PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tabrecta 150 mg filmom obalené tablety
Tabrecta 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tabrecta 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát kapmatiníbium-dichloridu, čo zodpovedá 150 mg kapmatinibu.

Tabrecta 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát kapmatiníbium-dichloridu, čo zodpovedá 200 mg kapmatinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Tabrecta 150 mg filmom obalené tablety

Svetlooranžovohnedá, oválna, zaoblená filmom obalená tableta so skosenými hranami, bez deliacej ryhy, s vyrazeným označením “DU” na jednej strane a “NVR” na druhej strane. Približná veľkosť: 18,3 mm (dĺžka) x 7,3 mm (šírka).

Tabrecta 200 mg filmom obalené tablety

Žltá, oválna, zaoblená filmom obalená tableta so skosenými hranami, bez deliacej ryhy, s vyrazeným označením “LO” na jednej strane a “NVR” na druhej strane. Približná veľkosť: 20,3 mm (dĺžka) x 8,1 mm (šírka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tabrecta ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) so zmenami génu faktora mesenchýmovo-epitelovej tranzície vedúcimi k vynechaniu exónu 14 (METex14), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Tabrectou má začať lekár so skúsenosťami s používaním onkologických terapií.

Na liečbu Tabrectou sa majú vyberať pacienti na základe prítomnosti genetických zmien vedúcich k mutácii vynechania METex14 vo vzorkách nádorového tkaniva alebo plazmy pri použití validovaného testu. Ak sa genetická zmena nezistí vo vzorke plazmy, je potrebné testovať nádorové tkanivo (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tabrecty je 400 mg perorálne dvakrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Liečba má pokračovať na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti tak dlho, kým sa u pacienta pozoruje klinický prínos z liečby.

Ak sa vynechá dávka Tabrecty alebo dôjde k vracaniu, pacient nemá nahrádzať vynechanú dávku, ale užiť nasledujúcu dávku v plánovanom čase.

Úpravy dávky
Odporúčaná schéma zníženia dávky pri manažmente nežiaducich reakcií na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti je uvedená v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Schéma zníženia dávky Tabrecty

Hladina dávky	Dávka a harmonogram	Počet a sila tabliet
Počiatočná dávka	400 mg dvakrát denne	Dve 200 mg tablety / dvakrát denne
Prvé zníženie dávky	300 mg dvakrát denne	Dve 150 mg tablety / dvakrát denne
Druhé zníženie dávky	200 mg dvakrát denne	Jedna 200 mg tableta / dvakrát denne

Dávky Tabrecty nižšie ako 200 mg dvakrát denne sa v klinických štúdiách neskúmali.

Odporúčania pre úpravy dávky Tabrecty pri nežiaducich reakciách sú uvedené v Tabuľke 2.

Tabuľka 2 Úpravy dávky Tabrecty pri manažmente nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Úprava dávky
Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída	Akéhokoľvek stupňa súvisiaceho s liečbou	Trvalo ukončite liečbu Tabrectou.
Izolované zvýšenie ALT a/alebo AST od východiskových hodnôt, bez súčasného zvýšenia celkového bilirubínu	Stupňa 3 (>5,0 až ≤20,0 x ULN)	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy na východiskový stupeň ALT/AST. Ak sa hodnoty upravia na východiskové do 7 dní, pokračujte v liečbe Tabrectou s rovnakou dávkou, inak pokračujte v liečbe Tabrectou so zníženou dávkou podľa Tabuľky 1.
	Stupňa 4 (>20,0 x ULN)	Trvalo ukončite liečbu Tabrectou.

Kombinované zvýšenie ALT a/alebo AST so súčasným zvýšením celkového bilirubínu, pri absencii cholestázy alebo hemolýzy	Ak sa u pacienta dosiahne ALT a/alebo AST >3 x ULN spolu s celkovým bilirubínom >2 x ULN, bez ohľadu na východiskový stupeň	Trvalo ukončite liečbu Tabrectou.
Izolované zvýšenie celkového bilirubínu od východiskovej hodnoty, bez súčasného zvýšenia ALT a/alebo AST	Stupňa 2 (>1,5 až ≤3,0 x ULN)	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy na východiskový stupeň bilirubínu. Ak sa hodnoty upravia na východiskové do 7 dní, pokračujte v liečbe Tabrectou s rovnakou dávkou, inak pokračujte v liečbe Tabrectou so zníženou dávkou podľa Tabuľky 1.
	Stupňa 3 (>3,0 až ≤10,0 x ULN)	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy na východiskový stupeň bilirubínu. Ak sa hodnoty upravia na východiskové do 7 dní, pokračujte v liečbe Tabrectou so zníženou dávkou podľa Tabuľky 1, inak trvalo ukončite liečbu Tabrectou.
	Stupňa 4 (>10,0 x ULN)	Trvalo ukončite liečbu Tabrectou.
Zvýšený kreatinín v sére	Stupňa 2 (>1,5 až ≤3,0 x ULN)	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy na vstupné hodnoty kreatinínu v sére. Ak sa hodnoty upravia na vstupné, pokračujte v liečbe Tabrectou s rovnakou dávkou.
	Stupňa 3 (>3,0 až ≤6,0 x ULN)	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy na východiskový stupeň kreatinínu v sére. Ak sa hodnoty upravia na východiskové, pokračujte v liečbe Tabrectou so zníženou dávkou podľa Tabuľky 1.
	Stupňa 4 (>6,0 x ULN)	Trvalo ukončite liečbu Tabrectou.

Vracanie	Stupňa 2	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy na stupeň ≤1. Ak sa stav upraví na stupeň ≤1, pokračujte v liečbe Tabrectou s rovnakou dávkou.
	Stupňa 3	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy na stupeň ≤2. Ak sa stav upraví na stupeň ≤2, pokračujte v liečbe Tabrectou so zníženou dávkou podľa Tabuľky 1.
	Stupňa 4	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy na stupeň ≤2. Ak sa stav upraví na stupeň ≤2, pokračujte v liečbe Tabrectou so zníženou dávkou podľa Tabuľky 1.
Iné nežiaduce reakcie	Stupňa 2	Udržiavajte hladinu dávky. Ak je netolerovateľná, zvážte dočasné prerušenie liečby Tabrectou až do úpravy stavu, potom pokračujte v liečbe Tabrectou so zníženou dávkou podľa Tabuľky 1.
	Stupňa 3	Dočasne prerušte liečbu Tabrectou až do úpravy stavu, potom pokračujte v liečbe Tabrectou so zníženou dávkou podľa Tabuľky 1.
	Stupňa 4	Trvalo ukončite liečbu Tabrectou.
Skratky: ALT, alanínaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza; ULN, horná hranica normálu. Klasifikácia závažnosti podľa CTCAE verzia 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events = Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí). Východiskové hodnoty = hodnoty v čase začatia liečby.		

