

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tabrecta 150 mg comprimate filmate

Tabrecta 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tabrecta 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține capmatinib dihidroclorură monohidrat, echivalentul a 150 mg capmatinib.

Tabrecta 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține capmatinib dihidroclorură monohidrat, echivalentul a 200 mg capmatinib.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Tabrecta 150 mg comprimate filmate

Comprimat filmat curbat, ovaloid, de culoare maron-portocaliu deschis, cu margini fațetate și fără creștătură, inscripționat cu „DU” pe o parte și „NVR” pe cealaltă parte. Dimensiune aproximativă: 18,3 mm (lungime) x 7,3 mm (lățime).

Tabrecta 200 mg comprimate filmate

Comprimat filmat curbat, ovaloid, galben, cu margini fațetate și fără creștătură, inscripționat cu „LO” pe o parte și „NVR” pe cealaltă parte. Dimensiune aproximativă: 20,3 mm (lungime) x 8,1 mm (lățime).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tabrecta în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), în stadiu avansat, care prezintă modificări care determină omiterea exonului 14 al genei factorului de tranziție epitelial-mezenchimală (METex14 skipping), care necesită terapie sistemică după tratament anterior cu imunoterapie și/sau chimioterapie pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tabrecta trebuie inițiat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Pacienții trebuie să fie selectați pentru administrarea tratamentului cu Tabrecta pe baza prezenței modificărilor genetice care determină apariția unei mutații de omitere a METex14 în țesutul tumoral sau eșantioanele de plasmă, utilizând un test validat. Dacă nu se detectează o modificare genetică în eșantionul de plasmă, trebuie testat țesutul tumoral (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doze

Doza recomandată de Tabrecta este de 400 mg administrată oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente.

Tratamentul trebuie continuat în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală și atâta timp cât pacientul obține un beneficiu clinic în urma terapiei.

Dacă o doză de Tabrecta este omisă sau apar vărsături, pacientul nu trebuie să compenseze doza, ci trebuie să administreze doza următoare, la momentul programat.

Modificări ale dozei

În Tabelul 1 este prezentată schema de scădere a dozei recomandate pentru managementul reacțiilor adverse, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale.

Tabelul 1 Schemă de scădere a dozei Tabrecta

Nivelul dozei	Doză și schema de administrare	Numărul și concentrația comprimatelor
Doza inițială	400 mg de două ori pe zi	Două comprimate 200 mg / de două ori pe zi
Prima scădere a dozei	300 mg de două ori pe zi	Două comprimate de 150 mg / de două ori pe zi
A doua scădere a dozei	200 mg de două ori pe zi	Un comprimat de 200 mg / de două ori pe zi

Nu au fost investigate în studii clinice dozele de Tabrecta sub 200 mg de două ori pe zi.

Recomandări pentru modificările dozei de Tabrecta din cauza apariției reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Modificări ale dozei de Tabrecta pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Reacție adversă	Severitate	Modificarea dozei
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită	De orice grad, asociată tratamentului	Se oprește definitiv Tabrecta.
Creșteri izolate ale ALT și/sau AST față de valoarea inițială, fără creșterea concomitentă a bilirubinemiei totale	Grad 3 (>5,0 până la ≤20,0 x LNS)	Se întrerupe temporar Tabrecta până la revenirea la valoarea inițială a ALT/AST. Dacă se revine la valoarea inițială în 7 zile, atunci se reia administrarea Tabrecta la aceeași doză; în caz contrar, se reia administrarea Tabrecta la o doză redusă conform Tabelului 1.
	Grad 4 (>20,0 x LNS)	Se oprește definitiv Tabrecta.
Creșteri combinate ale ALT și/sau AST, cu creșterea concomitentă a bilirubinemiei totale, în absența colestazei sau hemolizei	Dacă pacientul dezvoltă ALT și/sau AST >3 x LNS, cu o valoare a bilirubinemiei totale >2 x LNS, indiferent de gradul inițial	Se oprește definitiv Tabrecta.
Creștere izolată a bilirubinemiei totale față de valoarea inițială, fără creșterea concomitentă a ALT și/sau AST	Grad 2 (>1,5 până la ≤3,0 x LNS)	Se întrerupe temporar administrarea Tabrecta până la revenirea la valoarea inițială a bilirubinei. Dacă se revine la valoarea inițială în 7 zile, atunci se reia administrarea Tabrecta la aceeași doză; în caz contrar, se reia administrarea Tabrecta la o doză redusă conform Tabelului 1.
	Grad 3 (>3,0 până la ≤10,0 x LNS)	Se întrerupe temporar administrarea Tabrecta până la revenirea la valoarea inițială a bilirubinei. Dacă se revine la valoarea inițială în 7 zile, atunci se reia administrarea Tabrecta la o doză redusă conform Tabelului 1; în caz contrar, se întrerupe definitiv administrarea Tabrecta.
	Grad 4 (>10,0 x LNS)	Se oprește definitiv Tabrecta.

Creatininemie crescută	Grad 2 ($>1,5$ până la $\leq 3,0 \times \text{LNS}$)	Se întrerupe temporar administrarea Tabrecta până la revenirea la valoarea inițială a creatininemiei. Dacă se revine la valoarea inițială, atunci se reia administrarea Tabrecta la același nivel de dozare.
	Grad 3 ($>3,0$ până la $\leq 6,0 \times \text{LNS}$)	Se întrerupe temporar administrarea Tabrecta până la revenirea la valoarea inițială a creatininemiei. Dacă se revine la valoarea inițială, atunci se reia administrarea Tabrecta la o doză redusă conform Tabelului 1.
	Grad 4 ($>6,0 \times \text{LNS}$)	Se oprește definitiv Tabrecta.
Vărsături	Grad 2	Se întrerupe temporar administrarea Tabrecta până la revenirea la un grad ≤ 1 . Dacă se revine la un grad ≤ 1 , atunci se reia administrarea Tabrecta la același nivel de dozare.
	Grad 3	Se întrerupe temporar administrarea Tabrecta până la revenirea la un grad ≤ 2 . Dacă se revine la un grad ≤ 2 , atunci se reia administrarea Tabrecta la o doză redusă conform Tabelului 1.
	Grad 4	Se întrerupe temporar administrarea Tabrecta până la revenirea la un grad ≤ 2 . Dacă se revine la un grad ≤ 2 , atunci se reia administrarea Tabrecta la o doză redusă conform Tabelului 1.

Alte reacții adverse	Grad 2	Se menține nivelul de dozare. Dacă nu este tolerat, se are în vedere întreruperea temporară a administrării Tabrecta până la rezolvare, apoi se reia administrarea Tabrecta la o doză redusă conform Tabelului 1.
	Grad 3	Se întrerupe temporar administrarea Tabrecta până la rezolvare, apoi se reia Tabrecta la o doză redusă conform Tabelului 1.
	Grad 4	Se oprește definitiv Tabrecta.
Abrevieri: ALT, alaninaminotransferază; AST, aspartataminotransferază; LNS, limită normal superioară. Grade conform CTCAE versiunea 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Valoare inițială = valoare la momentul inițierii tratamentului.		

