

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tabrecta 150 mg filmom obložene tablete

Tabrecta 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tabrecta 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži kapmatinibdiklorid hidrat u količini koja odgovara 150 mg kapmatiniba.

Tabrecta 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži kapmatinibdiklorid hidrat u količini koja odgovara 200 mg kapmatiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Tabrecta 150 mg filmom obložene tablete

Blijedo narančastosmeđa, ovaloidna, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, bez ureza, s utisnutom oznakom „DU“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 18,3 mm (duljina) x 7,3 mm (širina).

Tabrecta 200 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovaloidna, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, bez ureza, s utisnutom oznakom „LO“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 20,3 mm (duljina) x 8,1 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tabrecta je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s promjenama koje dovode do preskakanja egzona 14 u genu za faktor mezenhimalno-epitelne tranzicije (engl. *mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14*, METex14) kojima je potrebna sistemska terapija nakon prethodnog liječenja imunoterapijom i/ili kemoterapijom utemeljenoj na platini.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Tabrecta mora započeti liječnik koji ima iskustva s primjenom terapija za liječenje raka.

Bolesnike za liječenje lijekom Tabrecta potrebno je odabrati na temelju prisutnosti genetskih promjena koje dovode do mutacije preskakanja METex14 u uzorcima tumora ili plazme, koristeći validirani test. Ako se ne otkrije genetska promjena u uzorku plazme, potrebno je napraviti test na tumorskom tkivu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tabrecta je 400 mg peroralno dvaput na dan, s hranom ili bez nje.

Liječenje je potrebno nastaviti na temelju sigurnosti i podnošljivosti u pojedinog bolesnika dokle god bolesnik ima kliničke koristi od terapije.

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Tabrecta ili povrati nakon uzimanja doze, ne smije je nadoknaditi uzimanjem dodatne doze već uzeti sljedeću dozu prema rasporedu.

Prilagodbe doze

Preporučeni raspored smanjivanja doze radi zbrinjavanja nuspojava na temelju sigurnosti i podnošljivosti u pojedinog bolesnika naveden je u Tablici 1.

Tablica 1 Raspored smanjivanja doze lijeka Tabrecta

| Razina doze | Doza i raspored | Broj i jačina tableta |
|----------------------|----------------------|---|
| Početna doza | 400 mg dvaput na dan | Dvije tablete od 200 mg / dvaput na dan |
| Prvo smanjenje doze | 300 mg dvaput na dan | Dvije tablete od 150 mg / dvaput na dan |
| Drugo smanjenje doze | 200 mg dvaput na dan | Jedna tableta od 200 mg / dvaput na dan |

Doze lijeka Tabrecta ispod 200 mg dvaput na dan nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Preporuke za prilagodbe doze lijeka Tabrecta zbog nuspojava navedene su u Tablici 2.

Tablica 2 Prilagodbe doze lijeka Tabrecta radi zbrinjavanja nuspojava

| Nuspojava | Težina | Prilagodba doze |
|--|---|--|
| Intersticijska plućna bolest (IPB)/pneumonitis | Bilo koji stupanj povezan s liječenjem | Trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta. |
| Izolirani porast vrijednosti ALT-a i/ili AST-a u odnosu na početne vrijednosti, bez istodobnog porasta vrijednosti ukupnog bilirubina | 3. stupanj (> 5,0 do ≤ 20,0 x GGN) | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta sve dok se ALT/AST ne vrati na početnu vrijednost. Ako se početna vrijednost postigne unutar 7 dana, nastaviti s lijekom Tabrecta u istoj dozi, u suprotnom nastaviti s lijekom Tabrecta u smanjenoj dozi prema Tablici 1. |
| | 4. stupanj (> 20,0 x GGN) | Trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta. |
| Kombinirani porast vrijednosti ALT-a i/ili AST-a s istodobnim porastom vrijednosti ukupnog bilirubina, u odsutnosti kolestaze ili hemolize | Ako u bolesnika dođe do porasta vrijednosti ALT-a i/ili AST-a > 3 x GGN uz porast vrijednosti ukupnog bilirubina > 2 x GGN, bez obzira na početni stupanj | Trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta. |
| Izolirani porast vrijednosti ukupnog bilirubina u odnosu na početnu, bez istodobnog porasta vrijednosti ALT-a i/ili AST-a | 2. stupanj (> 1,5 do ≤ 3,0 x GGN) | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta sve dok se bilirubin ne vrati na početnu vrijednost. Ako se početna vrijednost postigne unutar 7 dana, nastaviti s lijekom Tabrecta u istoj dozi, u suprotnom nastaviti s lijekom Tabrecta u smanjenoj dozi prema Tablici 1. |
| | 3. stupanj (> 3,0 do ≤ 10,0 x GGN) | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta sve dok se bilirubin ne vrati na početnu vrijednost. Ako se početna vrijednost postigne unutar 7 dana, nastaviti s lijekom Tabrecta u smanjenoj dozi prema Tablici 1, u suprotnom trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta. |
| | 4. stupanj (> 10,0 x GGN) | Trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta. |

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Povišena vrijednost kreatinina u serumu | 2. stupanj (> 1,5 do ≤ 3,0 x GGN) | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta sve dok se kreatinin u serumu ne vrati na početnu vrijednost. Ako se postigne početna vrijednost, nastaviti s lijekom Tabrecta u istoj dozi. |
| | 3. stupanj (> 3,0 do ≤ 6,0 x GGN) | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta sve dok se kreatinin u serumu ne vrati na početnu vrijednost. Ako se postigne početna vrijednost, nastaviti s lijekom Tabrecta u smanjenoj dozi prema Tablici 1. |
| | 4. stupanj (> 6,0 x GGN) | Trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta. |
| Povraćanje | 2. stupanj | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta do povratka na ≤ 1. stupanj. Ako se postigne ≤ 1. stupanj, nastaviti s lijekom Tabrecta u istoj dozi. |
| | 3. stupanj | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta do povratka na ≤ 2. stupanj. Ako se postigne ≤ 2. stupanj, nastaviti s lijekom Tabrecta u smanjenoj dozi prema Tablici 1. |
| | 4. stupanj | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta do povratka na ≤ 2. stupanj. Ako se postigne ≤ 2. stupanj, nastaviti s lijekom Tabrecta u smanjenoj dozi prema Tablici 1. |
| Ostale nuspojave | 2. stupanj | Zadržati razinu doze. Ako se ne podnosi, razmotriti privremeno odgađanje primjene lijeka Tabrecta do povlačenja, a zatim nastaviti s lijekom Tabrecta u smanjenoj dozi prema Tablici 1. |
| | 3. stupanj | Privremeno odgoditi primjenu lijeka Tabrecta do povlačenja, a zatim nastaviti s lijekom Tabrecta u smanjenoj dozi prema Tablici 1. |
| | 4. stupanj | Trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta. |
| <p>Kratice: ALT, alanin aminotransferaza; AST, aspartat aminotransferaza; GGN, gornja granica normale.</p> <p>Određivanje stupnja prema CTCAE-u, verzija 4.03 (CTCAE = engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> - Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje).</p> <p>Početna vrijednost = vrijednost na početku liječenja.</p> | | |

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega budući da Tabrecta nije bila ispitivana u tih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tabrecta u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tabrecta se uzima kroz usta dvaput na dan, s hranom ili bez nje. Bolesnicima koji imaju poteškoća s gutanjem preporučuje se uzimanje lijeka Tabrecta s hranom. Tablete se moraju progutati cijele kako bi se osigurala primjena cijele doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena statusa promjena preskakanja METex14

Kad se prisutnost promjena koje dovode do preskakanja METex14 određuje na uzorcima tkiva ili plazme, važno je odabrati dobro validiran i robusan test radi izbjegavanja lažno negativnih ili lažno pozitivnih rezultata. Za karakteristike testova koji su se koristili u kliničkim ispitivanjima, vidjeti dio 5.1.