<u>*Osobitné populácie*</u>
Starší pacienti
U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné postupovať opatrne, keďže Tabrecta sa u týchto pacientov neskúmala. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Tabrecty u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tabrecta sa má užívať perorálne dvakrát denne s jedlom alebo bez jedla. Pacientom s ťažkosťami s prehĺtaním sa odporúča užívať Tabrectu s jedlom. Tablety sa majú prehltnúť celé, aby sa zabezpečilo podanie plnej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyhodnotenie stavu zmien vynechania METex14

Pri zisťovaní prítomnosti zmien vedúcich k mutácii s vynechaním METex14 s použitím vzoriek z tkaniva alebo plazmy, je dôležité, aby sa použili dobre validované a dôsledné testy za účelom vyhnúť sa falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym výsledkom. Charakteristiky testov používaných v klinických štúdiách sú popísané v časti 5.1.

Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída

U pacientov liečených Tabrectou sa vyskytla ILD/pneumonitída, ktorá môže byť fatálna (pozri časť 4.8). Každého pacienta s novými alebo zhoršujúcimi sa pľúcnymi príznakmi svedčiacimi pre ILD/pneumonitídu (napr. dyspnoe, kašeľ, horúčka) je potrebné bezodkladne vyšetriť. U pacientov s podozrením na ILD/pneumonitídu je potrebné okamžite prerušiť liečbu Tabrectou a trvalo ukončiť liečbou, ak sa nezistia žiadne iné potenciálne príčiny ILD/pneumonitídy (pozri časť 4.2).

Hepatálne účinky

U pacientov liečených Tabrectou sa vyskytli zvýšené hladiny transamináz (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a následne raz mesačne alebo podľa klinickej indikácie, sa má urobiť funkčné vyšetrenie pečene (vrátane ALT, AST a celkového bilirubínu). U pacientov, u ktorých stúpnu hladiny transamináz alebo bilirubínu majú byť vyšetrenia častejšie. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie liečbu Tabrectou buď dočasne prerušte, znížte dávku alebo trvalo ukončite (pozri časť 4.2).

Zvýšenie pankreatických enzýmov

U pacientov liečených Tabrectou sa vyskytli zvýšené hladiny amylázy a lipázy (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby a pravidelne počas liečby Tabrectou je potrebné monitorovať amylázu a lipázu. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie liečbu Tabrectou buď dočasne prerušte, znížte dávku alebo trvalo ukončite (pozri časť 4.2).

Embryofetálna toxicita

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách a na základe mechanizmu účinku Tabrecty môže Tabrecta, ak sa podáva gravidným ženám, spôsobiť poškodenie plodu v dôsledku fetotoxicity a teratogenity (pozri časť 4.6). Gravidné ženy a ženy vo fertilnom veku musia byť poučené o potenciálnych rizikách pre plod, ak sa Tabrecta užíva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania Tabrecty. Sexuálne aktívne ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby Tabrectou je u žien vo fertilnom veku potrebné vylúčiť graviditu.

Pacienti muži, ktorí majú sexuálne partnerky, ktoré sú gravidné, mohli by byť gravidné alebo by mohli otehotnieť, musia počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke používať kondómy.

Riziko fotosenzitivity

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách existuje pri Tabrecte potenciálne riziko fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 5.3). V štúdii GEOMETRY mono-1 sa odporúčalo, aby pacienti počas liečby Tabrectou obmedzovali vystavenie sa priamemu ultrafialovému svetlu a prijali nasledujúce ochranné opatrenia: používanie krému s ochranným faktorom na odhalené časti tela, nosenie ochranného odevu a slnečných okuliarov. V týchto opatreniach je potrebné pokračovať minimálne počas 7 dní po poslednej dávke.

Interakcie s inými liekmi

Existuje potenciál liekových interakcií s Tabrectou ako ovplyvneným liekom alebo liekom spôsobujúcim interakciu (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kapmatinib je metabolizovaný prostredníctvom enzýmu CYP3A4 a aldehydovej oxidázy. Riziko liekových interakcií prostredníctvom aldehydovej oxidázy sa nevyhodnocovalo, pretože nie sú žiadne potvrdené klinicky relevantné inhibítory.

Účinok iných liekov na Tabrectu

Silné inhibítory CYP3A
U zdravých dobrovoľníkov zvýšilo súčasné podanie jednej 200 mg dávky kapmatinibu so silným inhibítorom CYP3A itrakonazolom (200 mg raz denne počas 10 dní) AUC_{inf} kapmatinibu o 42% bez zmeny C_{max} kapmatinibu v porovnaní s podaním kapmatinibu samotného. U pacientov, ktorí súčasne s Tabrectou užívajú silné inhibítory CYP3A, vrátane ale nie výlučne klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, nefazodónu, nelfinaviru, posakonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, telitromycínu, verapamilu a vorikonazolu musia byť dôsledne monitorované nežiaduce reakcie.

Silné induktory CYP3A
U zdravých dobrovoľníkov znížilo súčasné podanie jednej 400 mg dávky kapmatinibu so silným induktorom CYP3A rifampicínom (600 mg raz denne počas 9 dní) AUC_{inf} kapmatinibu o 67% a C_{max} o 56% v porovnaní s podaním kapmatinibu samotného. Zníženie expozície kapmatinibu môže znížiť protinádorovú aktivitu Tabrecty. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu Tabrecty so silnými induktormi CYP3A vrátane ale nie výlučne karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifampicínu a Ľubovníka bodkovaného *(Hypericum perforatum)*. Je potrebné zvážiť alternatívny liek bez potenciálu alebo s minimálnym potenciálom indukovať CYP3A.

Stredne silné induktory CYP3A
Simulácie s použitím fyziologicky založených farmakokinetických (PBPK) modelov predpovedali, že súčasné podanie 400 mg dávky kapmatinibu so stredne silným induktorom CYP3A efavirenzom (600 mg denne počas 20 dní) by spôsobilo 44% zníženie AUC_{0-12h} kapmatinibu a 34% zníženie C_{max} v rovnovážnom stave v porovnaní s podaním kapmatinibu samotného. Zníženie expozície kapmatinibu môže znížiť protinádorovú aktivitu Tabrecty. Pri súčasnom podávaní Tabrecty so stredne silnými induktormi CYP3A je potrebné postupovať opatrne.

Látky, ktoré zvyšujú pH žalúdka
Kapmatinib preukazuje rozpustnosť závislú od pH a *in vitro* sa slabo rozpúšťa, keď sa pH zvýši. U zdravých dobrovoľníkov znížilo súčasné podanie jednej 600 mg dávky kapmatinibu s inhibítorom protónovej pumpy rabeprazolom (20 mg raz denne počas 4 dní) AUC_{inf} kapmatinibu o 25% a C_{max} o 38% v porovnaní s podaním kapmatinibu samotného. Výskyt klinicky relevantných liekových interakcií medzi kapmatinibom a látkami redukujúcimi žalúdočnú kyselinu je nepravdepodobný, keďže súčasné podávanie rabeprazolu nemalo žiadny klinicky významný účinok na expozíciu kapmatinibu.

