabrecta

Tihux Tabrecta

- jekk inti allergiku għal capmatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Tabrecta:

- jekk għandek jew kellek problemi fil-pulmun jew biex tiehu n-nifs appartati l-kanċer li għandek fil-pulmun.
- jekk għandek jew kellek problemi fil-fwied.
- jekk għandek jew kellek problemi fil-frixa.

Illimita l-ammont ta' hin li toqghod f'xemx diretta jew f'dawl ultravjola (UV) artifiċjali waqt li qed tuża Tabrecta. Uża krema għal kontra x-xemx, ilebs nuċċali tax-xemx u hwejjeg li jghattulek il-ġilda, u evita li tixxemmex waqt li qed tiehu Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara li tieqaf tiehdu.

Kellem minnufih lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok reazzjoni allergika waqt it-trattament b'Tabrecta.

- Is-sintomi ta' reazzjoni allergika jistgħu jinkludu raxx, horriqija, deni, diffikultà biex tiehu n-nifs, jew pressjoni tad-demm baxxa.

Monitoraġġ waqt it-trattament tiegħek b'Tabrecta

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm qabel ma tibda t-trattament b'Tabrecta biex jiċċekkja kif qed jaħdmu l-fwied u l-frixa tiegħek. It-tabib tiegħek se jkompli jiċċekkja kif qed jaħdmu l-fwied u l-frixa tiegħek waqt it-trattament b'Tabrecta.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena minhabba li għandha ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Tabrecta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Huwa importanti b'mod partikulari li inti ssemmi kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini użati biex jittrattaw l-aċċessjonijiet, bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- il-fexfiex tar-raba' (magħruf ukoll bħala *Hypericum perforatum*), prodott minn hxejjex użat biex jittratta d-depressjoni u kundizzjonijiet oħrajn
- mediċini użati biex jittrattaw it-tuberkolozi, bħal rifampicin
- antikorpi użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi, bħal telithromycin, clarithromycin
- mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali, bħal ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- mediċini użati biex jittrattaw HIV/AIDS, bħal ritonavir (wahdu jew ma' lopinavir), saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- mediċini użati biex jittrattaw l-epatite, bħal telaprevir
- mediċini użati biex jittrattaw id-depressjoni, bħal nefazodone
- mediċini użati biex jittrattaw pressjoni għolja jew problemi tal-qalb, bħal verapamil
- mediċini użati biex jittrattaw problemi tan-nifs, bħal theophylline
- mediċini użati biex jittrattaw l-ispazmi, bħal tizanidine
- mediċini użati biex jittrattaw problemi tal-qalb, bħal digoxin
- mediċini użati biex jittrattaw l-emboli, bħal dabigatran etexilate
- mediċini użati biex jittrattaw il-gotta, bħal colchicine
- mediċini użati biex jittrattaw id-dijabete, bħal sitagliptin, saxagliptin
- mediċini użati biex jittrattaw kolesterol għoli, bħal rosuvastatin, pravastatin
- mediċini użati biex jittrattaw ċerti tipi ta' kanċer jew mardiet awtoimmuni, bħal methotrexate, mitoxantrone
- sulfasalazine, medicina użata biex tittratta infjammazzjoni fl-imsaren jew fil-ġog reumatiku

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk m'intix ċert jekk intix qed tiehu xi wahda mill-mediċini mnizzla fil-lista ta' hawn fuq.

Għandek tkellem ukoll lit-tabib tiegħek jekk it-tabib jiktiblek mediċina ġdida meta diġà qed tiehu Tabrecta.

Tqala u treddigh

Tabrecta jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jagħmillek test tat-tqala qabel ma tibda tiehu t-trattament b'Tabrecta sabiex ikun ċert li m'intix tqila. Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li qed tiehu Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara li tieqaf tiehdu sabiex tevita li toħroġ tqila. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni.

Jekk toħroġ tqila, jew tahseb li tista' tkun tqila, waqt li qed tiehu Tabrecta, għid lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek x'inhuma r-riskji li jista' jkun hemm jekk tiehu Tabrecta waqt it-tqala.