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece Tabrecta nu a fost studiată la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tabrecta la copii și adolescenți cu vârsta 0 până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tabrecta trebuie administrat oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente. Pacienților cu dificultăți de deglutiție li se recomandă administrarea Tabrecta cu alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi pentru a se asigura administrarea completă a dozei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului modificărilor care determină omiterea METex14

Atunci când se identifică prezența modificărilor care determină omiterea METex14, utilizând eşantioane de țesut sau plasmă, este important să se selecteze un test bine validat și robust pentru a se evita rezultatele fals negative sau fals pozitive. Pentru caracteristicile testelor utilizate în studii clinice, vezi pct. 5.1.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

BPI/pneumonita, care poate fi letală, a apărut la pacienții tratați cu Tabrecta (vezi pct. 4.8). Trebuie efectuată o investigație promptă la orice pacient cu simptome pulmonare noi sau agravate, care indică BPI/pneumonită (de exemplu, dispnee, tuse, febră). Administrarea Tabrecta trebuie întreruptă imediat la pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită și trebuie oprită definitiv dacă nu sunt identificate alte cauze posibile ale BPI/pneumonitei (vezi pct. 4.2).

Efecte hepatice

Au apărut creșteri ale transaminazelor la pacienții tratați cu Tabrecta (vezi pct. 4.8). Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice (inclusiv ALT, AST și bilirubinemie totală), înainte de începerea tratamentului, la interval de 2 săptămâni în timpul primelor 3 luni de tratament, apoi o dată pe lună sau după cum este clinic indicat, cu testare mai frecventă la pacienții care prezintă creșteri ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei. În funcție de severitatea reacției adverse, administrarea Tabrecta se întrerupe temporar, se scade sau se oprește definitiv (vezi pct. 4.2).

Creșteri ale valorilor enzimelor pancreatice

Creșteri ale valorilor amilazei și lipazei au apărut la pacienții tratați cu Tabrecta (vezi pct. 4.8). Valorile amilazei și lipazei trebuie monitorizate la momentul inițial și periodic, pe durata tratamentului cu Tabrecta. În funcție de severitatea reacției adverse, administrarea Tabrecta se întrerupe temporar, se reduce doza sau se oprește definitiv (vezi pct. 4.2).

Toxicitate embriofetală

Pe baza datelor din studiile la animale și a mecanismului de acțiune, Tabrecta poate afecta fătul atunci când este administrat la femeia gravidă, din cauza fetotoxicității și teratogenității sale (vezi pct. 4.6). Femeile gravide și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt dacă Tabrecta este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul administrării Tabrecta. Femeile active sexual și aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Tabrecta și timp de minimum 7 zile de la administrarea ultimei doze. O posibilă existență a sarcinii trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu Tabrecta.

Pacienții de sex masculin, cu partenere sexuale care sunt gravide, posibil gravide sau care ar putea rămâne gravide, trebuie să utilizeze prezervativul în timpul tratamentului cu Tabrecta și timp de minimum 7 zile de la administrarea ultimei doze.

Risc de fotosensibilitate

Pe baza datelor din studiile la animale, există un risc posibil de apariție a reacțiilor de fotosensibilitate asociate cu utilizarea Tabrecta (vezi pct. 5.3). În studiul GEOMETRY mono-1, s-a recomandat ca pacienții să limiteze expunerea directă la ultraviolete în timpul tratamentului cu Tabrecta și să adopte următoarele măsuri de protecție: să utilizeze cremă de protecție solară pe părțile expuse ale corpului, să poarte îmbrăcăminte de protecție și ochelari de soare. Aceste măsuri trebuie menținute timp de minimum 7 zile de la administrarea ultimei doze.

Interacțiunea cu alte medicamente

Există posibilitatea apariției interacțiunilor între medicamente, acțiunea Tabrecta fiind influențată de alte medicamente sau influențând alte medicamente (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Capmatinib este metabolizat prin intermediul enzimei CYP3A4 și al aldehidoxidazei. Nu a fost evaluat riscul apariției unei interacțiuni între medicamente prin intermediul aldehidoxidazei deoarece nu există inhibitori confirmați și relevanți din punct de vedere clinic.

Efectul altor medicamente asupra Tabrecta

Inhibitori puternici ai CYP3A

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de 200 mg capmatinib în asociere cu un inhibitor potent al CYP3A, itraconazol (200 mg o dată pe zi timp de 10 zile) a crescut ASC_{inf} a capmatinib cu 42%, fără nicio modificare a C_{max} a capmatinib, comparativ cu administrarea capmatinib în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru a se identifica apariția reacțiilor adverse în timpul administrării concomitente a Tabrecta cu inhibitori potenți ai CYP3A, inclusiv și nu numai claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, verapamil și voriconazol.

Inductori potenți ai CYP3A

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de 400 mg capmatinib în asociere cu un inductor potent CYP3A, rifampicină (600 mg o dată pe zi timp de 9 zile) a scăzut ASC_{inf} a capmatinib cu 67% și a scăzut C_{max} cu 56% comparativ cu administrarea capmatinib în monoterapie. Scăderile expunerii la capmatinib pot determina scăderea activității antitumorale a Tabrecta. Trebuie evitată administrarea concomitentă a Tabrecta în asociere cu inductori potenți ai CYP3A, inclusiv și nu numai carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). Trebuie avut în vedere un alt medicament, fără potențial sau cu potențial minim de a induce CYP3A.

Inductori moderați CYP3A

Simulările care utilizează modele farmacocinetice fiziologice (FCF) anticipează faptul că administrarea concomitentă a unei doze de 400 mg capmatinib în asociere cu un inductor moderat CYP3A, efavirenz (600 mg zilnic, timp de 20 zile), ar determina o scădere cu 44% a ASC_{0-12h} capmatinib și o scădere cu 34% a C_{max} la starea de echilibru comparativ cu administrarea capmatinib în monoterapie. Scăderile expunerii la capmatinib pot reduce activitatea antitumorală a Tabrecta. Trebuie procedat cu precauție în timpul administrării concomitente a Tabrecta împreună cu inductori moderați ai CYP3A.

Medicamente care cresc pH-ul gastric

In vitro, capmatinib demonstrează solubilitate pH-dependentă și devine slab solubil pe măsură ce pH-ul crește. La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei singure doze de 600 mg capmatinib în asociere cu un inhibitor al pompei de protoni, rabeprazol (20 mg o dată pe zi, zilnic, timp de 4 zile) a scăzut ASC_{inf} a capmatinib cu 25% și a scăzut C_{max} cu 38% comparativ cu administrarea de capmatinib în monoterapie. Este improbabil să apară interacțiuni clinic relevante între capmatinib și agenți care scad aciditatea gastrică deoarece administrarea concomitentă a rabeprazol nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la capmatinib.