Účinok Tabrecty na iné lieky

Substráty CYP enzýmov
Mierne silná inhibícia CYP1A2 sa pozorovala, keď sa kapmatinib podával súčasne s citlivým substrátom CYP1A2 kofeínom. Súčasné podávanie kapmatinibu (400 mg dvakrát denne) s kofeínom zvýšilo AUC_{inf} kofeínu o 134%. Keď sa kapmatinib podáva súčasne so substrátmi CYP1A2 s nízkym terapeutickým indexom, ako napr. teofylínom a tizanidínom, môže byť potrebné zníženie dávky súčasne podávaného lieku.

Klinicky relevantné interakcie medzi kapmatinibom a substrátmi CYP3A sú nepravdepodobné, keďže súčasné podávanie kapmatinibu nemalo žiadny klinicky relevantný účinok na expozíciu midazolamu (substrát CYP3A).

Substráty P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP)
U pacientov s rakovinou zvýšilo súčasné podávanie digoxínu (substrátu P-gp) s opakovanými dávkami kapmatinibu (400 mg dvakrát denne) AUC_{inf} digoxínu o 47% a C_{max} o 74% v porovnaní s podávaním digoxínu samotného. U pacientov s rakovinou zvýšilo súčasné podávanie rosuvastatínu (substrátu BCRP) s opakovanými dávkami kapmatinibu (400 mg dvakrát denne) AUC_{inf} rosuvastatínu o 108% a C_{max} o 204% v porovnaní s podaním rosuvastatínu samotného. Súčasné podávanie Tabrecty so substrátom P-gp alebo BCRP môže zvýšiť incidenciu a závažnosť nežiaducich reakcií na tieto substráty. Pri súčasnom podávaní Tabrecty so substrátmi P-gp (digoxín, dabigatran-etexilát, kolchicín, sitagliptín, saxagliptín a posakonazol) alebo BCRP (metotrexát, rosuvastatín, pravastatín, mitoxantrón a sulfasalazín) je potrebné postupovať opatrne. Pri súčasnom podávaní kapmatinibu so substrátmi P-gp alebo BCRP s úzkym terapeutickým indexom môže byť potrebné zníženie dávky súčasne podávaného lieku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Sexuálne aktívne ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu (metódy, pri ktorých je menej ako 1% riziko otehotnenia) počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke.

Pacienti muži, ktorí majú partnerky, ktoré sú gravidné, môžu byť gravidné, alebo môžu otehotnieť musia počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke používať kondómy.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití kapmatinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe zistení zo štúdií na zvieratách a na základe mechanizmu účinku kapmatinibu sa predpokladá, že kapmatinib spôsobuje vrodené malformácie, keď je podávaný počas gravidity. Tabrecta sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu kapmatinibom.

Pred začatím liečby Tabrectou je u žien vo fertilnom veku potrebné vylúčiť graviditu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kapmatinib alebo jeho metabolity po podaní Tabrecty vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní kapmatinibu alebo jeho metabolitov do mlieka u zvierat. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Kvôli potenciálu závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí sa laktácia počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke musí ukončiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o ľudskej fertilite pri kapmatinibe. Štúdie fertility s kapmatinibom sa na zvieratách nerealizovali.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tabrecta nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú periférny edém (68,1%), nauzea (45,0%), únava (35,6%), zvýšený kreatinín v krvi (35,0%), vracanie (25,6%), dyspnoe (23,8%), znížená chuť do jedla (21,9%) a bolesť chrbta (21,3%). Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4 sú periférny edém (17,5%), zvýšená lipáza (9,4%), únava (8,8%), zvýšená ALT (8,1%), dyspnoe (6,9%) a zvýšená amyláza (5,6%).

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u 38 zo 160 pacientov (23,8%) užívajúcich Tabrectu. Závažné nežiaduce reakcie u >2% pacientov zahŕňali dyspnoe (6,3%), ILD/pneumonitídu (5,0%), celulitídu (3,1%) a periférny edém (3,1%).

Prerušenie užívania bolo hlásené u 84 zo 160 pacientov (52,5%). Nežiaduce reakcie vyžadujúce prerušenie liečby zahŕňali periférny edém (16,9%), zvýšený kreatinín v krvi (13,1%), zvýšenú lipázu (8,1%), nauzeu (8,1%), zvýšenú ALT (6,3%), zvýšenú amylázu (5,6%), únavu (5,6%), vracanie (5,6%), dyspnoe (4,4%), zvýšený bilirubín v krvi (3,1%) a zvýšenú AST (3,1%).

Zníženie dávky bolo hlásené u 53 zo 160 pacientov (33,1%). Nežiaduce reakcie vyžadujúce zníženie dávky zahŕňali periférny edém (18,8%), zvýšenú ALT (5,0%), zvýšený kreatinín v krvi (3,8%), únavu (3,1%) a nauzeu (2,5%).

Trvalé ukončenie liečby bolo hlásené u 22 zo 160 pacientov (13,8%). Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby Tabrectou boli ILD/pneumonitída (3,8%), periférny edém (2,5%), zvýšená AST (1,9%), únava (1,9%), zvýšená ALT (1,3%), zvýšený bilirubín v krvi (1,3%), dyspnoe (1,3%), zvýšená lipáza (1,3%), zvýšená amyláza (0,6%), zvýšený kreatinín v krvi (0,6%) a žihľavka (0,6%).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť Tabrecty sa vyhodnocovala u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC v pivotnej, globálnej, prospektívnej, multikohortovej, nerandomizovanej, otvorenej štúdii fázy II (GEOMETRY mono-1) naprieč všetkými kohortami (N=373), bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu alebo status dysregulácie MET (mutáciu a/alebo amplifikáciu). Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách nežiaducich udalostí so všetkými príčinami identifikovaných u 160 pacientov s mutáciou s vynechaním METex14 vystavených kapmatinibu v odporúčanej dávke, zatiaľ čo frekvencie zmien laboratórnych parametrov sú založené na zhoršení od východiskových hodnôt o najmenej 1 stupeň (klasifikácia podľa CTCAE verzia 4.03). Profily bezpečnosti pre všetkých

pacientov zo štúdie GEOMETRY mono-1 (N=373) a pre pacientov s mutáciou s vynechaním METex14 (N=160) sú porovnateľné. Medián trvania expozície kapmatinibu naprieč kohortami s MET mutáciami bol 34,9 týždňa (rozpätie: 0,4 až 269,6 týždňa). Spomedzi pacientov, ktorí dostávali kapmatinib bolo 55,0% vystavených expozícii minimálne počas 6 mesiacov a 36,3% minimálne počas jedného roka.