Intersticijska plućna bolest (IPB)/pneumonitis

U bolesnika liječenih lijekom Tabrecta javio se IPB/pneumonitis koji može dovesti do smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.8). Potrebno je odmah obaviti pretrage u svakog bolesnika s novim ili pogoršanim plućnim simptomima koju ukazuju na IPB/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj, vrućica). Potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Tabrecta u bolesnika kod kojih se sumnja na IPB/pneumonitis te trajno prekinuti ako se ne utvrde nikakvi drugi mogući uzroci IPB-a/pneumonitisa (vidjeti dio 4.2).

Učinci na jetru

U bolesnika liječenih lijekom Tabrecta javile su se povišene vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.8). Potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre (uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin) prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a zatim jednom mjesečno ili prema kliničkim indikacijama, s učestalijim pretragama u bolesnika kod kojih dođe do porasta vrijednosti transaminaza ili bilirubina. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je privremeno odgoditi, smanjiti dozu ili trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta (vidjeti dio 4.2).

Povišene vrijednosti enzima gušterače

U bolesnika liječenih lijekom Tabrecta javile su se povišene vrijednosti amilaze i lipaze (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti vrijednosti amilaze i lipaze na početku te redovito tijekom liječenja lijekom Tabrecta. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je privremeno odgoditi, smanjiti dozu ili trajno prekinuti primjenu lijeka Tabrecta (vidjeti dio 4.2).

Embriofetalna toksičnost

Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama i njezina mehanizma djelovanja, Tabrecta može štetno djelovati na fetus kada se primjenjuje u trudnica zbog fetotoksičnosti i teratogenosti (vidjeti dio 4.6). Trudnice i žene reproduktivne dobi potrebno je upoznati s mogućim rizikom za fetus ako se Tabrecta koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima lijek Tabrecta. Spolno aktivne žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon posljednje doze. Status trudnoće u žena reproduktivne dobi mora se provjeriti prije početka liječenja lijekom Tabrecta.

Muški bolesnici sa spolnim partnericama koje su trudne, mogle bi biti trudne ili bi mogle zatrudnjeti, moraju koristiti prezervativ za vrijeme liječenja lijekom Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon posljednje doze.

Rizik od fotoosjetljivosti

Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama, postoji mogući rizik od reakcija fotoosjetljivosti kod primjene lijeka Tabrecta (vidjeti dio 5.3). U ispitivanju GEOMETRY mono-1 bilo je preporučeno da bolesnici ograniče izlaganje izravnom ultraljubičastom zračenju za vrijeme liječenja lijekom Tabrecta te da uvedu sljedeće zaštitne mjere: korištenje kreme za zaštitu od sunca na izloženim dijelovima tijela, nošenje zaštitne odjeće i sunčanih naočala. Te je mjere potrebno nastaviti provoditi najmanje 7 dana nakon posljednje doze.

Interakcije s drugim lijekovima

Postoji mogućnost interakcije s lijekom Tabrecta kao lijekom na kojeg utječe interakcija ili koji je sam induktor ili inhibitor (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kapmatinib se metabolizira putem enzima CYP3A4 i aldehid oksidaze. Rizik od interakcije putem aldehid oksidaze nije se ocjenjivao zato što nema potvrđenih klinički značajnih inhibitora.

Učinak drugih lijekova na lijek Tabrecta

Snažni inhibitori CYP3A

U zdravih ispitanika, istodobna primjena jednokratne doze kapmatiniba od 200 mg s itrakonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A (200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana), povećala je vrijednost AUC_{inf} kapmatiniba za 42 % bez promjene u vrijednosti C_{max} kapmatiniba u usporedbi s primjenom kapmatiniba samog. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava tijekom istodobne primjene lijeka Tabrecta i snažnih inhibitora CYP3A, uključujući, između ostalih, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, verapamil i vorikonazol.

Snažni induktori CYP3A

U zdravih ispitanika, istodobna primjena jednokratne doze kapmatiniba od 400 mg s rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A (600 mg jedanput na dan tijekom 9 dana), smanjila je vrijednost AUC_{inf} kapmatiniba za 67 % i smanjila vrijednost C_{max} za 56 % u usporedbi s primjenom kapmatiniba samog. Smanjenja izloženosti kapmatinibu mogla bi smanjiti protutumorsku aktivnost lijeka Tabrecta. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Tabrecta sa snažnim induktorima CYP3A, uključujući, između ostalih, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Potrebno je razmotriti zamjenu drugim lijekovima koji nemaju nikakav ili imaju minimalan potencijal induciranja CYP3A.

Umjereni induktori CYP3A

Simulacije korištenjem fiziološki utemeljenih farmakokinetičkih (PBPK) modela predvidjele su da bi istodobna primjena doze kapmatiniba od 400 mg s efavirenzom, umjerenim induktorom CYP3A (600 mg na dan tijekom 20 dana), dovela do smanjenja vrijednosti AUC_{0-12h} kapmatiniba za 44 % i smanjenja vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže za 34 % u usporedbi s primjenom kapmatiniba samog. Smanjenja izloženosti kapmatinibu mogla bi smanjiti protutumorsku aktivnost lijeka Tabrecta. Potrebno je oprez kod istodobne primjene lijeka Tabrecta s umjerenim induktorima CYP3A.

Lijekovi koji povećavaju želučanu pH vrijednost

Kapmatinib pokazuje topljivost ovisnu o pH vrijednosti i postaje slabo topljiv kada se pH vrijednost povećava *in vitro*. U zdravih ispitanika, istodobna primjena jednokratne doze kapmatiniba od 600 mg s rabeprazolom, inhibitorom protonске pumpe (20 mg jednom na dan tijekom 4 dana), smanjila je vrijednost AUC_{inf} kapmatiniba za 25 % i smanjila vrijednost C_{max} za 38 % u usporedbi s primjenom kapmatiniba samog. Klinički značajne interakcije između kapmatiniba i lijekova za smanjenje želučane kiselosti nisu izgledne zato što istodobna primjena rabeprazola nije imala klinički značajan učinak na izloženost kapmatinibu.