Efectul Tabrecta asupra altor medicamente

Substraturi ale enzimelor CYP

Inhibarea moderată CYP1A2 a fost observată atunci când capmatinib a fost administrat concomitent cu un substrat sensibil al CYP1A2, cafeină. Administrarea concomitentă a capmatinib (400 mg de două ori pe zi) împreună cu cafeină a crescut ASC_{inf} a cafeinei cu 134%. Dacă capmatinib este administrat concomitent cu substraturi ale CYP1A2 cu indice terapeutic îngust, cum sunt teofilina și tizanidina, poate fi necesară scăderea dozei medicamentului administrat concomitent.

Este improbabil să apară interacțiuni relevante din punct de vedere clinic între capmatinib și substraturi ale CYP3A deoarece administrarea concomitentă a capmatinib nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la midazolam (un substrat CYP3A).

P-glicoproteina (P-gp) și substraturile proteinei de rezistență la antineoplazice din cancerul mamar (PRCS)

La pacienții cu neoplazii, administrarea concomitentă a digoxinei (substrat P-gp) împreună cu doze multiple de capmatinib (400 mg de două ori pe zi) a crescut ASC_{inf} a digoxinei cu 47% și a crescut C_{max} cu 74% comparativ cu administrarea digoxinei în monoterapie. La pacienții cu neoplazii, administrarea concomitentă a rosuvastatinei (substrat PRCS) în asociere cu doze multiple de capmatinib (400 mg de două ori pe zi) a crescut ASC_{inf} a rosuvastatinei cu 108% și a crescut C_{max} cu 204% comparativ cu administrarea de rosuvastatină în monoterapie. Administrarea concomitentă a Tabrecta împreună cu P-gp sau un substrat PRCS poate crește incidența și severitatea reacțiilor adverse ale acestor substraturi. Trebuie procedat cu precauție pe durata administrării concomitente a Tabrecta cu P-gp (digoxină, dabigatran etexilat, colchicină, sitagliptin, saxagliptin și posaconazol) sau substraturi PRCS (metotrexat, rosuvastatină, pravastatină, mitoxantron și sulfasalazină). În cazul în care capmatinib este administrat concomitent cu P-gp sau substraturi PRCS cu indice terapeutic îngust, poate fi necesară reducerea dozei de medicament administrat concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile active sexual, aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficace de contracepție (metode cu rate de apariție a sarcinii sub 1%) în timpul tratamentului cu Tabrecta și timp de minimum 7 zile de la ultima doză.

Pacienții de sex masculin cu partenere sexuale care sunt gravide, posibil gravide sau care pot deveni gravide, trebuie să utilizeze prezervativul pe durata tratamentului cu Tabrecta și timp de minimum 7 zile de la ultima doză.

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea capmatinib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor din studiile la animale și a mecanismului său de acțiune, se suspectează că capmatinib determină malformații congenitale în cazul administrării în timpul sarcinii. Tabrecta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu capmatinib.

O potențială prezență a sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu Tabrecta.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă capmatinib sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman după administrarea Tabrecta. Există informații insuficiente cu privire la excreția capmatinib sau metaboliților acestuia în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Dat fiind potențialul de apariție a reacțiilor adverse severe la sugari, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Tabrecta și timp de minimum 7 zile de la ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date pentru capmatinib privind fertilitatea la om. Nu au fost efectuate la animale studii cu capmatinib privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tabrecta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt edem periferic (67,5%), greață (44,4%), fatigabilitate (34,4%), creatininemie crescută (33,8%), vărsături (25,0%), dispnee (22,5%), poftă de mâncare scăzută (21,3%) și dursalgie (20,6%). Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3 sau 4 sunt edem periferic (14,4%), lipazemie crescută (9,4%), valori crescute ale ALT (8,1%), fatigabilitate (8,1%), dispnee (6,9%) și amilazemie crescută (5,6%).

Au fost raportate reacții adverse severe la 35 din 160 pacienți (21,9%) la care a fost administrat Tabrecta. Reacții adverse severe la >2% dintre pacienți au inclus dispnee (5,6%), BPI/pneumonită (5,0%), celulită (3,1%) și edem periferic (2,5%).

Au fost raportate întreruperi ale dozelor la 81 din 160 pacienți (50,6%). Reacțiile adverse care au necesitat întreruperea dozei au inclus edem periferic (15,0%), creatininemie crescută (11,3%), lipazemie crescută (8,1%), greață (8,1%), valori crescute ale ALT (6,3%), fatigabilitate (5,6%), amilazemie crescută (5,0%), vărsături (5,0%), dispnee (3,8%), valori crescute ale bilirubinemiei (3,1%) și valori crescute ale AST (3,1%).

Au fost raportate scăderi ale dozei la 49 din 160 pacienți (30,6%). Reacțiile adverse care necesită scăderi ale dozei au inclus edem periferic (16,3%), valori crescute ale ALT (5,0%), valori crescute ale creatininemiei (3,8%), fatigabilitate (3,1%) și greață (2,5%).

A fost raportată oprirea definitivă a tratamentului la 19 din 160 pacienți (11,9%). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat oprirea definitivă a administrării Tabrecta au fost BPI/pneumonită (3,8%), edem periferic (2,5%), valori crescute ale ALT (1,3%), valori crescute ale AST (1,3%), valori crescute ale bilirubinemiei (1,3%), lipazemie crescută (1,3%), amilazemie crescută (0,6%), fatigabilitate (0,6%) și urticarie (0,6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța Tabrecta a fost evaluată la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastatic, într-un studiu pivot, global, prospectiv, cu mai multe cohorte, nerandomizat, deschis, de fază II (GEOMETRY mono-1), în toate cohortele (N=373), indiferent de tratamentul administrat anterior sau status-ul dereglării MET (mutație și/sau amplificare). Frecvențele reacțiilor adverse sunt bazate pe frecvențele reacțiilor adverse din toate cauzele, identificate la 160 pacienți care prezintă mutații cu omitere METex14, expuși la capmatinib în doza recomandată, în timp ce frecvențele modificărilor parametrilor de laborator sunt bazate pe agravare, pornind de la modificările față de valoarea inițială de minimum 1 grad (gradare conformă cu CTCAE versiunea 4.03). Profilul de siguranță pentru toți pacienții din studiul GEOMETRY mono-1 (N=373) și pacienții care prezintă mutații cu omiterea METex14 (N=160) este comparabil. Durata mediană a expunerii la capmatinib în toate cohortele care prezintă mutație MET a fost de 34,9 săptămâni (interval: 0,4 până la 195,7 săptămâni). Dintre pacienții care au administrat capmatinib, 55,0% au fost expuși timp de minimum 6 luni și 36,3% au fost expuși timp de minimum un an.