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií (Tabuľka 3) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, s najčastejšími reakciami ako prvými. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie u pacientov (N=160) s mutáciami s vynechaním METex14 v štúdii GEOMETRY mono-1

Nežiaduca reakcia	**Všetky stupne Kategória frekvencie**	**Všetky stupne %**	**Stupne 3/4 %**
Infekcie a nákazy			
Celulitída	Časté	5,6	2,5*
Poruchy metabolizmu a výživy			
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	21,9	1,3*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Dyspnoe	Veľmi časté	23,8	6,9*
Kašeľ	Veľmi časté	17,5	0,6*
ILD/pneumonitída[1]	Časté	7,5	4,4*
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Vracanie	Veľmi časté	25,6	0,6*
Nauzea	Veľmi časté	45,0	0,6*
Hnačka	Veľmi časté	16,9	-
Zápcha	Veľmi časté	13,1	1,3*
Poruchy imunitného systému			
Precitlivenosť[†]	Menej časté	0,3	0,3
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Pruritus	Veľmi časté	10,6	0,6*
Vyrážka[2]	Veľmi časté	10,0	-
Urtikária	Časté	2,5	0,6*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Periférny edém[3]	Veľmi časté	68,1	17,5*
Pyrexia[4]	Veľmi časté	11,9	1,3*
Únava[5]	Veľmi časté	35,6	8,8*
Bolesť chrbta	Veľmi časté	21,3	1,3*
Pokles telesnej hmotnosti	Veľmi časté	12,5	-
Nekardiologická bolesť hrudníka[6]	Časté	9,4	1,3*

Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Znížený albumín	Veľmi časté	78,3	1,9*
Zvýšený kreatinín	Veľmi časté	74,5	0,6*
Zvýšená alanínaminotransferáza	Veľmi časté	45,9	11,5
Zvýšená amyláza	Veľmi časté	37,2	7,1
Zvýšená lipáza	Veľmi časté	33,3	11,5
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Veľmi časté	33,8	5,7
Znížený fosfát	Veľmi časté	30,1	4,5
Znížený sodík	Veľmi časté	22,9	4,5
Zvýšený bilirubín	Časté	8,3	0,6*

1 ILD/pneumonitída zahŕňa preferované termíny (PT) ILD, pneumonitída a organizujúca sa pneumónia.
2 Vyrážka zahŕňa PT vyrážka, makulopapulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.
3 Periférny edém zahŕňa PT periférny edém a periférny opuch.
4 Pyrexia zahŕňa PT zvýšenej telesnej teploty a pyrexie.
5 Únava zahŕňa PT únava a asténia.
6 Nekardiologická bolesť hrudníka zahŕňa PT hrudný diskomfort, muskuloskeletálna bolesť hrudníka a nekardiologická bolesť hrudníka.
* U pacientov s mutáciami s vynechaním METex14 v štúdii GEOMETRY mono-1 neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie stupňa 4.
† Precitlivenosť sa pozorovala u pacientov so solídnymi nádormi liečených Tabrectou v monoterapii (N=580). Precitlivenosť sa pozorovala aj pri podávaní po uvedení lieku na trh a v rámci súcitných programov s Tabrectou.

Prípady akútneho poškodenia obličiek (n=1), renálneho zlyhania (n=4) a akútnej pankreatitídy (n=1) boli hlásené u MET-amplifikovaných pacientov v štúdii GEOMETRY mono-1.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

ILD/pneumonitída
ILD/pneumonitída akéhokoľvek stupňa bola hlásená u 12 zo 160 pacientov (7,5%). ILD/pneumonitída stupňa 3 bola hlásená u 7 pacientov (4,4%), s jedným fatálnym prípadom pneumonitídy súvisiacej s liečbou (0,6%) a jedným fatálnym prípadom organizujúcej sa pneumónie (0,6%). ILD/pneumonitída sa vyskytli u 6 zo 63 pacientov (9,5%) s predchádzajúcou rádioterapiou v anamnéze a u 6 z 97 pacientov (6,2%), ktorí v minulosti nepodstúpili rádioterapiu. Šesť pacientov (3,8%) ukončilo liečbu Tabrectou v dôsledku ILD/pneumonitídy. ILD/pneumonitída sa najčastejšie vyskytli počas približne prvých 3 mesiacov liečby. Medián času do nástupu ILD/pneumonitídy stupňa 3 alebo vyššieho bol 7,9 týždňa (rozpätie: 0,7 až 88,4 týždňa).

Hepatálne účinky
Zvýšené ALT/AST akéhokoľvek stupňa bolo hlásené u 24 zo 160 pacientov (15,0%). Zvýšené ALT/AST stupňa 3 alebo 4 bolo pozorované u 13 zo 160 pacientov (8,1%) liečených Tabrectou. Traja pacienti (1,9%) ukončili liečbu Tabrectou v dôsledku zvýšených ALT/AST. Zvýšené ALT/AST sa najčastejšie vyskytli počas približne prvých 3 mesiacov liečby. Medián času do nástupu zvýšených ALT/AST stupňa 3 alebo vyššieho bol 6,4 týždňa (rozpätie: 2,1 až 17,9 týždňa).

Zvýšené hladiny pankreatických enzýmov
Zvýšené hladiny amylázy/ lipázy akéhokoľvek stupňa boli hlásené u 27 zo 160 pacientov (16,9%). Zvýšené hladiny amylázy/lipázy stupňa 3 alebo 4 boli hlásené u 18 zo 160 pacientov (11,3%) liečených Tabrectou. Traja pacienti (1,9%) ukončili liečbu Tabrectou v dôsledku zvýšenej hladiny amylázy/lipázy. Medián času do nástupu zvýšených hladín amylázy/lipázy stupňa 3 alebo vyššieho bol 10,1 týždňa (rozpätie: 2,3 až 68,0 týždňa).

Periférny edém
Periférny edém akéhokoľvek stupňa bol hlásený u 109 zo 160 pacientov (68,1%). Táto nežiaduca reakcia zahŕňa PT periférny edém, ktorý bol najčastejší s 65,6% a periférny opuch, ktorý sa vyskytol u 4,4,% pacientov. Periférny edém stupňa 3 alebo 4 bol hlásený u 28 zo 160 pacientov (17,5%) liečených Tabrectou. Štyria pacienti (2,5%) ukončili liečbu Tabrectou v dôsledku periférneho edému.

Medián času do nástupu periférneho edému stupňa 3 alebo vyššieho bol 30,1 týždňa (rozpätie: 1,4 až 219,1 týždňa).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti
Zo 160 pacientov s mutáciami s vynechaním METex14 v štúdii GEOMETRY mono-1, ktorí dostávali 400 mg kapmatinibu dvakrát denne, bolo 85% vo veku 65 rokov alebo starších a 4,4% bolo vo veku 85 rokov alebo starších. Výskyt udalostí stupňa ≥3 s vekom stúpal. Závažné udalosti súvisiace s liečbou boli častejšie u pacientov vo veku ≥65 a <75 rokov (23,2%) a vo veku ≥85 rokov (28,6%) v porovnaní s pacientmi vo veku ≥75 a <85 rokov (8,5%) a pacientmi mladšími ako 65 rokov (8,3%), aj keď toto porovnanie je obmedzené malou veľkosťou vzorky pacientov vo veku ≥85 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s predávkovaním v klinických štúdiách s Tabrectou. V prípade podozrenia na predávkovanie je potrebné u pacientov dôsledne monitorovať prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a má sa začať so všeobecnou podpornou a symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX17.