Učinak lijeka Tabrecta na druge lijekove

Supstrati enzima CYP

Umjerena inhibicija CYP1A2 opažena je kad se kapmatinib istodobno primjenjivao s kofeinom, osjetljivim supstratom CYP1A2. Istodobna primjena kapmatiniba (400 mg dvaput na dan) s kofeinom povećala je vrijednost AUC_{inf} kofeina za 134 %. Ako se kapmatinib istodobno primjenjuje sa supstratima CYP1A2 s uskim terapijskim indeksom, kao što su teofilin i tizanidin, moglo bi biti potrebno smanjenje doze istodobno primijenjenog lijeka.

Nije izgledna pojava klinički značajnih interakcija između kapmatiniba i supstrata CYP3A zato što istodobna primjena kapmatiniba nije imala klinički značajan učinak na izloženost midazolamu (supstratu CYP3A).

Supstrati P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

U oboljelih od raka, istodobna primjena digoksina (supstrata P-glikoproteina) s višestrukim dozama kapmatiniba (400 mg dvaput na dan) povećala je vrijednost AUC_{inf} digoksina za 47 % te povećala vrijednost C_{max} za 74 % u usporedbi s primjenom digoksina samog. U oboljelih od raka, istodobna primjena rosuvastatina (supstrata BCRP-a) s višestrukim dozama kapmatiniba (400 mg dvaput na dan) povećala je vrijednost AUC_{inf} rosuvastatina za 108 % te povećala vrijednost C_{max} za 204 % u usporedbi s primjenom rosuvastatina samog. Istodobna primjena lijeka Tabrecta sa supstratom P-glikoproteina ili BCRP-a mogla bi povećati incidenciju i težinu nuspojava tih supstrata. Potrebno je oprez tijekom istodobne primjene lijeka Tabrecta sa supstratima P-glikoproteina (digoksin, dabigatraneteksilat, kolhicin, sitagliptin, saksagliptin i posakonazol) ili BCRP-a (metotreksat, rosuvastatin, pravastatin, mitoksantron i sulfasalazin). Ako se kapmatinib istodobno primjenjuje sa supstratima P-glikoproteina ili BCRP-a s uskim terapijskim indeksom, moglo bi biti potrebno smanjiti dozu lijeka koji se istodobno primjenjuje.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija kod muškaraca i žena

Spolno aktivne žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode koje rezultiraju stopama trudnoće koje su manje od 1 %) za vrijeme liječenja lijekom Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon posljednje doze.

Muški bolesnici sa spolnim partnericama koje su trudne, mogle bi biti trudne ili bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti prezervativ za vrijeme liječenja lijekom Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni kapmatiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama i mehanizma djelovanja, postoji mišljenje da kapmatinib uzrokuje kongenitalne malformacije ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Tabrecta se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje kapmatinibom.

Status trudnoće u žena reproduktivne dobi mora se provjeriti prije početka liječenja lijekom Tabrecta.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kapmatinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko nakon primjene lijeka Tabrecta. Nema dovoljno podataka o izlučivanju kapmatiniba ili njegovih metabolita u mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju kapmatiniba na plodnosti u ljudi. Nisu provedena ispitivanja učinaka kapmatiniba na plodnost životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tabrecta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su periferni edem (67,5 %), mučnina (44,4 %), umor (34,4 %), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (33,8 %), povraćanje (25,0 %), dispneja (22,5 %), smanjeni apetit (21,3 %) i bol u leđima (20,6 %). Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja su periferni edem (14,4 %), povišene vrijednosti lipaze (9,4 %), povišene vrijednosti ALT-a (8,1 %), umor (8,1 %), dispneja (6,9 %) i povišene vrijednosti amilaze (5,6 %).

Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 35 od 160 bolesnika (21,9 %) koji su primali lijek Tabrecta. Ozbiljne nuspojave u > 2 % bolesnika uključivale su dispneju (5,6 %), IPB/pneumonitis (5,0 %), celulitis (3,1 %) i periferni edem (2,5 %).

Prekidi primjene doza prijavljeni su u 81 od 160 bolesnika (50,6 %). Nuspojave zbog kojih je bilo potrebno prekinuti primjenu doza uključivale su periferni edem (15,0 %), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (11,3 %), povišene vrijednosti lipaze (8,1 %), mučninu (8,1 %), povišene vrijednosti ALT-a (6,3 %), umor (5,6 %), povišene vrijednosti amilaze (5,0 %), povraćanje (5,0 %), dispneju (3,8 %), povišene vrijednosti bilirubina u krvi (3,1 %) i povišene vrijednosti AST-a (3,1 %).

Smanjenja doze prijavljena su u 49 od 160 bolesnika (30,6 %). Nuspojave zbog koji su bila potrebna smanjenja doze uključivale su periferni edem (16,3 %), povišene vrijednosti ALT-a (5,0 %) povišene vrijednosti kreatinina u krvi (3,8 %), umor (3,1 %) i mučnina (2,5 %).

Trajni prekid primjene prijavljen je u 19 od 160 bolesnika (11,9 %). Najučestalije nuspojave koje su dovele do trajnog prekida primjene lijeka Tabrecta bile su IPB/pneumonitis (3,8 %), periferni edem (2,5 %), povišene vrijednosti ALT-a (1,3 %), povišene vrijednosti AST-a (1,3 %), povišene vrijednosti bilirubina u krvi (1,3 %), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (1,3 %), povišene vrijednosti lipaze (1,3 %), povišene vrijednosti amilaze (0,6 %), umor (0,6 %) i urtikarija (0,6 %).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost lijeka Tabrecta procjenjivana je u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om u pivotalnom, globalnom, prospektivnom, multikohortnom, nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II (GEOMETRY mono-1) u svim kohortama (N=373), bez obzira na prethodno liječenje ili status disregulacije MET-a (mutacija i/ili amplifikacija). Učestalosti nuspojava temelje se na učestalosti štetnih događaja svih uzroka utvrđenih u 160 bolesnika s mutacijama preskakanja METex14 izloženih kapmatinibu pri preporučenoj dozi, dok se učestalosti promjena laboratorijskih parametara temelje na promjenama pogoršanja u odnosu na početne vrijednosti za barem 1 stupanj (određivanje stupnja prema CTCAE-u, verzija 4.03). Sigurnosni profil za sve bolesnike iz ispitivanja GEOMETRY mono-1 (N=373) i za sve bolesnike s mutacijama preskakanja METex14 je usporediv. Medijan trajanja izloženosti kapmatinibu u svim kohortama s mutacijom MET-a bio je 34,9 tjedana (raspon: 0,4 do 195,7 tjedana). Među bolesnicima koji su primali kapmatinib, 55,0 % bilo je izloženo najmanje 6 mjeseci, a 36,3 % je bilo izloženo najmanje godinu dana.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja (Tablica 3) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake klasifikacije organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, pri čemu su najučestalije nuspojave navedene prve. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu određena je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave u bolesnika (N=160) s mutacijama preskakanja METex14 u ispitivanju GEOMETRY mono-1 (završni datum prikupljanja podataka: 30. kolovoza 2021.)