Jekk inti raġel u għandek siehba li hi tqila jew li tista' toħroġ tqila għandek tuża kondom waqt li qed tiehu Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara li tieqaf tiehdu.

Mhuwiex magħruf jekk Tabrecta jgħaddix fil-ħalib tas-sider. M'għandekx tredda' waqt li qed tiehu Tabrecta u għal mill-inqas sebat ijiem wara li tieqaf tiehdu.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tabrecta mhuwiex mistenni li jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

Tabrecta fih is-sodju

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Tabrecta

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Taqbiżx id-doża rrakkomandata mit-tabib tiegħek.

Kemm għandek tiehu Tabrecta

Id-doża rakkomandata hija ta' 400 mg (żewġ pilloli ta' 200 mg) meħuda mill-ħalq darbtejn kuljum mal-ikel jew le. Jekk tiehu Tabrecta darbtejn kuljum bejn wiehded u iehor fl-istess ħin jgħinek tiftakar meta għandek tiehu l-mediċina tiegħek. Jekk għandek diffikultajiet biex tibla' pilloli, hu l-pilloli Tabrecta mal-ikel.

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli ta' Tabrecta bl-eżatt. It-tabib tiegħek jaf ibiddillek id-doża matul it-trattament b'Tabrecta jekk ikollok ċerti effetti sekondarji. Tbiddilx id-doża mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Ibla' l-pilloli Tabrecta shaħ. Tkissirhomx, tomgħodhomx u tfarrakhomx il-pilloli.

Jekk tirremetti wara li tiehu Tabrecta, tiħux aktar pilloli Tabrecta sakemm ikun imissek tiehu d-doża li jmissek.

Għal kemm żmien għandek tibqa' tiehu Tabrecta

Kompli hu Tabrecta sakemm jgħidlek tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Dan hu trattament fit-tul, x'aktarx jibqa' għaddej xhur jew snin shah. It-tabib tiegħek se jiċċekkja il-qagħda tiegħek biex jara jekk it-trattament huwiex qed ikollu l-effett mixtieq.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien se tibqa' tiegħu Tabrecta, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tiegħu Tabrecta aktar milli suppost

Jekk ħadt wisq Tabrecta, jew jekk xi ħaddieħor jiegħu l-medicina tiegħek bi żball, ċempel lit-tabib jew l-ispizjar għall-parir mill-aktar fis. Uri l-pakkett ta' Tabrecta. Jaf ikun meħtieġ trattament mediku.

Jekk tinsa tiegħu Tabrecta

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu. Minflok, stenna sakemm ikun imisssek tiegħu d-doża li jmiss.

Jekk tiegħaf tiegħu Tabrecta

It-tabib tiegħek jaf iwaqqaflek it-trattament b'Tabrecta temporanjament jew għal kollox jekk ikollok ċerti effetti sekondarji. Tiqafx tiegħu l-medicina tiegħek sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Uhud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji

Jekk ikollok kwalunkwe mill-effetti sekondarji serji mnizzlin hawn taht, **għid lit-tabib tiegħek minnufih**. Taf tingħata l-parir sabiex tiegħaf tiegħu l-medicina jew jista' jissuggerilek biex tbiddel id-doża tiegħek.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- Riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demm fosthom livell għoli ta' alanina aminotranfserasi (ALT) u/jew aspartat aminotransferasi (AST) li jafu jkunu sinjal ta' problemi fil-fwied
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demm fosthom livell għoli ta' amilasi u/jew lipasi li jafu jkunu sinjal ta' problemi fil-frixa

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- Riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demm fosthom livell għoli ta' bilirubin li jafu jkunu sinjal ta' problemi fil-fwied
- Soghla, deni, problemi biex tiegħu n-nifs, qtugħ ta' nifs, jew tharhir int u tiegħu n-nifs li jafu jkunu sinjal ta' infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite, marda tal-interstizju tal-pulmun)
- Tgħaddi anqas awrina mis-soltu jew tgħaddi ammonti iżgħar ta' awrina mis-soltu li jafu jkunu sinjal ta' problemi fil-kliewi (insuffiċjenza tal-kliewi, hsara gravi fil-kliewi)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- Ugiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku li jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite akuta)
- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) li tista' tinkludi raxx, horriqija, deni, diffikultà biex tiegħu n-nifs, jew pressjoni tad-demm baxxa

Effetti sekondarji possibbli oħrajn

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu l-lista li ġejja hawn taht. Jekk dawn is-sintomi sekondarji jaggravaw, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- Idejn, għekiesi jew riġlejn minfuhin (edema periferali)

- Dardir u/jew rimettar
- Telqa u/jew thossok bla sahha (gheja, astenja)
- Qtugh ta' nifs (dispnea)
- Nuqqas ta' aptit
- Ugigh fid-dahar
- Soghla
- Tibdil fl-ippurgar (dijarrea jew konstipazzjoni)
- Telf ta' piz
- Deni (piressija)
- Hakk minghajr raxx (prurite)
- Raxx fil-gilda

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10

- Ugigh fis-sider
- Ugigh, sensittività, hmura, hruq, jew nefha fil-gilda tieghek li jistghu jkun sinjal ta' infezzjoni batterika fil-gilda (cellulite)
- Hakk b'raxx (urtikarja)

Testijiet tad-demmm mhux normali

Waqt li qed tiehu t-trattament b'Tabrecta, ir-riżultati tat-testijiet tad-demmm jafu ma jkunux normali u dan jista' jkun sinjal ta' problemi fil-kliewi, fil-fwied, jew fl-elettroliti tieghek. Dawn jistghu jinkludu dan li ġej:

Komuni hafna: jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10

- Livell baxx ta' albumina fid-demmm
- Livell għoli ta' kreatinina fid-demmm (sustanza li toħroġ mill-kliewi)
- Livell baxx ta' fosfat fid-demmm
- Livell baxx ta' sodju fid-demmm

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tabrecta

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tużax din il-medicina jekk tinota xi ħsara fl-ippakkjar jew jekk hemm xi sinjali ta' tbaġħbis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tabrecta

- Is-sustanza attiva hi capmatinib.
- Kull pillola miksija b'rita tal-150 mg fiha campatinib monoidrat dikloridrat ekwivalenti għal 150 mg capmatinib.
- Kull pillola miksija b'rita tal-200 mg fiha campatinib monoidrat dikloridrat ekwivalenti għal 200 mg capmatinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Il-qalba tal-pillola: cellulose microcrystalline; mannitol; crospovidone; povidone; magnesium stearate; silica colloidal anhydrous; sodium laurilsulfate (ara "Tabrecta fih is-sodju" f'sezzjoni 2).
 - Ir-rita tal-kisja (150 mg): Hypromellose; titanium dioxide (E171); macrogol; talc; iron oxide, isfar (E172); iron oxide, ahmar (E172); iron oxide, iswed (E172).
 - Ir-rita tal-kisja (200 mg): Hypromellose; titanium dioxide (E171); macrogol; talc; iron oxide, isfar (E172).

Kif jidher Tabrecta u l-kontenut tal-pakkett

Tabrecta 150 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma pilloli ġejjin għat-tond ta' lewn kannella fl-oranġjo ċar. Għandhom "DU" fuq naħa minnhom u "NVR" fuq in-naħa l-oħra. Daqs bejn wiehied u ieħor: 18.3 mm (tul) x 7.3 mm (wisa').

Tabrecta 200 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma pilloli ġejjin għat-tond ta' lewn isfar. Għandhom "LO" fuq naħa minnhom u "NVR" fuq in-naħa l-oħra. Daqs bejn wiehied u ieħor: 20.3 mm (tul) x 8.1 mm (wisa').

Tabrecta pilloli miksija b'rita jiġu f'folji u huma disponibbli f'pakketti li fihom 60 jew 120 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Lek Pharmaceuticals d.d.
Trimlini 2D
9220 Lendava
Is-Slovenja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanija

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

L-Irlanda

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>