Mechanizmus účinku

Kapmatinib je inhibítor tyrozínkinázy MET receptora. Kapmatinib inhibuje fosforyláciu MET (aj autofosforyláciu aj fosforyláciu spúšťanú ligandom rastového faktora hepatocytov [HGF]), MET-mediovanú fosforyláciu signálnych proteínov v kaskáde, ako aj proliferáciu a prežívanie rakovinových buniek závislých od MET.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca
Po podaní Tabrecty v odporúčanej dávke kapmatinib nepredlžoval QT interval v klinicky relevantnom rozsahu.

Vyhodnotenie stavu vynechania METex14
V štúdii GEOMETRY mono-1 sa mutácie MET s vynechaním exónu 14 stanovovali pomocou kvalitatívneho PCR testu v reálnom čase (RT-PCR) dizajnovaného na detekciu MET mRNA s vynechaným exónom 14 v ľudskom tkanive fixovanom formalínom a zaliatom v parafíne. Test je indikovaný ako pomôcka na výber pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), ktorých nádory majú MET mutáciu spôsobujúcu „in-frame“ deléciu celého exónu 14 (141 báz) v mRNA, na liečbu kapmatinibom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť kapmatinibu pri liečbe pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou génu s vynechaním exónu 14 MET (METex14) sa skúmala v prospektívnej,

multikohortovej, nerandomizovanej, otvorenej štúdii fázy II GEOMETRY mono-1. Pacienti (N=373) boli zaradení do kohort štúdie na základe predchádzajúcej liečby a statusu dysregulácie MET (mutácia a/alebo amplifikácia). Pacienti s mutáciou s vynechaním METex14 (N=160) boli zaradení do kohort s mutáciami MET bez ohľadu na amplifikáciu MET. Preukázaná účinnosť kapmatinibu je založená na kohortách 4 a 6, v ktorých bolo zaradených 100 pacientov s predchádzajúcou liečbou.

V kohortách s mutáciami MET sa vyžadovalo, aby vhodní pacienti s NSCLC boli bez génových aberácii receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) (pre delécie v exóne 19 a substitučné mutácie L858R v exóne 21) a mali negatívny status kinázy anaplastického lymfómu (ALK) a s mutáciou s vynechaním METex14 s minimálne jednou merateľnou léziou ako definujú kritéria pre hodnotenie odpovede pri solídnych nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)) verzia 1.1, spolu s výkonnostným stavom pacienta ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 až 1. Na zaradenie do štúdie neboli vhodní pacienti so symptomatickými metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS), ktorí neboli neurologicky stabilizovaní alebo vyžadovali zvyšujúce sa dávky steroidov počas ostatných 2 týždňov na manažovanie príznakov CNS, pacienti s klinicky významným nekontrolovaným kardiologickým ochorením alebo pacienti v minulosti liečení akýmkoľvek inhibítorom MET alebo HGF.

V kohortách s mutáciami MET bolo celkovo zaradených a Tabrectou liečených 100 dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou génu MET s vynechaním METex14, ktorí už mali predchádzajúcu liečbu. Pacienti boli v minulosti liečení 1 alebo 2 predchádzajúcimi líniami systémových terapií pre pokročilé ochorenie s výnimkou 3 pacientov (3,0%) ktorí dostali 3 predchádzajúce línie pred podaním kapmatinibu. Medián trvania expozície kapmatinibu bol 27,9 týždňov.

Pacienti pokračovali v liečbe až do potvrdenia progresie ochorenia, intolerancie liečby alebo do posúdenia skúšajúceho, že pacient už nezaznamenáva klinický prínos.

Demografické charakteristiky pacientov s predchádzajúcou liečbou boli 56% ženy, medián veku 70 rokov (rozpätie: 49 až 90 rokov), 29% vo veku 75 rokov a starší, 73% belosi, 24% Aziati, 1,0% černosi, 59% nikdy nefajčilo, 37% bolo bývalých fajčiarov, 78% malo adenokarcinóm, 26% malo ECOG PS 0, 73% malo ECOG PS 1 a 17% malo metastázy v CNS. Väčšina pacientov (62%) mala ochorenie štádia IV. Deväťdesiatjeden percent pacientov malo predchádzajúcu chemoterapiu, 86% malo predchádzajúcu chemoterapiu na báze platiny, 32% malo predchádzajúcu imunoterapiu a 16% malo 2 predchádzajúce systémové terapie.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie bola celková miera odpovede (ORR) stanovená zaslepenou nezávislou hodnotiacou komisiou (Blinded Independent Review Committee (BIRC)) podľa kritérií RECIST 1.1. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo trvanie odpovede (DOR) podľa BIRC.

Výsledky účinnosti zo štúdie GEOMETRY mono-1 u pacientov s NSCLC s mutáciou s vynechaním METex14 s predchádzajúcou liečbou sú zhrnuté v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti podľa BIRC u pacientov s NSCLC s mutáciou s vynechaním METex14, s predchádzajúcou liečbou, ktorí v štúdii GEOMETRY mono-1 dostávali Tabrectu (posledná návšteva posledného pacienta: 16. máj 2023)

Parametre účinnosti	Celá populácia s predchádzajú-cou liečbou (N=100)	Kohorta 4 (2/3L) N=69	Kohorta 6 (2L) N=31
Miera celkovej odpovede[a] (95% IS)[b]	44,4% (34,1; 54,3)	40,6% (28,9; 53,1)	51,6% (33,1; 69,8)
Úplná odpoveď (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Čiastočná odpoveď (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Trvanie odpovede[a]			
Počet responderov, n	44	28	16
Medián, mesiace (95% IS)[c]	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; 27,60)

Skratky:IS, interval spoľahlivosti.
ORR: CR+PR.
[a] Stanovené podľa RECIST v1.1.
[b] Clopperov a Pearsonov presný binomiálny 95% IS.
[c] Na základe Kaplan-Meierovho odhadu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tabrectou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu malígnych neoplaziem pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kapmatinib preukázal nárasty v systémovej expozícii (AUC_{inf} a C_{max}) úmerné dávke v rozsahu testovaných dávok (200 až 400 mg dvakrát denne). Dosiahnutie rovnovážneho stavu sa očakáva po približne 3 dňoch perorálneho podávania kapmatinibu 400 mg dvakrát denne, s geometrickou strednou hodnotou pomeru akumulácie 1,39 (koeficient variácie (CV): 42,9%). Interindividuálna variabilita C_{max} bola odhadnutá na 38% a AUC_{tau} na 40% v uvedenom poradí.

Absorpcia

U ľudí je absorpcia po perorálnom podaní kapmatinibu rýchla. V stave nalačno sa u pacientov s rakovinou dosiahli maximálne plazmatické hladiny kapmatinibu (C_{max}) po približne 1 až 2 hodinách (T_{max}) po perorálnej dávke 400 mg kapmatinibu v tabletách. Po jedle je T_{max} približne 4 až 6 hodín. Odhaduje sa, že absorpcia tabliet kapmatinibu po perorálnom podaní je vyššia ako 70%.