| Nuspojava | Svi stupnjevi Kategorija učestalosti | Svi stupnjevi % | 3./4. stupanj % |
|--|--|--------------------|--------------------|
| Infekcije i infestacije | | | |
| Celulitis | Često | 4,4 | 2,5* |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | |
| Smanjeni apetit | Vrlo često | 21,3 | 1,3* |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | | |
| Dispneja | Vrlo često | 22,5 | 6,9* |
| Kašalj | Vrlo često | 17,5 | 0,6* |
| IPB/pneumonitis ¹ | Često | 7,5 | 4,4* |
| Poremećaji probavnog sustava | | | |
| Povraćanje | Vrlo često | 25,0 | 0,6* |
| Mučnina | Vrlo često | 44,4 | 0,6* |
| Proljev | Vrlo često | 15,6 | - |
| Zatvor | Vrlo često | 13,1 | 1,3* |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | | |
| Pruritus | Vrlo često | 10,6 | 0,6* |
| Osip ² | Često | 9,4 | - |
| Urtikarija | Često | 2,5 | 0,6* |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | | |
| Periferni edem ³ | Vrlo često | 67,5 | 14,4* |
| Pireksija | Vrlo često | 10,6 | 1,3* |
| Umor ⁴ | Vrlo često | 34,4 | 8,1* |
| Bol u leđima | Vrlo često | 20,6 | 1,3* |
| Smanjenje težine | Vrlo često | 12,5 | - |
| Nekardijalna bol u prsištu ⁵ | Često | 9,4 | 1,3* |
| Pretrage | | | |
| Snižene vrijednosti albumina | Vrlo često | 78,3 | 1,9* |
| Povišene vrijednosti kreatinina | Vrlo često | 74,5 | 0,6* |
| Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze | Vrlo često | 45,9 | 11,5 |
| Povišene vrijednosti amilaze | Vrlo često | 37,2 | 7,1 |
| Povišene vrijednosti lipaze | Vrlo često | 33,3 | 11,5 |
| Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaza | Vrlo često | 33,8 | 5,7 |
| Snižene vrijednosti fosfata | Vrlo često | 30,1 | 4,5 |
| Snižene vrijednosti natrija | Vrlo često | 22,3 | 4,5 |
| Povišene vrijednosti bilirubina | Često | 8,3 | 0,6* |
| <p>1 IPB/pneumonitis uključuje preporučene pojmove IPB, pneumonitis i organizirajuća pneumonija.</p> <p>2 Osip uključuje preporučene pojmove osip, makulopapularni osip, i vezikularni osip.</p> <p>3 Periferni edem uključuje preporučene pojmove periferni edem i periferno oticanje.</p> <p>4 Umor uključuje preporučene pojmove umor i astenija.</p> <p>5 Nekardijalna bol u prsištu uključuje preporučene pojmove nelagoda u prsištu, mišićno-koštana bol prsišta i nekardijalna bol u prsištu.</p> <p>* Nije bilo nuspojava 4. stupnja prijavljenih u ispitivanju GEOMETRY mono-1 u bolesnika s mutacijama preskakanja METex14.</p> <p>Slučajevi akutnog oštećenja bubrega (n=1), zatajenje bubrega (n=4) i akutni pankreatitis (n=1) prijavljeni su u ispitivanju GEOMETRY mono-1 u bolesnika s amplifikacijom MET-a.</p> | | | |

Opis odabranih nuspojava

IPB/pneumonitis

IPB/pneumonitis bilo kojeg stupnja prijavljen je u 12 od 160 bolesnika (7,5 %). IPB/pneumonitis 3. stupnja prijavljen je u 7 bolesnika (4,4 %), s jednim prijavljenim događajem smrtnog ishoda kod pneumonitisa povezanog s liječenjem (0,6 %) te jednim događajem smrtnog ishoda kod organizirajuće pneumonije (0,6 %). IPB/pneumonitis se javio u 6 od 63 bolesnika (9,5 %) koji su prethodno primali radioterapiju te u 6 od 97 bolesnika (6,2 %) koji nisu prethodno primali radioterapiju. Šest bolesnika (3,8 %) trajno je prestalo uzimati lijek Tabrecta zbog IPB-a/pneumonitisa. IPB/pneumonitis razvio se uglavnom unutar približno prva 3 mjeseca liječenja. Medijan vremena do pojave IPB-a/pneumonitisa 3. ili višeg stupnja bio je 7,0 tjedana (raspon: 0,7 do 88,4 tjedna).

Učinci na jetru

Porast vrijednosti ALT-a/AST-a bilo kojeg stupnja prijavljen je u 24 od 160 bolesnika (15,0 %). Porast vrijednosti ALT-a/AST-a 3. ili 4. stupnja opažen je u 13 od 160 bolesnika (8,1 %) liječenih lijekom Tabrecta. Dva su bolesnika (1,3 %) trajno prestala uzimati lijek Tabrecta zbog porasta vrijednosti ALT-a/AST-a. Porast vrijednosti ALT-a/AST-a uglavnom su se javila unutar otprilike prva 3 mjeseca liječenja. Medijan vremena do pojave porasta vrijednosti ALT-a/AST-a 3. ili višeg stupnja bio je 6,4 tjedana (raspon: 2,1 do 17,9 tjedana).

Porast razina enzima gušterače

Porast vrijednosti amilaze/lipaze bilo kojeg stupnja prijavljen je u 27 od 160 bolesnika (16,9 %). Porast vrijednosti amilaze/lipaze 3. ili 4. stupnja prijavljen je u 18 od 160 bolesnika (11,3 %) liječenih lijekom Tabrecta. Troje je bolesnika (1,9 %) trajno prestalo uzimati lijek Tabrecta zbog porasta vrijednosti amilaze/lipaze. Medijan vremena do pojave povišenja amilaze/lipaze 3. ili višeg stupnja bio je 10,1 tjedan (raspon: 2,3 do 68,0 tjedana).

Periferni edem

Periferni edem bilo kojeg stupnja prijavljen je u 108 od 160 bolesnika (67,5 %). Ova nuspojava uključuje preporučene pojmove periferni edem, koji je bio najčešći, sa 65,0 %, i periferno oticanje koje se javilo u 4,4 % bolesnika. Periferni edem 3. ili 4. stupnja prijavljen je u 23 od 160 bolesnika (14,4 %) liječenih lijekom Tabrecta. Četiri bolesnika (2,5 %) trajno je prekinulo liječenje lijekom Tabrecta zbog perifernog edema. Medijan vremena do pojave perifernog edema 3. stupnja bio je 24,3 tjedna (raspon: 1,4 do 86,9 tjedana).