Reacțiile adverse din studiile clinice (Tabelul 3) sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente reacții fiind menționate primele. În plus, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3 Reacții adverse la pacienții (N=160) care prezintă mutații cu omiterea METex14 în studiul GEOMETRY mono-1 (Centralizarea datelor: 30 august 2021)

Reacție adversă	Toate gradele Categorია de frecvență	Toate gradele %	Grad 3/4 %
Infecții și infestări			
Celulită	Frecvente	4,4	2,5*
Tulburări metabolice și de nutriție			
Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente	21,3	1,3*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Dispnee	Foarte frecvente	22,5	6,9*
Tuse	Foarte frecvente	17,5	0,6*
BPI/pneumonită ¹	Frecvente	7,5	4,4*
Tulburări gastro-intestinale			
Vărsături	Foarte frecvente	25,0	0,6*
Greață	Foarte frecvente	44,4	0,6*
Diaree	Foarte frecvente	15,6	-
Constipație	Foarte frecvente	13,1	1,3*
Afecțiuni ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate [†]	Mai puțin frecvente	0,3	0,3
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Prurit	Foarte frecvente	10,6	0,6*
Erupții cutanate tranzitorii ²	Frecvente	9,4	-
Urticarie	Frecvente	2,5	0,6*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem periferic ³	Foarte frecvente	67,5	14,4*
Pirexie	Foarte frecvente	10,6	1,3*
Fatigabilitate ⁴	Foarte frecvente	34,4	8,1*
Dorsalgie	Foarte frecvente	20,6	1,3*
Scădere în greutate	Foarte frecvente	12,5	-
Durere toracică de natură non-cardiacă ⁵	Frecvente	9,4	1,3*

Investigații diagnostice			
Albuminemie scăzută	Foarte frecvente	78,3	1,9*
Creatininemie crescută	Foarte frecvente	74,5	0,6*
Valori crescute ale alaninaminotransferazei	Foarte frecvente	45,9	11,5
Amilazemie crescută	Foarte frecvente	37,2	7,1
Lipazemie crescută	Foarte frecvente	33,3	11,5
Valori crescute ale aspartataminotransferazei	Foarte frecvente	33,8	5,7
Fosfatemie scăzută	Foarte frecvente	30,1	4,5
Natremie scăzută	Foarte frecvente	22,3	4,5
Bilirubinemie crescută	Frecvente	8,3	0,6*
1 BPI/pneumonită include termenii agreeți pentru BPI, pneumonită și pneumonie de organizare. 2 Erupțiile cutanate tranzitorii includ erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculopapulare și erupții cutanate tranzitorii veziculare. 3 Edemul periferic include termenii agreeți de edem periferic și acumulare periferică de lichid. 4 Fatigabilitatea include termenii agreeți de fatigabilitate și astenie. 5 Durerea toracică de origine non-cardiacă include termenii agreeți de disconfort toracic, durere toracică musculoscheletică și durere toracică de origine non-cardiacă. * La pacienții care prezintă mutații cu omiterea METex14 din studiul GEOMETRY mono-1, nu au fost raportate reacții adverse de grad 4. † Hipersensibilitatea a fost observată la pacienții cu tumori solide tratați cu Tabrecta în monoterapie (N=580). De asemenea, hipersensibilitatea a fost observată și după punerea pe piață și în programe de acces extins cu Tabrecta. Cazurile de afectare renală acută (n=1), insuficiență renală (n=4) și pancreatită acută (n=1) au fost raportate la pacienții din studiul GEOMETRY mono-1, cu amplificare MET.			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

BPI/pneumonită

A fost raportată BPI/pneumonită de orice grad la 12 din 160 pacienți (7,5%). A fost raportată BPI/pneumonită de grad 3 la 7 pacienți (4,4%), cu un eveniment fatal după pneumonită asociată tratamentului (0,6%) și un eveniment fatal de pneumonie organizată (0,6%). BPI/pneumonită a apărut la 6 din 63 pacienți (9,5%) cu antecedente de radioterapie și 6 din 97 pacienți (6,2%) care nu au administrat radioterapie. Șase pacienți (3,8%) au întrerupt definitiv administrarea Tabrecta din cauza BPI/pneumonitei. BPI/pneumonita a apărut mai ales în aproximativ primele 3 luni de tratament. Timpul median până la debut al BPI/pneumonitei de grad 3 sau mai mare a fost de 7,0 săptămâni (interval: 0,7 până la 88,4 săptămâni).

Efecte hepatice

Au fost raportate creșteri ale valorilor ALT/AST de orice grad la 24 din 160 pacienți (15,0%). Au fost observate creșteri ale valorilor ALT/AST de grad 3 sau 4 la 13 dintre 160 pacienți (8,1%) tratați cu Tabrecta. Doi pacienți (1,3%) au oprit definitiv administrarea Tabrecta din cauza creșterilor valorilor ALT/AST. Creșterile valorilor ALT/AST au apărut mai ales în aproximativ primele 3 luni de tratament. Timpul median până la debutul creșterilor ALT/AST de gradul 3 sau mai mare a fost 6,4 săptămâni (interval: 2,1 până la 17,9 săptămâni).

Creșteri ale enzimelor pancreatice

Au fost raportate creșteri ale valorilor amilazemiei și lipazemiei de orice grad la 27 din 160 pacienți (16,9%). Au fost raportate creșteri ale amilazemiei/ lipazemiei de grad 3 sau 4 la 18 din 160 pacienți (11,3%) tratați cu Tabrecta. Trei pacienți (1,9%) au oprit definitiv administrarea Tabrecta din cauza creșterilor amilazemiei/lipazemiei. Timpul median până la debutul creșterilor amilazemiei/lipazemiei de gradul 3 sau mai mare a fost de 10,1 săptămâni (interval: 2,3 până la 68,0 săptămâni).

Edem periferic

A fost raportat edem periferic de orice grad la 108 din 160 pacienți (67,5%). Această reacție adversă include termenii de edem periferic, care a fost reacția adversă cea mai frecventă la 65,0% și umflare periferică, care a apărut la 4,4% dintre pacienți. A fost raportat edem periferic de grad 3 sau 4 la 23 dintre cei 160 pacienți (14,4%) tratați cu Tabrecta. Patru pacienți (2,5%) au oprit definitiv tratamentul cu Tabrecta din cauza edemului periferic. Timpul median până la apariția edemului periferic de grad 3 sau mai mare a fost de 24,3 săptămâni (interval: 1,4 până la 86,9 săptămâni)

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre cei 160 pacienți care prezintă mutații cu omiterea METex14 din studiul GEOMETRY mono-1, care au administrat 400 mg capmatinib de două ori pe zi, 85% au fost în vârstă de 65 ani sau peste această vârstă și 4,4% au fost în vârstă de 85 ani sau peste această vârstă. Incidența evenimentelor de grad ≥ 3 a crescut odată cu vârsta. Evenimentele grave asociate tratamentului au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta ≥ 65 până la < 75 ani (22%) și la cei cu vârsta ≥ 85 ani (28,6%) atunci când au fost comparați cu pacienții cu vârsta ≥ 75 până la < 85 ani (8,5%) și pacienții cu vârsta sub 65 ani (8,3%), desi această comparație este limitată de dimensiunea redusă a eșantionului la pacienții cu vârsta ≥ 85 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată privind supradozarea în studiile clinice cu Tabrecta. Pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru identificarea semnelor sau simptomelor reacțiilor adverse. În cazurile în care se suspectează administrarea unei supradoze, trebuie inițiate măsuri generale de susținere și tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EX17.