Účinok jedla
Jedlo nemení biologickú dostupnosť kapmatinibu v klinicky významnej miere. Tabrecta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Keď sa kapmatinib podával zdravým dobrovoľníkom s jedlom, jedno podanie 600 mg dávky spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku zvýšilo AUC_{inf} kapmatinibu o 46%, bez zmeny v C_{max}, v porovnaní s podaním kapmatinibu nalačno. Jedlo s nízkym obsahom tuku u zdravých dobrovoľníkov nemalo žiadny klinicky významný účinok na expozíciu kapmatinibu.

Keď sa kapmatinib podával v dávke 400 mg dvakrát denne pacientom s rakovinou, expozícia (AUC_{0-12h}) bola podobná po podaní kapmatinibu s jedlom a nalačno.

Distribúcia

Kapmatinib sa na 96% viaže na ľudské plazmatické proteíny, nezávisle od koncentrácie. Zdanlivý objem distribúcie v rovnovážnom stave (Vss/F) je u pacientov s rakovinou 164 litrov.

Pomer krv-plazma bol 1,5 (v rozsahu koncentrácie 10 až 1 000 ng/ml), ale pri vyšších koncentráciách klesal na 0,9 (koncentrácia 10 000 ng/ml), čo naznačuje saturáciu distribúcie v červených krvinkách.

Kapmatinib prechádza cez krvno-mozgovú bariéru (pozri časť 5.3).

Biotransformácia

In vitro a *in vivo* štúdie ukázali, že kapmatinib je metabolizovaný hlavne prostredníctvom metabolizmu riadeného cytochrómom P450 (CYP) 3A4 (40 až 50%) a aldehydoxidázou (40%). Biotransformácia kapmatinibu prebieha v podstate metabolickými reakciami fázy I vrátane C-hydroxylácie, tvorby laktámu, N-oxidácie, N-dealkylácie, tvorby karboxylovej kyseliny a ich kombináciami. Reakcie fázy II zahŕňajú glukuronidáciu okysličených metabolitov. Najviac prítomná rádioaktívna zložka v plazme je nezmenený kapmatinib (42,9% rádioaktivity AUC_{0-12h}). Hlavný cirkulujúci metabolit, M16 (CMN288), je farmakologicky neaktívny a podieľa sa na 21,5% rádioaktivity AUC_{0-12h} v plazme.

Eliminácia

Efektívny polčas eliminácie (vypočítaný na základe geometrického priemeru pomeru akumulácie) kapmatinibu je 6,54 hodiny. Geometrický priemer zdanlivého perorálneho klírensu kapmatinibu v rovnovážnom stave (CLss/F) bol 19,8 litra/hodinu.

Kapmatinib je eliminovaný hlavne prostredníctvom metabolizmu a následným vylúčením stolicou. Po perorálnom podaní jednej kapsuly [14C]-kapmatinibu zdravým dobrovoľníkom sa 78% celkovej rádioaktivity identifikovalo v stolici a 22% v moči. Vylučovanie nezmeneného kapmatinibu v moči je zanedbateľné.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti
Nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi pacientmi vo veku 65 a 75 rokov alebo staršími a mladšími pacientmi.

Vplyv veku, pohlavia, rasy a telesnej hmotnosti
Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že neexistuje žiadny klinicky relevantný vplyv veku, pohlavia, rasy alebo telesnej hmotnosti na systémovú expozíciu kapmatinibu.

Porucha funkcie obličiek
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy, ktorá zahŕňala 207 pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu [CLcr] ≥90 ml/min), 200 pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CLcr 60 až 89 ml/min) a 94 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr 30 až 59 ml/min), ľahká až stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemala klinicky významný vplyv na expozíciu kapmatinibu. Tabrecta sa neskúmala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr 15 až 29 ml/min) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Štúdia sa realizovala u osôb bez rakoviny s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene podľa klasifikácie Child-Pugh s použitím jednej 200 mg dávky kapmatinibu. Geometrický priemer systémovej expozície (AUC_{inf}) kapmatinibu bol u subjektov s ľahkou poruchou funkcie pečene (N=6) znížený o približne 23%, u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (N=8) znížený o približne 9% a u subjektov s ťažkou poruchou funkcie pečene (N=6) zvýšený o približne 24%

v porovnaní so subjektmi s normálnou funkciou pečene (N=9). Ľahká, stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie pečene nemala žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu kapmatinibu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vzťahy expozícia-odpoveď pri kapmatinibe a časový priebeh farmakodynamickej odpovede sú neznáme.

In vitro hodnotenie potenciálu liekových interakcií

Interakcie medzi enzýmami a Tabrectou
In vitro štúdie ukázali, že kapmatinib je inhibítor CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Kapmatinib preukázal aj slabú indukciu CYP2B6 a CYP2C9 na kultivovaných ľudských hepatocytoch. Simulácie na PBPK modeloch predpovedali, že je nepravdepodobné, že by kapmatinib podaný v dávke 400 mg dvakrát denne spôsobil klinicky relevantnú interakciu prostredníctvom CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19.

Interakcie medzi transportérmi a Tabrectou
Na základe *in vitro* dát je kapmatinib P-gp substrátom, ale nie substrátom pre BCRP alebo proteín spojený s mnohonásobnou liekovou rezistenciou (MRP2, multidrug resistance-associated protein). Kapmatinib nie je substrátom transportérov zapojených do aktívneho hepatálneho vychytávania v primárnych ľudských hepatocytoch.

Na základe *in vitro* dát preukázal kapmatinib a jeho hlavný metabolit CMN288 reverzibilnú inhibíciu renálnych transportérov MATE1 a MATE2K. Kapmatinib môže pri klinicky relevantných koncentráciách inhibovať MATE1 a MATE2K.

Na základe *in vitro* dát preukázal kapmatinib reverzibilnú inhibíciu transportérov hepatálneho vychytávania OATP1B1, OATP1B3 a OCT1. Avšak na základe koncentrácie dosiahnutej pri terapeutickej dávke sa neočakáva, že by kapmatinib spôsoboval klinicky relevantnú inhibíciu OATP1B1, OATP1B3 a OCT1 transportérov vychytávania. Kapmatinib nie je inhibítorom renálnych transportérov OAT1 alebo OAT3. Kapmatinib nie je *in vitro* inhibítorom MRP2.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

U potkanov sa pri dávkach ≥2,9-násobku ľudskej klinickej expozície na základe AUC pri dávke 400 mg dvakrát denne pozorovali prejavy svedčiace pre toxicitu CNS (ako tras a/alebo kŕče) a histopatologické nálezy vakuolácie bielej hmoty v oblastiach talamu/kaudátu/putamenu v strednom mozgu. V štúdiách s makakmi dlhochvostými sa nepozorovali žiadne prejavy toxicity CNS alebo abnormality mozgu. Relevantnosť nálezov CNS u potkanov pre ľudí nie je známa.

Kapmatinib prechádzal cez krvno-mozgovú bariéru u potkanov s pomerom expozície (AUC_{inf}) mozog-krv približne 9%.

U samcov makakov liečených 13 týždňov dávkami na úrovni ≥4,7-násobku ľudskej klinickej expozície na základe AUC pri dávke 400 mg dvakrát denne sa v pečeni pozorovala reverzibilná, minimálna až mierna subkapsulárna neutrofilová infiltrácia spojená s nekrózou jednotlivých buniek.