Posebne populacije

Starije osobe

Od 160 bolesnika s mutacijama preskakanja METex14 u ispitivanju GEOMETRY mono-1 koji su primali 400 mg kapmatiniba dvaput na dan, 85 % njih imalo je 65 ili više godina, a 4,4 % njih 85 ili više godina. Pojavnost događaja ≥ 3 . stupnja povećavala se s dobi. Ozbiljni događaji povezani s liječenjem bili su češći u bolesnika u dobi ≥ 65 godina i < 75 godina (22 %) i u onih u dobi ≥ 85 godina (28,6 %) nego u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina i < 85 godina (8,5 %) i bolesnika mlađih od 65 godina (8,3 %), iako je ova usporedba ograničena zbog male veličine uzorka bolesnika u dobi ≥ 85 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Postoji ograničeno iskustvo s predoziranjem u kliničkim ispitivanjima lijeka Tabrecta. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma nuspojava te je potrebno započeti opće suportivne mjere i simptomatsko liječenje u slučaju sumnje na predoziranje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaza, ATK oznaka: L01EX17.

Mehanizam djelovanja

Kapmatinib je inhibitor MET receptorske tirozinske kinaze. Kapmatinib inhibira fosforilaciju MET-a (i autofosforilaciju i fosforilaciju koju pokreće ligand faktor rasta hepatocita [HGF]), MET-om posredovanu fosforilaciju nizvodnih signalnih proteina, kao i proliferaciju i preživljenje o MET-u ovisnih stanica raka.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Kapmatinib nije produljio QT interval u bilo kojoj klinički značajnoj mjeri nakon primjene lijeka Tabrecta u preporučenoj dozi.

Određivanje statusa promjena preskakanja METex14

U ispitivanju GEOMETRY mono-1, mutacije preskakanja MET egzona 14 određene su uporabom kvalitativnog testa lančane reakcije polimeraze u stvarnom vremenu (engl. *real-time polymerase chain reaction*, RT-PCR) dizajniranim za detekciju mRNA, koja odgovara deleciji egzona 14 MET-a, izolacijom iz ljudskog tkiva fiksiranog u formalinu i uklopljenog u parafin. Test je indiciran kao pomoć u određivanju prikladnosti za liječenje kapmatinibom bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (NSCLC-om) čiji tumori nose mutaciju MET-a koja uzrokuje „in-frame“ deleciju (unutar okvira čitanja) čitavog egzona 14 (141 baza) u mRNA.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost kapmatiniba za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om s mutacijom preskakanja MET egzona 14 (METex14) ispitivana je u prospektivnom, multikohortnom, nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II, GEOMETRY mono-1. Bolesnici (N=373) su bili uključeni u ispitivane kohorte na temelju njihova prethodnog liječenja i statusa disregulacije MET-a (mutacija i/ili amplifikacija). Bolesnici s mutacijom preskakanja METex14 (N=160) bili su uključeni u kohorte s mutacijom MET-a bez obzira na amplifikaciju MET-a. Pokazana djelotvornost kapmatiniba temeljena je na kohortama 4 i 6 koje su uključile 100 prethodno liječenih bolesnika.

U kohortama s mutacijom MET-a, prikladni bolesnici s NSCLC-om trebali su imati status receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) divljeg tipa (za mutacije delecije egzona 19 i supstitucije egzona 21 L858R) i negativan status kinaze anaplastičnog limfoma (ALK), te mutaciju preskakanja METex14 s najmanje jednom mjerljivom lezijom definirano verzijom 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), uz funkcionalno stanje prema Istočnoj kooperativnoj skupini za onkologiju (ECOG PS) od 0 do 1. Bolesnici sa simptomatskim metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS) koji su bili neurološki nestabilni ili su im bile potrebne sve veće doze steroida unutar prethodna 2 tjedna radi zbrinjavanja simptoma SŽS-a, bolesnici s klinički značajnom nekontroliranom bolešću srca ili bolesnici prethodno liječeni bilo kojim inhibitorom MET-a ili HGF-a nisu bili prikladni za ispitivanje.

U kohortama s mutacijama MET-a, ukupno je 100 odraslih prethodno liječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om s mutacijom preskakanja METex14 bilo uključeno i liječeno lijekom Tabrecta. Bolesnici su se ranije liječili s 1 ili 2 prethodne linije sistemske terapije za uznapredovalu bolest, osim 3 bolesnika (3,0 %) koji su primili 3 prethodne linije prije primanja kapmatiniba. Medijan trajanja izloženosti kapmatinibu bio je 27,9 tjedana.

Bolesnici su nastavili liječenje do dokumentirane progresije bolesti, nepodnošenja terapije ili dok ispitivač nije utvrdio da bolesnik više nema kliničke koristi od liječenja.

Demografska obilježja prethodno liječenih bolesnika bila su sljedeća: 56 % žene, medijan dobi 70 godina (raspon: 49 do 90 godina), 29 % u dobi od 75 i više godina, 73 % bijele rase, 24 % Azijati, 1,0 % crne rase, 59 % nije nikad pušilo, 37 % je bilo bivših pušača, 78 % je imalo adenokarcinom, 26 % je imalo ECOG PS 0, 73 % je imalo ECOG PS 1, a 17 % je imalo metastaze u SZS-u. Većina bolesnika (62 %) imala je IV. stadij bolesti. Devedeset i jedan posto bolesnika je prethodno primalo kemoterapiju, 86 % je prethodno primalo kemoterapiju na bazi platine, 32 % je prethodno primalo imunoterapiju, a 16 % je prethodno primilo 2 sistemske terapije.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je stopa ukupnog odgovora (ORR) koju utvrđuje zaslijepljeno neovisno ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *Blinded Independent Review Committee*, BIRC) prema kriterijima RECIST 1.1. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je trajanje odgovora (DOR) prema BIRC-u.

Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja GEOMETRY mono-1 za prethodno liječene bolesnike s NSCLC-om s mutacijom preskakanja METex14 sažeto su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4 Rezultati za djelotvornost koje je proveo BIRC u prethodno liječenih bolesnika s NSCLC-om i mutacijom preskakanja METex14 koji su primali lijek Tabrecta u ispitivanju GEOMETRY mono-1 (završni datum prikupljanja podataka: 30. kolovoza 2021.)

| Parametri djelotvornosti | Ukupna prethodno liječena populacija (N=100) | Kohorta 4 (2/3L) N=69 | Kohorta 6 (2L) N=31 |
|---|--|-----------------------|---------------------|
| Stopa ukupnog odgovora^a (95 % CI)^b | 44,0 % (34,1; 54,3) | 40,6 % (28,9; 53,1) | 51,6 % (33,1; 69,8) |
| Potpuni odgovor (CR), n (%) | 1 (1,0) | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Djelomični odgovor (PR), n (%) | 43 (43,0) | 27 (39,1) | 16 (51,6) |
| Trajanje odgovora^a | | | |
| Broj osoba s odgovorom, n | 44 | 28 | 16 |
| Medijan, mjeseci (95 % CI) ^c | 9,72 (5,62; 12,98) | 9,72 (5,55; 12,98) | 9,05 (4,17; NP) |
| Kratice: CI, interval pouzdanosti; NP, ne može se procijeniti. ORR: CR+PR. | | | |
| ^a Određeno prema kriterijima RECIST v1.1. | | | |
| ^b Clopper-Pearsonov egzaktni binomni 95 % CI. | | | |
| ^c Na temelju Kaplan-Meierove procjene. | | | |

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tabrecta u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje zloćudne novotvorine pluća (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kapmatinib je pokazao dozi proporcionalna povećanja sistemske izloženosti (AUC_{inf} i C_{max}) u cijelom rasponu ispitivanih doza (200 do 400 mg dvaput na dan). Očekuje se da će stanje dinamičke ravnoteže biti postignuto nakon otprilike 3 dana nakon peroralne doze kapmatiniba 400 mg dvaput na dan, s geometrijskom srednjom vrijednošću omjera akumulacije od 1,39 (koeficijent varijacije (CV): 42,9 %). Procijenjeno je da je interindividualna varijabilnost vrijednosti C_{max} i AUC_{tau} bila 38 % odnosno 40 %.