Mecanism de acțiune

Capmatinib este un inhibitor al receptorului tirozin kinazic MET. Capmatinib inhibă fosforilarea MET (atât autofosforilarea, cât și fosforilarea declanșată de factorul hepatocitar de creștere [HGF]), fosforilarea mediată MET a proteinelor de semnalizare în aval, precum și proliferarea și supraviețuirea celulelor canceroase dependente de MET.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Capmatinib nu a prelungit intervalul QT într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic după administrarea Tabrecta la doza recomandată.

Identificarea statusului de omitere a METex14

În GEOMETRY mono- 1, mutațiile de omitere MET a exonului 14 au fost determinate utilizând un test PCR cantitativ, în timp real (RT-PCR), conceput pentru a detecta mARN MET cu exon 14 șters, derivat din țesut uman fixat cu formalină, încorporat în parafină. Testul este indicat ca instrument în selectarea pacienților cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) la care tumorile prezintă mutație MET care determină deleția completă a exon 14 (bazele 141) în mARN pentru tratament cu capmatinib.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea capmatinib pentru tratarea pacienților cu NSCLC local avansat sau metastatic, cu o mutație MET exon 14 skipping (METex14), a fost studiată între-un studiu prospectiv, cu mai multe cohorte, nerandomizat, deschis, de fază II, GEOMETRY mono-1. Pacienții (N=373) au fost înrolați în cohorte de studiu în funcție de tratamentul administrat anterior și stadiul dereglării MET (mutație și/sau amplificare). Pacienții cu mutații cu omiterea METex14 (N=160) au fost înrolați în cohorte cu mutații MET, indiferent de amplificarea MET. Eficacitatea demonstrată a capmatinib se bazează pe Cohortele 4 și 6 care au înrolat 100 pacienți tratați anterior.

În cohortele cu mutații MET, pacienții eligibili cu NSCLC au trebuit să nu prezinte gena receptorului factorului de creștere epidermală (EGFR) (pentru mutații de deleție a exonului 19 și substituție a exonului 21 L858R), stadiu negativ al kinazei limfomului anaplastic (ALK) și o mutație cu omiterea METex14, cu minimum o leziune măsurabilă, definită conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide/Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) versiunea 1.1, împreună cu un status de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) cu o valoare de 0 până la 1. Nu au fost eligibili pentru studiu pacienții cu metastaze simptomatice la nivelul sistemului nervos central (CNS), instabili din punct de vedere neurologic sau care au necesitat doze crescute de steroizi în intervalul de 2 săptămâni anterioare pentru tratarea simptomelor SNC, pacienții cu boală cardiacă necontrolată, semnificativă din punct de vedere clinic sau pacienți tratați anterior cu orice inhibitor MET sau HGF.

În cohortele cu mutație MET, un total de 100 pacienți adulți, tratați anterior, cu NSCLC local avansat sau metastatic, cu mutație cu omiterea METex14, au fost înrolați și tratați cu Tavegra. Pacienții fuseseră tratați cu 1 sau 2 linii anterioare de terapie sistemică pentru boala în stadiu avansat, exceptând 3 pacienți (3,0%) care au primit 3 linii anterioare înainte administrării capmatinib. Durata mediană a expunerii la capmatinib a fost de 27,9 săptămâni.

Pacienții au continuat tratamentul până la progresia documentată a bolii, intoleranța la tratament sau decizia investigatorului conform căreia pacientul nu mai prezintă beneficiu clinic.

Caracteristicile demografice ale pacienților tratați anterior au fost 56% de sex feminin, vârsta mediană 70 ani (interval: 49 până la 90 ani), 29% cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă, 73% de rasă caucaziană, 24% asiatici, 1,0% de rasă neagră, 59% nefumători, 37% foști fumători, 78% prezentau adenocarcinom, 26% aveau ECOG PS 0, 73% aveau ECOG PS 1 și 17% prezentau metastaze la nivelul SNC. Cei mai mulți pacienți (62%) au prezentat boală de stadiul IV. Nouăzeci și unu de procente dintre pacienți au primit anterior chimioterapie, 86% au primit anterior chimioterapie pe bază de platină, 32% au primit anterior imunoterapie și 16% au primit anterior 2 terapii sistemice.

Obiectivul principal al studiului a fost rata generală de răspuns (RGR), stabilită de un Comitet Independent de Revizuire/Blinded Independent Review Committee (BIRC) conform RECIST 1.1. Obiectivul final secundar cheie a fost durata răspunsului (DR) conform BIRC.

Rezultatele privind eficacitatea din Studiul GEOMETRY mono-1 pentru pacienții cu NSCLC cu mutație cu omiterea METex14, care au administrat tratament anterior, sunt sintetizate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Rezultate privind eficacitatea după BIRC la pacienții cu NSCLC, cu mutație cu omiterea METex14, tratați anterior, care au administrat Tabrecta în GEOMETRY mono-1 (data centralizării datelor: 30 august 2021)

Parametri privind eficacitatea	Populație generală tratată anterior (N=100)	Cohorta 4 (2/3L) N=69	Cohorta 6 (2L) N=31
Rata generală a răspunsului^a (ÎI 95%)^b	44,0% (34,1, 54,3)	40,6% (28,9, 53,1)	51,6% (33,1, 69,8)
Răspuns complet (RC), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Răspuns parțial (RP), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Durata răspunsului^a			
Număr de respondenți, n	44	28	16
Mediană, luni (ÎI 95%) ^c	9,72 (5,62, 12,98)	9,72 (5,55, 12,98)	9,05 (4,17, NE)
Abrevieri: ÎI, interval de încredere; NE, nu se poate estima. RGR: RC+RP. ^a Determinat de RECIST v1.1. ^b ÎI 95% binominal Clopper și Pearson. ^c Pe baza estimării Kaplan-Meier.			

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tabrecta la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplaziei pulmonare maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Capmatinib a prezentat creșteri proporționale cu doza ale expunerii sistemice (ASC_{inf} și C_{max}) în intervalul de dozare testat (200 până la 400 mg de două ori pe zi). Se așteaptă ca starea de echilibru să fie atinsă după aproximativ 3 zile de la administrarea orală a 400 mg de două ori pe zi, cu un raport de acumulare medie geometrică de 1,39 (coeficient de variație (CV): 42,9%). Variabilitatea interindividuală a C_{max} și ASC_{tau} a fost estimată la 38%, respectiv 40%.