Genotoxicita

Na základe štandardnej batérie i*n vitro* a *in vivo* testov nie je kapmatinib genotoxický.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov pôsobil kapmatinib teratogénne a fetotoxicky pri dávkach, ktoré nevyvolali toxicitu u matky. U potkanov sa pri expozícii matky na úrovni ≥0,89-násobku očakávanej klinickej expozície (na základe AUC) pozorovala znížená hmotnosť plodu a zvýšený výskyt vrhov a plodov s malformáciami končatín. U králikov sa pri expozícii matky na úrovni ≥0,025-násobku očakávanej klinickej expozície pozorovali malformácie končatín, pľúc a jazyka.

Fotosenzitivita

In vitro a *in vivo* testy fotosenzitizácie s kapmatinibom naznačili, že kapmatinib má potenciál fotosenzitizácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
manitol
krospovidón
povidón
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý
laurylsíran sodný

Filmotvorná vrstva

Tabrecta 150 mg filmom obalené tablety
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
oxid železitý, žltý (E172)
oxid železitý, červený (E172)
oxid železitý, čierny (E172)

Tabrecta 200 mg filmom obalené tablety
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
oxid železitý, žltý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC (polyvinylchlorid/polyetylén/polyvinylidénchlorid) blistre s hliníkovou krycou fóliou.

Balenia obsahujúce 60 alebo 120 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1650/001-004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

20. jún 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Tabrecta 150 mg filmom obalené tablety
kapmatinib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát kapmatiníbium-dichloridu v množstve zodpovedajúcom 150 mg kapmatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1650/001	60 tabliet
EU/1/22/1650/002	120 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tabrecta 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Tabrecta 150 mg tablety
kapmatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Tabrecta 200 mg filmom obalené tablety
kapmatinib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát kapmatiníbium-dichloridu v množstve zodpovedajúcom 200 mg kapmatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1650/003	60 tabliet
EU/1/22/1650/004	120 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tabrecta 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Tabrecta 200 mg tablety
kapmatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tabrecta 150 mg filmom obalené tablety
Tabrecta 200 mg filmom obalené tablety
kapmatinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tabrecta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tabrectu
3. Ako užívať Tabrectu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tabrectu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tabrecta a na čo sa používa

Čo je Tabrecta
Tabrecta obsahuje liečivo kapmatinib, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteínkinázy.

Na čo sa Tabrecta používa
Tabrecta je liek používaný na liečbu dospelých s typom rakoviny pľúc nazývaným nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC). Používa sa vtedy, keď je rakovina pľúc pokročilá, alebo sa rozšírila aj na iné časti tela (metastatická) a keď je spôsobená zmenou (mutáciou) v géne, ktorý vytvára enzým nazývaný MET.

Urobia vám vyšetrenie nádoru alebo krvi, aby sa zistili mutácie tohto génu. Ak bude výsledok vyšetrenia pozitívny, je pravdepodobné, že u vás bude liečba Tabrectou účinná pri liečbe rakoviny.

Ako Tabrecta účinkuje
Tabrecta pomáha spomaliť alebo zastaviť rast a šírenie rakoviny pľúc, ak je spôsobená mutáciou génu, ktorý vytvára MET.

Ak máte akékoľvek otázky ako Tabrecta účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tabrectu

Neužívajte Tabrectu
- ak ste alergický na kapmatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Tabrectu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:
- Ak máte alebo ste mali okrem rakoviny pľúc aj iné problémy s pľúcami alebo dýchaním.
- Ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou.
- Ak máte alebo ste mali problémy s podžalúdkovou žľazou (pankreasom).

Počas užívania Tabrecty obmedzte priame vystavenie sa slnečným lúčom alebo umelému ultrafialovému (UV) žiareniu. Počas užívania Tabrecty a minimálne počas 7 dní po ukončení jej užívania používajte krém s ochranným faktorom, noste slnečné okuliare a oblečenie, ktoré vám chráni pokožku a vyhýbajte sa opaľovaniu.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak máte počas liečby Tabrectou alergickú reakciu:
- Príznaky alergickej reakcie môžu zahŕňať vyrážku, žihľavku, horúčku, ťažkosti s dýchaním alebo nízky krvný tlak.

Sledovanie počas liečby liekom Tabrecta
Pred začatím liečby Tabrectou vám lekár urobí krvné testy, aby skontroloval funkciu pečene a pankreasu. Počas liečby Tabrectou vám bude lekár robiť pravidelné kontroly funkcie pečene a pankreasu.

Deti a dospievajúci
Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupine sa ešte neskúmal.

Iné lieky a Tabrecta
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je obzvlášť dôležité, aby ste spomenuli ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
- Lieky používané na liečbu záchvatov, ako je karbamazepín, fenobarbital, fenytoín.
- Ľubovník bodkovaný (známy aj ako *Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na liečbu depresie a iných ochorení.
- Lieky používané na liečbu tuberkulózy, ako je rifampicín.
- Antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií, ako je telitromycín, klaritromycín.
- Lieky používané na liečbu hubových infekcií, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol.
- Lieky používané na liečbu HIV/AIDS, ako je ritonavir (buď samostatne alebo v kombinácii s lopinavirom), sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz.
- Lieky používané na liečbu hepatitídy, ako je telaprevir.
- Lieky používané na liečbu depresie, ako je nefazodón.
- Lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov so srdcom, ako je verapamil.
- Lieky používané na liečbu problémov s dýchaním, ako je teofylín.
- Lieky používané na liečbu svalových kŕčov, ako je tizanidín.
- Lieky používané na liečbu problémov so srdcom, ako je digoxín.
- Lieky používané na liečbu krvných zrazenín, ako je dabigatran etexilát.
- Lieky používané na liečbu dny, ako je kolchicín.
- Lieky používané na liečbu diabetu, ako sú sitagliptín, saxagliptín.
- Lieky používané na liečbu vysokého cholesterolu, ako sú rosuvastatín, pravastatín.

- Lieky používané na liečbu niektorých typov rakoviny alebo autoimunitných ochorení, ako sú metotrexát, mitoxantrón.
- Sulfasalazín, liek používaný na liečbu zápalu čreva a reumatických kĺbov.

Ak si nie ste istý, či užívate niektorý z liekov uvedených vyššie, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Povedzte svojmu lekárovi aj to, ak vám predpíšu nový liek, keď už užívate Tabrectu.

Tehotenstvo a dojčenie
Tabrecta môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Ak ste žena v plodnom veku, lekár vám pred začatím liečby Tabrectou urobí tehotenský test, aby sa uistil, že nie ste tehotná. Počas užívania Tabrecty a najmenej 7 dní po ukončení liečby musíte používať účinnú antikoncepciu, aby ste sa vyhli otehotneniu. Poraďte sa so svojím lekárom o možnostiach účinnej antikoncepcie.

Ak počas užívania Tabrecty otehotniete, alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár s vami preberie možné riziká užívania Tabrecty počas tehotenstva.

Ak ste muž a máte partnerku, ktorá je tehotná, alebo by mohla otehotnieť, musíte počas užívania Tabrecty a najmenej 7 dní po ukončení liečby používať kondóm.