Apsorpcija

Kod ljudi je apsorpcija brza nakon peroralne primjene kapmatiniba. Natašte su vršne razine kapmatiniba u plazmi (C_{max}) bile postignute otprilike 1 do 2 sata (T_{max}) nakon peroralne doze tableta kapmatiniba od 400 mg u oboljelih od raka. Kod uzimanja s hranom, T_{max} je otprilike 4-6 sati. Procjenjuje se da je apsorpcija tableta kapmatiniba nakon peroralne primjene veća od 70 %.

Učinak hrane

Hrana ne mijenja bioraspoloživost kapmatiniba u klinički značajnoj mjeri. Tabrecta se može primjenjivati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Kad se kapmatinib primjenjivao s hranom u zdravih ispitanika, peroralna primjena jednokratne doze od 600 mg uz obrok s visokim udjelom masti povećala je AUC_{inf} kapmatiniba za 46 % te nije bilo promjene u C_{max} u usporedbi s primjenom kapmatiniba natašte. Obrok s niskim udjelom masti u zdravih ispitanika nije imao klinički značajan učinak na izloženost kapmatinibu.

Kad se kapmatinib primjenjivao u dozi od 400 mg dvaput na dan u oboljelih od raka, izloženost (AUC_{0-12h}) je bila slična nakon primjene kapmatiniba s hranom i natašte.

Distribucija

Kapmatinib je 96 % vezan za proteine humane plazme, neovisno o koncentraciji. Pravidni srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) iznosi 164 litre u oboljelih od raka.

Omjer krvi i plazme bio je 1,5 (raspon koncentracije od 10 do 1000 ng/ml), ali se smanjio pri višim koncentracijama na 0,9 (koncentracija 10 000 ng/ml), što ukazuje na zasićenje distribucije u crvene krvne stanice.

Kapmatinib prelazi krvno-moždanu barijeru (vidjeti dio 5.3).

Biotransformacija

In vitro i *in vivo* ispitivanja ukazala su da se klirens kapmatiniba odvija uglavnom putem metabolizma koji se zasniva na citokromu P450 (CYP) 3A4 (40-50 %) i aldehyd oksidazi (40 %). Biotransformacija kapmatiniba događa se zapravo putem metaboličkih reakcija faze I uključujući C-hidroksilaciju, stvaranje laktama, N-oksidaciju, N-dealkilaciju, stvaranje karboksilne kiseline te njihovih kombinacija. Reakcije faze II uključuju glukuronidaciju oksigeniranih metabolita. Najobilnija radioaktivno označena komponenta u plazmi je nepromijenjeni kapmatinib (42,9 % AUC_{0-12h} radioaktivnosti). Glavni cirkulirajući metabolit, M16 (CMN288), farmakološki je neaktivan i čini 21,5 % radioaktivnosti u AUC_{0-12h} plazme.

Eliminacija

Efektivni poluvijek eliminacije (izračunat na temelju geometrijske srednje vrijednosti omjera akumulacije) kapmatiniba je 6,54 sata. Geometrijska srednja vrijednost prividnog oralnog klirensa u stanju dinamičke ravnoteže (CL_{ss}/F) za kapmatinib bila je 19,8 litara/sat.

Kapmatinib se eliminira uglavnom putem metabolizma te naknadnog izlučivanja fecesom. Nakon jednokratne peroralne primjene kapsule [¹⁴C]-kapmatiniba zdravim ispitanicima, 78 % ukupne radioaktivnosti bilo je nađeno je u fecesu, a 22 % u urinu. Izlučivanje nepromijenjenog kapmatiniba u urinu je zanemarivo.

Posebne populacije

Starije osobe

Sveukupno nisu opažene razlike u sigurnosti ili učinkovitosti između bolesnika u dobi od 65 i 75 ili više godina i mlađih bolesnika.

Učinak dobi, spola, rase i tjelesne težine

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da nema klinički značajnog učinka dobi, spola, rase ili tjelesne težine na sistemsku izloženost kapmatinibu.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključivala 207 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 90 ml/min), 200 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} 60 do 89 ml/min) i 94 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} 30 do 59 ml/min), blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo klinički značajan učinak na izloženost kapmatinibu. Tabrecta nije bila ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} 15 do 29 ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je ispitivanje u ispitanika bez raka s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre na temelju Child-Pugh klasifikacije uz korištenje jednokratne doze kapmatiniba od 200 mg. Geometrijska srednja vrijednost sistemske izloženosti (AUC_{inf}) kapmatinibu smanjila se za otprilike 23 % i 9 % u ispitanika s blagim (N=6) odnosno umjerenim (N=8) oštećenjem funkcije jetre, te se povećala za otprilike 24 % u ispitanika s teškim (N=6) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s ispitanicima s normalnom (N=9) jetrenom funkcijom. Blago, umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre nije imalo klinički značajan učinak na izloženost kapmatinibu.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Odnosi izloženosti kapmatinibu i odgovora te vremenski tijek farmakodinamičkog odgovora nisu poznati.

In vitro evaluacija potencijala lijeka za interakcije

Interakcije između enzima i lijeka Tabrecta

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je kapmatinib inhibitor CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Kapmatinib je također pokazao slabu indukciju CYP2B6 i CYP2C9 u kulturama humanih jetrenih stanica. Simulacije uz korištenje PBPK modela predvidjele su da nije izgledno da bi kapmatinib, uz primjenu u dozi od 400 mg dvaput dnevno, uzrokovao klinički značajnu interakciju putem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19.

Interakcije između prijenosnika i lijeka Tabrecta

Na temelju podataka *in vitro*, kapmatinib je supstrat P-glikoproteina, ali ne i supstrat BCRP-a ili proteina povezanog s rezistencijom na više lijekova (MRP2). Kapmatinib nije supstrat prijenosnika uključenih u aktivni jetreni unos u primarnim ljudskim hepatocitima.

Na temelju *in vitro* podataka, kapmatinib i njegov glavni metabolit CMN288 pokazali su reverzibilnu inhibiciju bubrežnih prijenosnika MATE1 i MATE2K. Kapmatinib bi mogao inhibirati MATE1 i MATE2K pri klinički značajnim koncentracijama.

Na temelju *in vitro* podataka, kapmatinib je pokazao reverzibilnu inhibiciju prijenosnika jetrenog unosa OATP1B1, OATP1B3 i OCT1. Međutim, ne očekuje se da će kapmatinib uzrokovati klinički značajnu inhibiciju prijenosnika unosa OATP1B1, OATP1B3 i OCT1 na temelju koncentracije koja se postiže uz terapijsku dozu. Kapmatinib nije inhibitor bubrežnih prijenosnika OAT1 ili OAT3. Kapmatinib nije inhibitor MRP2 *in vitro*.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Znakovi koji ukazuju na toksičnost za SŽS (kao što su tremori i/ili konvulzije) i histopatološki nalazi vakuolacije bijele tvari u regijama talamusa/kaudatne jezgre/putamena srednjeg mozga bili su opaženi u štakora pri dozama koje predstavljaju $\geq 2,9$ puta veću izloženost od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri dozi od 400 mg dvaput na dan. Nije bilo opaženih znakova toksičnosti za SŽS ili poremećaja mozga u ispitivanjima u *cynomolgus* (makaki) majmuna. Značaj nalaza o SŽS-u u štakora za ljude nije poznata.

Kapmatinib je prešao krvno-moždanu barijeru u štakora s omjerom izloženosti mozga i krvi (AUC_{inf}) od otprilike 9 %.

Reverzibilna, minimalna do blaga subkapsularna neutrofilna infiltracija povezana s nekrozom pojedinačnih stanica bila je opažena u jetri mužjaka majmuna liječenih 13 tjedana dozama koje predstavljaju $\geq 4,7$ puta veću izloženost od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri dozi od 400 mg dvaput na dan.

Genotoksičnost

Kapmatinib nije genotoksičan na temelju standardne skupine *in vitro* i *in vivo* testova.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja provedenim na štakorima i kunićima, kapmatinib je bio teratogen i fetotoksičan pri razinama doze koje ne izazivaju toksičnost za majku. U štakora su bile opažene smanjena fetalna težina i povećana incidencija okota i fetusa s malformacijama udova kod maternalne izloženosti koja predstavlja $\geq 0,89$ puta predviđene kliničke izloženosti (na temelju AUC-a). U kunića su bile opažene malformacije udova, pluća i jezika pri maternalnoj izloženosti koja predstavlja $\geq 0,025$ puta predviđene kliničke izloženosti.

Fotoosjetljivost

In vitro i *in vivo* testovi fotosenzibilizacije uz kapmatinib pokazali su da kapmatinib ima potencijal za fotosenzibilizaciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
manitol
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
natrijev laurilsulfat

Film ovojnica

Tabrecta 150 mg filmom obložene tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Tabrecta 200 mg filmom obložene tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PCTFE/PVC (poliklorotrifluoroetilen/polivinilklorid) blisteri zatvoreni aluminijskom pokrovnom folijom.

Pakiranja sadrže 60 ili 120 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1650/001-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Tabrecta 150 mg filmom obložene tablete
kapmatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži kapmatinibdiklorid hidrat u količini koja odgovara 150 mg kapmatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

60 tableta
120 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tabrecta 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Tabrecta 150 mg tablete
kapmatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Tabrecta 200 mg filmom obložene tablete
kapmatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži kapmatinibdiklorid hidrat u količini koja odgovara 200 mg kapmatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1650/003

60 tableta

EU/1/22/1650/004

120 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tabrecta 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Tabrecta 200 mg tablete
kapmatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tabrecta 150 mg filmom obložene tablete Tabrecta 200 mg filmom obložene tablete kapmatinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tabrecta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Tabrecta
3. Kako uzimati lijek Tabrecta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tabrecta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tabrecta i za što se koristi

Što je Tabrecta

Tabrecta sadrži djelatnu tvar kapmatinib koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori protein-kinaza.

Za što se Tabrecta koristi

Tabrecta je lijek koji se koristi u liječenju odraslih s vrstom raka pluća koji se naziva rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Koristi se ako je rak pluća uznapredovao ili se proširio na druge dijelove tijela (metastatski) te je uzrokovan promjenom (mutacijom) u genu koji stvara enzim pod nazivom MET.

Vaš tumor ili krv testirat će se na određene mutacije u tom genu. Vaš bi rak mogao odgovoriti na liječenje lijekom Tabrecta ako rezultat testa bude pozitivan.

Kako Tabrecta djeluje

Tabrecta pomaže usporiti ili zaustaviti rast i širenje raka pluća ako je uzrokovan mutacijom u genu koji stvara MET.

Ako imate pitanja o tome kako Tabrecta djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Tabrecta

Nemojte uzimati lijek Tabrecta

- ako ste alergični na kapmatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenje i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Tabrecta:

- ako imate ili ste imali tegoba s plućima ili disanjem osim Vašeg raka pluća.
- ako imate ili ste imali tegoba s jetrom.
- ako imate ili ste imali tegoba s gušteračom.

Ograničite izravno izlaganje suncu ili umjetnom ultraljubičastom (UV) svjetlu dok uzimate lijek Tabrecta. Koristite kremu za zaštitu od sunca, nosite sunčane naočale i odjeću koja Vam pokriva kožu i izbjegavajte sunčanje za vrijeme uzimanja lijeka Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon što je prestanete uzimati.

Praćenje tijekom liječenja lijekom Tabrecta

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Tabrecta kako bi Vam provjerio funkciju jetre i gušterače. Liječnik će Vam nastaviti provjeravati funkciju jetre i gušterače za vrijeme liječenja lijekom Tabrecta.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer on još nije bio ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tabrecta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da navedete sljedeće lijekove:

- lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- gospinu travu (koja se naziva i *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i drugih stanja
- lijekove koji se koriste za liječenje tuberkuloze, kao što je rifampicin
- antibiotike koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija, kao što su telitromicin, klaritromicin
- lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- lijekove koji se koriste za liječenje HIV-a/AIDS-a, kao što su ritonavir (bilo sam ili u kombinaciji s lopinavirom), sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- lijekove koji se koriste za liječenje hepatitisa, kao što je telaprevir
- lijekove koji se koriste za liječenje depresije, kao što je nefazodon
- lijekove koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili srčanih tegoba, kao što je verapamil
- lijekove koji se koriste za liječenje tegoba s disanjem, kao što je teofilin
- lijekove koji se koriste za liječenje mišićnih grčeva, kao što je tizanidin
- lijekove koji se koriste za liječenje srčanih tegoba, kao što je digoksin
- lijekove koji se koriste za liječenje krvnih ugrušaka, kao što je dabigatraneteksilat
- lijekove koji se koriste za liječenje gihta, kao što je kolhicin
- lijekove koji se koriste za liječenje dijabetesa, kao što su sitagliptin, saksagliptin
- lijekove koji se koriste za liječenje visokog kolesterola, kao što su rosuvastatin, pravastatin
- lijekove koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka ili autoimunih bolesti, kao što su metotreksat, mitoksantron
- sulfasalazin, lijek koji se koristi za liječenje upale crijeva i reumatske upale zglobova

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako niste sigurni uzimate li neki od gore navedenih lijekova.

Trebate obavijestiti svoga liječnika i u slučaju da Vam se propiše novi lijek za vrijeme liječenja lijekom Tabrecta.

Trudnoća i dojenje

Tabrecta može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će Vam obaviti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Tabrecta kako bi provjerio da niste trudni. Trebate upotrebljavati učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimate lijek Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon što je prestanete uzimati kako biste izbjegli trudnoću. Obratite se svom liječniku o učinkovitim metodama kontracepcije.

Ako zatrudnite, ili mislite da biste mogli biti trudni dok uzimate lijek Tabrecta, odmah obavijestite svog liječnika. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima uzimanja lijeka Tabrecta tijekom trudnoće.

Ako ste muškarac s partnericom koja je trudna ili koja bi mogla zatrudnjeti, morate upotrebljavati prezervativ dok uzimate lijek Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon što je prestanete uzimati.

Nije poznato može li se Tabrecta izlučiti u majčino mlijeko. Ne smijete dojit dok uzimate lijek Tabrecta te još najmanje 7 dana nakon što je prestanete uzimati.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da bi Tabrecta mogla utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Tabrecta sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Tabrecta

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte prekoračiti preporučenu dozu koju Vam je propisao liječnik.

Koliko lijeka Tabrecta uzeti

Preporučena doza je 400 mg (dvije tablete od 200 mg) i uzima se kroz usta dvaput na dan, s hranom ili bez nje. Uzimanje lijeka Tabrecta dvaput na dan otprilike u isto vrijeme svakog dana pomoći će Vam da zapamtite kada morate uzeti svoj lijek. Ako imate poteškoća s gutanjem tableta, uzmite Tabrecta tablete s hranom.

Liječnik će Vam reći koliko točno tableta lijeka Tabrecta trebate uzimati. Liječnik bi Vam mogao promijeniti dozu tijekom liječenja lijekom Tabrecta ako razvijete određene nuspojave. Nemojte mijenjati dozu a da o tome prethodno ne razgovarate sa svojim liječnikom.

Progutajte tablete lijeka Tabrecta cijele. Nemojte lomiti, žvakati ili drobiti tablete.

Ako povratite nakon što uzmete lijek Tabrecta, nemojte uzeti dodatne tablete lijeka Tabrecta. Sljedeće tablete uzmite kada bude vrijeme za Vašu sljedeću dozu.

Koliko dugo uzimati lijek Tabrecta

Nastavite uzimati lijek Tabrecta dokle god Vam tako kaže liječnik.

Ovo je dugotrajno liječenje koje će možda trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati lijek Tabrecta, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka Tabrecta nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka Tabrecta ili ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek, odmah se javite liječniku ili bolnici za savjet. Pokažite pakiranje lijeka Tabrecta. Možda će biti potrebna liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Tabrecta

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Umjesto toga, pričekajte dok ne bude vrijeme za Vašu sljedeću dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Tabrecta

Liječnik bi Vam mogao privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom Tabrecta ako razvijete određene nuspojave. Nemojte prestati uzimati svoj lijek ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke bi nuspojave mogle biti ozbiljne

Ako dobijete bilo koje od ozbiljnih nuspojava navedenih niže, **odmah obavijestite svog liječnika**. Mogao bi Vas savjetovati da odmah prestanete uzimati ovaj lijek ili promijeniti Vašu dozu.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga kao što su visoka razina alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST) koja mogu biti znak problema s jetrom
- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga kao što su visoka razina amilaze i/ili lipaze koja mogu biti znak problema s gušteračom

Često: mogu se javiti u do 1 na svakih 10 osoba

- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga kao što je visoka razina bilirubina koja mogu biti znak problema s jetrom
- Kašalj, vrućica, otežano disanje, nedostatak zraka ili piskanje koji mogu biti znak upale pluća (pneumonitis, intersticijska plućna bolest)
- Rjeđe mokrenje od uobičajenog ili manje količine mokraće nego inače, što može biti znak problema s bubrezima (zatajenje bubrega, akutno oštećenje bubrega)

Manje često: mogu se javiti u do 1 na svakih 100 osoba

- Jaka bol u gornjem dijelu trbuha koja može biti znak upale gušterače (akutni pankreatitis)

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako ove nuspojave postanu teške, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Otečene šake, gležnjevi ili stopala (periferni edem)
- Mučnina i/ili povraćanje
- Umor i/ili slabost (umor, astenija)
- Nedostatak zraka (zaduha)
- Gubitak apetita
- Promjene u pražnjenju crijeva (proljevi ili zatvor)
- Bol u leđima
- Kašalj
- Bol u prsnom košu
- Vrućica (pireksija)
- Smanjena tjelesna težina

Često: mogu se javiti u do 1 na svakih 10 osoba

- Svrbež s osipom ili bez njega (pruritus ili koprivnjača)
- Kožni osip
- Bol, osjetljivost, crvenilo, toplina ili oticanje kože koje može biti znak bakterijske infekcije kože (upala potkožnog tkiva)

Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga

Za vrijeme liječenja lijekom Tabrecta može doći do odstupanja u rezultatima krvnih pretraga koja bi mogla biti znak problema s bubrezima, jetrom ili elektrolitima. To uključuje sljedeće:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Niska razina albumina u krvi
- Visoka razina kreatinina u krvi (tvari koju izlučuju bubrezi)
- Niska razina fosfata u krvi
- Niska razina natrija u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tabrecta

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje pakiranja ili ako postoje znakovi neovlaštenog otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tabrecta sadrži

- Djelatna tvar je kapmatinib.
- Jedna filmom obložena tableta od 150 mg sadrži kapmatinibdiklorid hidrat u količini koja odgovara 150 mg kapmatiniba.
- Jedna filmom obložena tableta od 200 mg sadrži kapmatinibdiklorid hidrat u količini koja odgovara 200 mg kapmatiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: celuloza, mikrokristalična; manitol; krosповidon; povidon; magnezijev stearat; silicijev dioksid, koloidni bezvodni; natrijev laurilsulfat (pogledajte „Tabrecta sadrži natrij“ u dijelu 2).
 - Film ovojnica (150 mg): hipromeloza; titanijev dioksid (E171); makrogol; talk; željezov oksid, žuti (E172); željezov oksid, crveni (E172); željezov oksid, crni (E172).
 - Film ovojnica (200 mg): hipromeloza; titanijev dioksid (E171); makrogol; talk; željezov oksid, žuti (E172).

Kako Tabrecta izgleda i sadržaj pakiranja

Tabrecta 150 mg filmom obložene tablete (tablete) su ovaloidne tablete blijedo narančastosmeđe boje. Imaju oznaku „DU“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 18,3 mm (duljina) x 7,3 mm (širina).

Tabrecta 200 mg filmom obložene tablete (tablete) su žute ovaloidne tablete. Imaju oznaku „LO“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 20,3 mm (duljina) x 8,1 mm (širina).

Tabrecta filmom obložene tablete isporučuju se u blisterima i dostupne su u pakiranjima koja sadrže 60 ili 120 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>