Absorbție

La om, absorbția este rapidă după administrarea orală de capmatinib. În condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime ale capmatinib (C_{max}) au fost atinse la aproximativ 1 până la 2 ore (T_{max}) după o doză orală de 400 mg de comprimate de capmatinib, administrată la pacienți neoplazici. Postprandial, T_{max} este de aproximativ 4-6 ore. Absorbția comprimatelor de capmatinib după administrarea orală se estimează a fi de peste 70%.

Efectul alimentelor

Alimentele nu modifică biodisponibilitatea capmatinib într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic. Tabrecta poate fi administrată cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Când capmatinib a fost administrat cu alimente la subiecți sănătoși, administrarea orală a unei doze unice de 600 mg, în asociere cu o masă cu conținut ridicat de lipide, a crescut ASC_{inf} a capmatinib cu 46% și nu a fost observată nicio modificare a C_{max} comparativ cu cazul în care capmatinib a fost administrat în condiții de repaus alimentar. O masă cu conținut scăzut de lipide la subiecți sănătoși nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la capmatinib.

Când capmatinib a fost administrat la o doză de 400 mg de două ori pe zi la pacienți neoplazici, expunerea (ASC_{0-12h}) a fost similară după administrarea capmatinib cu și fără alimente.

Distribuție

Capmatinib se leagă în proporție de 96% la proteinele plasmatică la om, independent de concentrație. Volumul mediu aparent al distribuției la starea de echilibru (V_{ss}/F) este de 164 litri la pacienții neoplazici.

Raportul sânge-plasmă a fost de 1,5 (concentrația variind între 10 și 1000 ng/ml), dar a scăzut la concentrații mai mari la 0,9 (concentrație 10000 ng/ml), indicând o saturație a distribuției la nivelul hematiilor.

Capmatinib traversează bariera hematoencefalică (vezi pct. 5.3).

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că capmatinib este eliminat, în principal, prin metabolismul determinat de citocromul P450 (CYP) 3A4 (40-50%) și aldehid oxidază (40%). Metabolizarea capmatinib are loc, în principal, prin reacții metabolice de fază I, inclusiv C-hidroxilare, formare de lactam, N-oxidare, N-dealchilare, formare de acid carboxilic și combinații ale acestora. Reacțiile de fază II implică glucuronidarea metaboliților oxigenați. Componenta radioactivă cea mai abundentă în plasma este capmatinib, în formă nemodificată (42,9% din ASC_{0-12h} a reactivității). Metabolitul circulant principal, M16 (CMN288), este inactiv din punct de vedere farmacologic și reprezintă 21,5% din radioactivitate în ASC_{0-12h} plasmatic.

Eliminare

Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin eliminare (calculat pe baza raportului de acumulare medie geometrică) al capmatinib este de 6,54 ore. Clearance-ul oral aparent la starea de echilibru medie geometrică (CL_{ss}/F) al capmatinib a fost 19,8 litri/oră.

Capmatinib este eliminat, în principal, prin metabolizare și eliminarea ulterioară a fecalelor. În urma administrării unei doze orale unice de [14C]-capmatinib la subiecți sănătoși, 78% din radioactivitatea totală a fost recuperată în fecale și 22% în urină. Eliminarea capmatinib nemodificat în urină este neglijabilă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani sau mai vârstnici și pacienții mai tineri.

Efectul vârstei, sexului, rasei și greutateii corporale

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că nu există niciun efect relevant din punct de vedere clinic al vârstei, sexului, rasei sau greutateii corporale asupra expunerii sistemice a capmatinib.

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale care a inclus 207 pacienți cu funcție renală normală (clearance al creatininei [CL_{Cr}] ≥ 90 ml/min), 200 pacienți cu insuficiență renală ușoară (CL_{Cr} 60 până la 89 ml/min) și 94 pacienți cu insuficiență renală moderată (CL_{Cr} 30 până la 59 ml/min), insuficiența renală ușoară sau moderată nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii capmatinib. Tabrecta nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (CL_{Cr} 15 până la 29 ml/min) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu la pacienți fără cancer, cu diverse grade de insuficiență hepatică, pe baza clasificării Child-Pugh, utilizând o doză unică de 200 mg de capmatinib. Expunerea sistemică medie geometrică (ASC_{inf}) a capmatinib a scăzut cu aproximativ 23%, respectiv 9% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (N=6), respectiv moderată (N=8) și a crescut cu aproximativ 24% la subiecții cu insuficiență hepatică severă (N=6) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (N=9). Insuficiența hepatică ușoară, moderată sau severă nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la capmatinib.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Nu se cunosc relațiile expunere-răspuns la capmatinib și durata răspunsului farmacodinamic.

Evaluarea *in vitro* a potențialului de interacțiune al medicamentului

Interacțiunile între enzime și Tabrecta

Studiile *in vitro* au evidențiat faptul că capmatinib este un inhibitor al CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19. De asemenea, capmatinib a evidențiat inducerea slabă a CYP2B6 și CYP2C9 în culturi de hepatocite umane. Simulările utilizând modele PBPK au anticipat faptul că este improbabil ca medicamentul capmatinib, administrat la o doză de 400 mg, de două ori pe zi, să determine o interacțiune relevantă din punct de vedere clinic prin CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19.

Interacțiuni între transportori și Tabrecta

Pe baza datelor *in vitro*, capmatinib este un substrat P-gp, dar nu și un substrat al PRCS sau al rezistenței plurimedimentoase (MRP2). Capmatinib nu este un substrat al transportorilor implicați în captarea hepatică activă a hepatocitelor umane primare.

Pe baza datelor *in vitro*, capmatinib și principalul său metabolit, CMN288, au evidențiat inhibarea reversibilă a transportorilor renali MATE1 și MATE2K. Capmatinib poate inhiba MATE1 și MATE2K la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Pe baza datelor *in vitro*, capmatinib a evidențiat inhibarea reversibilă a transportorilor de captare hepatică OATP1B1, OATP1B3 și OCT1. Totuși, capmatinib nu se anticipează a cauza inhibarea relevantă clinic a transportorilor de captare a OATP1B1, OATP1B3 și OCT1 în funcție de concentrația obținută la doza terapeutică. Capmatinib nu este un inhibitor al transportorilor renali OAT1 sau OAT3. Capmatinib nu este un inhibitor MRP2 *in vitro*.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea dozelor repetate

La șobolan, au fost observate semne care indică toxicitate pentru SNC (cum sunt tremor și/sau convulsii) și datele histopatologice ale vacuolării substanței albe în regiunile talamică/caudată/putamen din mezencefal, la doze $\geq 2,9$ multiplu de expunere clinică umană, pe baza ASC, la administrarea dozei de 400 mg de două ori pe zi. În studiile la maimuțele cynomolgus, nu au fost observate semne ale toxicității la nivelul SNC sau anomalii cerebrale. Nu se cunoaște relevanța pentru om a datelor privind SNC la șobolan.

Capmatinib a traversat bariera hematoencefalică la șobolan, cu un raport creier-plasmă (ASC_{inf}) de aproximativ 9%.

S-a observat o infiltrare neutrofilică subcapsulară reversibilă, minimă până la ușoară, asociată cu necroza celulară, la nivel hepatic la maimuțele masculi, tratate timp de 13 săptămâni, la niveluri de dozare $\geq 4,7$ multiplu de expunere clinică umană, pe baza ASC, la administrarea dozei de 400 mg de două ori pe zi.

Genotoxicitate

Capmatinib nu este genotoxic pe baza unei serii standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile privind dezvoltarea embrio-fetală, la șobolan și iepure, capmatinib a fost teratogen și fetotoxic, la niveluri de dozare care nu determină toxicitate maternă. La șobolan, au fost observate greutate fetală redusă și incidență crescută a cuiburilor și fetoșilor cu malformații ale membrilor, la expunerea maternă de $\geq 0,89$ multiplu de expunere clinică anticipată (în funcție de ASC). La iepure, au fost observate malformații la nivelul membrilor, plămânilor și limbii, la o expunere maternă de $\geq 0,025$ multiplu de expunere clinică anticipată.

Fotosensibilitate

Studiile *in vitro* și *in vivo* privind fotosensibilitatea efectuate cu capmatinib au sugerat faptul că capmatinib are potențial de fotosensibilizare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Manitol
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Sodiu laurilsulfat

Învelișul comprimatului

Tabrecta 150 mg comprimate filmate

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

Tabrecta 200 mg comprimate filmate

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PE/PVDC (clorură de polivinil/polietilenă/clorură de poliviniliden) acoperite cu folie din aluminiu.

Ambalajele conțin 60 sau 120 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1650/001-004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

20 iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ A UNITĂȚII COMERCIALE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tabrecta 150 mg comprimate filmate
capmatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține capmatinib dihidroclorură monohidrat, echivalent cu capmatinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

60 comprimate
120 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tabrecta 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tabrecta 150 mg comprimate
capmatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA EXTERIOARĂ A UNITĂȚII COMERCIALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tabrecta 200 mg comprimate filmate
capmatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține capmatinib dihidroclorură monohidrat, echivalent cu capmatinib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

60 comprimate filmate
120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

60 comprimate
120 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tabrecta 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tabrecta 200 mg comprimate
capmatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tabrecta 150 mg comprimate filmate Tabrecta 200 mg comprimate filmate capmatinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tabrecta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tabrecta
3. Cum să utilizați Tabrecta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tabrecta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tabrecta și pentru ce se utilizează

Ce este Tabrecta

Tabrecta conține substanța activă capmatinib, care aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de protein kinaze.

Pentru ce este utilizat Tabrecta

Tabrecta este un medicament utilizat pentru a trata adulți cu un tip de cancer pulmonar numit cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC). Este utilizat în cazul în care cancerul pulmonar este în stadiu avansat sau s-a răspândit în alte părți ale corpului (metastatic) și este cauzat de o modificare (mutație) a genei care produce o enzimă numită MET.

Tumora sau sângele dumneavoastră vor fi testate pentru anumite mutații ale acestei gene. Cancerul dumneavoastră va răspunde probabil la tratamentul cu Tabrecta dacă rezultatul testului este pozitiv.

Cum acționează Tabrecta

Tabrecta contribuie la încetinirea sau oprirea creșterii și răspândirii cancerului pulmonar dacă acesta este cauzat de o mutație a genei care produce MET.

Dacă aveți întrebări despre modul în care Tabrecta acționează sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tabrecta

Nu utilizați Tabrecta

- dacă sunteți alergic la capmatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Tabrecta, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți sau ați avut probleme la plămâni sau de respirație, altele decât cancer pulmonar.
- dacă aveți sau ați avut probleme cu ficatul.
- dacă aveți sau ați avut probleme cu pancreasul.

Limitați expunerea directă la soare sau la lumină ultravioletă (UV) artificială în timpul administrării Tabrecta. Utilizați cremă de protecție solară, purtați ochelari de soare și haine care să vă acopere pielea și evitați expunerea la soare în timpul administrării Tabrecta și timp de minim 7 zile de la momentul opririi administrării acestuia.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți o reacție alergică în timpul tratamentului cu Tabrecta:

- Simptome ale unei reacții alergice pot include erupții cutanate tranzitorii, urticarie, febră, dificultăți de respirație sau tensiune arterială scăzută.

Monitorizarea în timpul tratamentului cu Tabrecta

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte de a începe tratamentul cu Tabrecta pentru a verifica funcția ficatului și pancreasului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va continua să verifice funcția ficatului și pancreasului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Tabrecta.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Tabrecta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Este extrem de important să menționați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente utilizate pentru a trata convulsiile, cum sunt carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- sunătoare (cunoscută și sub denumirea de *Hypericum perforatum*), un produs pe bază de plante, utilizat pentru a trata depresia și alte probleme
- medicamente utilizate pentru a trata tuberculoza, cum este rifampicina
- antibiotice utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene, cum sunt telitromicina, claritromicina
- medicamente utilizate pentru a trata infecțiile fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- medicamente utilizate pentru a trata HIV/AIDS, cum este ritonavir (fie în monoterapie, fie în asociere cu lopinavir), saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- medicamente utilizate pentru a trata hepatita, cum este telaprevir
- medicamente utilizate pentru a trata depresia, cum este nefazodona
- medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială mare sau problemele cardiace, cum este verapamil
- medicamente utilizate pentru a trata problemele de respirație, cum este teofilina
- medicamente utilizate pentru a trata spasmele musculare, cum este tizanidina
- medicamente utilizate pentru a trata problemele inimii, cum este digoxina
- medicamente utilizate pentru a trata cheagurile de sânge, cum este etexilatul de dabigatran
- medicamente utilizate pentru a trata guta, cum este colchicina
- medicamente utilizate pentru a trata diabetul zaharat, cum sunt sitagliptin, saxagliptin
- medicamente utilizate pentru a trata valorile mari ale colesterolului, cum este rosuvastatina, pravastatina
- medicamente utilizate pentru a trata anumite tipuri de cancer sau boli autoimune, cum sunt metotrexat, mitoxantronă
- sulfasalazină, un medicament utilizat pentru a trata inflamația intestinală și inflamația reumatică la nivelul articulațiilor

Adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur dacă luați oricare dintre medicamentele de mai sus.

De asemenea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se prescrie un medicament nou când luați deja Tabrecta.

Sarcina și alăptarea

Tabrecta poate afecta negativ fătul. Dacă sunteți femeie care ar putea deveni gravidă, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Tabrecta pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timp ce administrați Tabrecta și timp de minimum 7 zile după ce opriți administrarea pentru a evita sarcina. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la metode eficiente de contracepție.

Dacă deveniți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă în timp ce administrați Tabrecta, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile posibile ale administrării Tabrecta în timpul sarcinii.

Dacă sunteți bărbat și aveți o parteneră care este gravidă sau care ar putea deveni gravidă, trebuie să utilizați prezervativul în timpul tratamentului cu Tabrecta și timp de minimum 7 zile de la oprirea administrării acestuia.

Nu se cunoaște dacă Tabrecta trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați în timp ce luați Tabrecta și timp de minimum 7 zile de la oprirea administrării acestuia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se așteaptă ca Tabrecta să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Tabrecta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Tabrecta

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu depășiți doza recomandată prescrisă de medicul dumneavoastră.

Cât de mult Tabrecta să luați

Doza recomandată este de 400 mg (două comprimate de 200 mg) administrată oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente. Administrarea Tabrecta de două ori pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi, vă va ajuta să vă amintiți când să luați medicamentul. Dacă aveți dificultăți de înghițire, luați Tabrecta comprimate împreună cu alimente.

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Tabrecta să luați. Medicul dumneavoastră poate modifica doza în timpul tratamentului cu Tabrecta dacă prezentați anumite reacții adverse. Nu modificați doza fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Înghițiți întregi comprimatele Tabrecta. Nu rupeți, nu mestecați sau nu sfărâmați comprimatele.

Dacă prezentați vărsături după ce ați luat Tabrecta, nu luați alte comprimate Tabrecta până la momentul administrării dozei următoare.

Cât timp trebuie să luați Tabrecta

Continuați administrarea Tabrecta atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Acesta este un tratament pe termen lung, care poate dura luni sau ani. Medicul dumneavoastră va monitoriza starea dumneavoastră pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă aveți întrebări despre cât timp să administrați Tabrecta, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați mai mult Tabrecta decât trebuie

Dacă ați administrat prea mult Tabrecta sau dacă altă persoană ia din greșală medicamentul dumneavoastră, contactați imediat un medic sau un spital pentru recomandări. Arătați ambalajul Tabrecta. Poate fi necesar tratament medical.

Dacă uitați să luați Tabrecta

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. În schimb, așteptați momentul dozei următoare.

Dacă încetați să luați Tabrecta

Medicul dumneavoastră poate opri, temporar sau permanent, tratamentul cu Tabrecta dacă prezentați anumite reacții adverse. Nu opriți administrarea medicamentului dumneavoastră dacă medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai jos, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Acesta vă poate recomanda să opriți administrarea medicamentului sau vă poate modifica doza.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Valori anormale ale analizelor de sânge, cum este o valoare crescută a alaninaminotransferazei (ALT) și/sau aspartataminotransferazei (AST), care pot fi semne ale unor probleme cu ficatul
- Valori anormale ale rezultatelor analizelor de sânge, cum este o valoare crescută a amilazei și/sau lipazei, care pot fi un semn al problemelor pancreatice

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Valori anormale ale analizelor de sânge, cum este o valoare mare a bilirubinei, care pot fi un semn al unor probleme cu ficatul
- Tuse, febră, probleme de respirație, scurtarea respirației sau respirație șuierătoare, care pot fi un semn al inflamației plămânilor (pneumonită, boală pulmonară interstițială)
- Eliminarea mai puțin frecventă a urinei decât de obicei sau cantități mai mici de urină decât de obicei, ceea ce poate fi un semn al unor probleme cu rinichii (insuficiență renală, afectare acută a rinichilor)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Durere severă în partea de sus a stomacului, care poate fi un semn al inflamației pancreasului (pancreatită acută)
- Reacție alergică (hipersensibilitate) care poate include erupții cutanate tranzitorii, urticarie, febră, dificultăți de respirație sau tensiune arterială scăzută

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse includ reacțiile enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Mâini, glezne sau picioare umflate (edem periferic)
- Greață și/sau vărsături
- Oboseală și/sau slăbiciune (fatigabilitate, astenie)
- Scurtarea respirației (dispnee)
- Pierderea poftelor de mâncare
- Modificări ale tranzitului intestinal (diaree sau constipație)
- Durere de spate
- Tuse
- Durere la nivelul pieptului
- Febră (pirexie)
- Scădere în greutate

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Mâncărime, cu sau fără erupție trecătoare pe piele (prurit sau urticarie)
- Erupții trecătoare pe piele
- Durere, sensibilitate, înroșire, căldură sau umflare la nivelul pielii, care pot fi semne ale unei infecții bacteriene la nivelul pielii (celulită)

Valori anormale ale analizelor de sânge

În timpul tratamentului cu Tabrecta, rezultatele analizelor de sânge pot fi anormale, putând fi un semn al unor probleme cu rinichii, ficatul sau electroliții. Acestea includ următoarele:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Valori scăzute ale albuminei din sânge
- Valori crescute ale creatininei din sânge (o substanță eliminată de rinichi)
- Valori scăzute ale fosfatului din sânge
- Valori scăzute ale sodiului din sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tabrecta

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și folia blisterului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau dacă există semne că s-a umblat la acesta.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tabrecta

- Substanța activă este capmatinib.
- Fiecare comprimat filmat de 150 mg conține capmatinib dihidroclorură monohidrat, echivalent cu 150 mg capmatinib.
- Fiecare comprimat filmat de 200 mg conține capmatinib dihidroclorură monohidrat, echivalent cu 200 mg capmatinib.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: Celuloză microcristalină; manitol; crospovidonă; povidonă; stearat de magneziu; dioxid de siliciu coloidal anhidru; sodium laurilsulfat (vezi „Tabrecta conține sodiu” de la pct. 2).
 - Învelișul comprimatului (150 mg): Hipromeloză; dioxid de titan (E171); macrogol; talc; oxid galben de fier (E172); oxid roșu de fier (E172); oxid negru de fier (E172).
 - Învelișul comprimatului (200 mg): Hipromeloză; dioxid de titan (E171); macrogol; talc; oxid galben de fier (E172).

Cum arată Tabrecta și conținutul ambalajului

Tabrecta 150 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate ovale, de culoare maron-portocaliu deschis. Au inscripționat „DU” pe o parte și „NVR” pe cealaltă parte. Dimensiune aproximativă: 18,3 mm (lungime) x 7,3 mm (lățime).

Tabrecta 200 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate ovale, de culoare galbenă. Au inscripționat „LO” pe o parte și „NVR” pe cealaltă parte. Dimensiune aproximativă: 20,3 mm (lungime) x 8,1 mm (lățime).

Tabrecta comprimate filmate sunt furnizate în blistere și sunt disponibile în ambalaje conținând 60 sau 120 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>