Nie je známe, či sa Tabrecta vylučuje do materského mlieka. Počas užívania Tabrecty a najmenej 7 dní po ukončení liečby nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Nepredpokladá sa, že by Tabrecta ovplyvňovala vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Tabrecta obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Tabrectu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprekračujte odporúčanú dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.

Koľko Tabrecty užívať
Odporúčaná dávka je 400 mg (dve 200 mg tablety) užívaná ústami (perorálne) dvakrát denne s jedlom alebo bez jedla. Užívanie Tabrecty dvakrát denne približne v rovnakom čase každý deň vám pomôže zapamätať si, kedy máte liek užiť. Pacientom s ťažkosťami s prehĺtaním tabliet sa odporúča užívať Tabrectu s jedlom.

Váš lekár vám povie, koľko tabliet Tabrecty máte presne užívať. Ak budete mať určité vedľajšie účinky, váš lekár môže v priebehu liečby Tabrectou dávkovanie zmeniť. Nemeňte dávku bez konzultácie so svojím lekárom.

Tablety Tabrecta prehltnite celé. Tablety nelámte, nežujte, ani nedrvte.

Ak po užití Tabrecty vraciate, neužívajte žiadne ďalšie tablety Tabrecta, až pokiaľ nebude čas na nasledujúcu dávku.

Ako dlho užívať Tabrectu
Pokračujte v užívaní Tabrecty tak dlho, ako vám povie váš lekár.

Toto je dlhodobá liečba, ktorá môže trvať mesiace alebo roky. Váš lekár bude pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby si overil, že liečba má požadovaný účinok.

Ak máte otázky o tom, ako dlho užívať Tabrectu, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak užijete viac Tabrecty, ako máte
Ak ste užili príliš veľa tabliet Tabrecty, alebo ak niekto iný omylom užije váš liek, ihneď sa obráťte na lekára alebo choďte do nemocnice. Ukážte balenie lieku Tabrecta. Môže byť potrebné lekárske ošetrenie.

Ak zabudnete užiť Tabrectu
Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Počkajte, kým bude čas na vašu nasledujúcu dávku.

Ak prestanete užívať Tabrectu
Ak budete mať určité vedľajšie účinky, váš lekár môže dočasne prerušiť alebo trvalo ukončiť liečbu Tabrectou. Neprestaňte tento liek užívať bez toho, aby ste to konzultovali so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné
Ak sa u vás objaví akýkoľvek zo závažných vedľajších účinkov uvedených nižšie, **ihneď informujte svojho lekára.** Môže vám odporučiť, aby ste liek prestali užívať, alebo vám môže upraviť dávku.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
- Abnormálne (nezvyčajné) výsledky krvných testov, ako je vysoká hladina alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST), čo môže byť prejavom problémov s pečeňou
- Abnormálne (nezvyčajné) výsledky krvných testov, ako je vysoká hladina amylázy a/alebo lipázy, čo môže byť prejavom problémov s pankreasom

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb
- Abnormálne (nezvyčajné) výsledky krvných testov, ako je vysoká hladina bilirubínu, čo môže byť prejavom problémov s pečeňou
- Kašeľ, horúčka, ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť alebo sipot, čo môžu byť prejavy zápalu pľúc (pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc)
- Menej časté močenie alebo vylučovanie menšieho objemu moču ako obyčajne, čo môžu byť prejavy problémov s obličkami (zlyhanie obličiek, akútne poškodenie obličiek)

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb
- Silná bolesť v hornej časti žalúdka, čo môže byť prejav zápalu pankreasu (akútna pankreatitída)
- Alergická reakcia (precitlivenosť), čo môže zahŕňať vyrážku, žihľavku, horúčku, ťažkosti s dýchaním alebo nízky krvný tlak

Iné možné vedľajšie účinky
Iné vedľajšie účinky sú uvedené v zozname nižšie. Ak sa tieto vedľajšie účinky stanú závažnými, informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
- Opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)
- Nevoľnosť a/alebo vracanie
- Únava a/alebo slabosť (vyčerpanosť, asténia)
- Dýchavičnosť (dyspnoe)
- Strata chuti do jedla
- Bolesť chrbta
- Kašeľ
- Zmeny v pohybe čriev (hnačka alebo zápcha)
- Pokles telesnej hmotnosti
- Horúčka (pyrexia)
- Svrbenie bez vyrážok (pruritus)
- Kožná vyrážka

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb
- Bolesť na hrudníku
- Bolesť, citlivosť, začervenanie, pocit tepla alebo opuch kože, ktoré môžu byť prejavom bakteriálnej infekcie kože (celulitída)
- Svrbenie s vyrážkami (žihľavka)

Abnornálne (nezvyčajné) výsledky krvných testov
Počas liečby Tabrectou môžu byť výsledky krvných testov abnormálne, čo môže byť prejavom problémov s obličkami, pečeňou alebo elektrolytmi. Týka sa to nasledujúcich:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
- Nízka hladina albumínu v krvi
- Vysoká hladina kreatinínu v krvi (látka, ktorá sa vylučuje v obličkách)
- Nízka hladina fosfátov v krvi
- Nízka hladina sodíka v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tabrectu

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fólii blistra po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenia obalu alebo ak sú prítomné akékoľvek známky nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tabrecta obsahuje

- Liečivo je kapmatinib.
  - Každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje monohydrát kapmatiníbium-dichloridu v množstve zodpovedajúcom 150 mg kapmatinibu.
  - Každá 200 mg filmom obalená tableta obsahuje monohydrát kapmatiníbium-dichloridu v množstve zodpovedajúcom 200 mg kapmatinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza; manitol; krospovidón; povidón; stearát horečnatý; koloidný oxid kremičitý bezvodý; laurylsíran sodný (pozri „Tabrecta obsahuje sodík“ v časti 2).
    - Filmotvorná vrstva (150 mg): hypromelóza; oxid titaničitý (E171); makrogol; mastenec; oxid železitý, žltý (E172); oxid železitý, červený (E172); oxid železitý, čierny (E172).
    - Filmotvorná vrstva (200 mg): hypromelóza; oxid titaničitý (E171); makrogol; mastenec; oxid železitý, žltý (E172).

Ako vyzerá Tabrecta a obsah balenia

Tabrecta 150 mg filmom obalené tablety (tablety) sú svetlooranžovohnedé oválne tablety. Na jednej strane majú označenie “DU” a na druhej “NVR”. Približná veľkosť: 18,3 mm (dĺžka) x 7,3 mm (šírka).

Tabrecta 200 mg filmom obalené tablety (tablety) sú žlté oválne tablety. Na jednej strane majú označenie “LO” a na druhej “NVR”. Približná veľkosť: 20,3 mm (dĺžka) x 8,1 mm (šírka).

Tabrecta filmom obalené tablety sa dodávajú v blistroch a k dispozícii sú balenia obsahujúce 60 alebo 120 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

Výrobca
Lek Pharmaceuticals d.d.
Trimlini 2D
9220 Lendava
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu