

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tabrecta 150 mg filmsko obložene tablete

Tabrecta 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tabrecta 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kapmatinibjev diklorid v obliki monohidrata v količini, ki ustreza 150 mg kapmatiniba.

Tabrecta 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kapmatinibjev diklorid v obliki monohidrata v količini, ki ustreza 200 mg kapmatiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Tabrecta 150 mg filmsko obložene tablete

Bledo oranžnorjava ovalna zaobljena filmsko obložena tableta s prirezanimi robovi, brez razdelilne zareze, z vtisnjeno oznako "DU" na eni strani in "NVR" na drugi. Približna velikost tablete: 18,3 mm (dolžina) x 7,3 mm (širina).

Tabrecta 200 mg filmsko obložene tablete

Rumena ovalna zaobljena filmsko obložena tableta s prirezanimi robovi, brez razdelilne zareze, z vtisnjeno oznako "LO" na eni strani in "NVR" na drugi. Približna velikost tablete: 20,3 mm (dolžina) x 8,1 mm (širina).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tabrecta je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC-non-small cell lung cancer) z genetsko spremembo, ki vodi v preskakovanje eksona 14 gena za faktor preoblikovanja mezenhimskih celic v epitelijske (METex14-mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 skipping), in sicer za bolnike, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z imunoterapijo in/ali kemoterapijo na osnovi platine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tabrecta naj uvede zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Bolnike, ki so primerni za zdravljenje z zdravilom Tabrecta, je treba izbrati na osnovi prisotnosti genetske spremembe, ki vodi v mutacijo s preskakovanjem METex14, ugotovljene z validirano testno metodo v vzorcih tumorskega tkiva ali plazme. Če test ne pokaže genetske spremembe v vzorcu plazme, ga je treba izvesti na tumorskem tkivu (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tabrecta je 400 mg peroralno dvakrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Zdravljenje je treba nadaljevati glede na varnost uporabe in prenašanje pri posameznem bolniku ter dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist.

Če bolniki izpusti odmerek zdravila Tabrecta ali bruha, naj odmerka ne nadomešča, ampak vzame naslednji odmerek ob običajnem času po razporedu.

Prilagajanje odmerjanja

V preglednici 1 je prikazan priporočeni raspored zmanjševanja odmerka za obvladovanje neželenih učinkov na osnovi varnosti uporabe in prenašanja pri posameznem bolniku.

Preglednica 1 Raspored zniževanja odmerka zdravila Tabrecta

Odmerna raven	Velikost odmerka in raspored odmerjanja	Število in jakost tablet
začetni odmerek	400 mg dvakrat na dan	dve 200-miligramski tableti / dvakrat na dan
prvo zmanjšanje odmerka	300 mg dvakrat na dan	dve 150-miligramski tableti / dvakrat na dan
drugo zmanjšanje odmerka	200 mg dvakrat na dan	ena 200-miligramska tableta / dvakrat na dan

Odmerjanja zdravila Tabrecta manj kot 200 mg dvakrat na dan v kliničnih študijah niso raziskali.

Priporočila za prilagajanje odmerjanja zdravila Tabrecta v primeru neželenih učinkov so podana v preglednici 2.

Preglednica 2 Prilagajanje odmerjanja zdravila Tabrecta za obvladovanje neželenih učinkov

Neželeni učinek	Izraženost	Prilagoditev odmerjanja
intersticijska pljučna bolezen / pnevmonitis	katerekoli stopnje, če se pojavi v povezavi z zdravljenjem	Dokončno ukinite zdravilo Tabrecta.
izolirano zvišanje vrednosti ALT in/ali AST od izhodiščne, brez sočasnega zvišanja vrednosti celokupnega bilirubina	stopnje 3 (>5,0-kratnik do ≤20,0-kratnik ZMN)	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja vrednosti ALT/AST na izhodiščno stopnjo. Če se vrednosti vrnejo na izhodiščne v 7 dneh, ponovno začnite z enakim odmerkom zdravila Tabrecta, v nasprotnem primeru začnite z zmanjšanim odmerkom zdravila Tabrecta v skladu s preglednico 1.
	stopnje 4 (>20,0-kratnik ZMN)	Dokončno ukinite zdravilo Tabrecta.

kombinirano zvišanje vrednosti ALT in/ali AST, s sočasnim zvišanjem vrednosti celokupnega bilirubina, brez holestaze ali hemolize	če pri bolniku pride do zvišanja vrednosti ALT in/ali AST na >3-kratnik ZMN sočasno z zvišanjem vrednosti celokupnega bilirubina na >2-kratnik ZMN, ne glede na izhodiščno stopnjo	Dokončno ukinite zdravilo Tabrecta.
izolirano zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina od izhodiščne, brez sočasnega zvišanja vrednosti ALT in/ali AST	stopnje 2 (>1,5 do ≤3,0-kratnik ZMN)	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja vrednosti bilirubina na izhodiščno stopnjo. Če se vrednost vrne na izhodiščno v 7 dneh, ponovno začnite z enakim odmerkom zdravila Tabrecta, v nasprotnem primeru začnite z zmanjšanim odmerkom zdravila Tabrecta v skladu s preglednico 1.
	stopnje 3 (>3,0 do ≤10,0-kratnik ZMN)	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja vrednosti bilirubina na izhodiščno stopnjo. Če se vrednost vrne na izhodiščno v 7 dneh, začnite z zmanjšanim odmerkom zdravila Tabrecta v skladu s preglednico 1, v nasprotnem primeru dokončno ukinite zdravilo Tabrecta.
	stopnje 4 (>10,0-kratnik ZMN)	Dokončno ukinite zdravilo Tabrecta.
zvišanje vrednosti kreatinina v serumu	stopnje 2 (>1,5 do ≤3,0-kratnik ZMN)	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja vrednosti kreatinina v serumu na izhodiščno stopnjo. Če se vrednost vrne na izhodiščno, ponovno začnite z enakim odmerkom zdravila Tabrecta.
	stopnje 3 (>3,0 do ≤6,0-kratnik ZMN)	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja vrednosti kreatinina v serumu na izhodiščno stopnjo. Če se vrednost vrne na izhodiščno, začnite z zmanjšanim odmerkom zdravila Tabrecta v skladu s preglednico 1.
	stopnje 4 (>6,0-kratnik ZMN)	Dokončno ukinite zdravilo Tabrecta.

bruhanje	stopnje 2	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja do stopnje ≤ 1 . Če pride do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , ponovno začnite z enakim odmerkom zdravila Tabrecta.
	stopnje 3	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja do stopnje ≤ 2 . Če pride do izboljšanja do stopnje ≤ 2 , začnite z zmanjšanim odmerkom zdravila Tabrecta v skladu s preglednico 1.
	stopnje 4	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja do stopnje ≤ 2 . Če pride do izboljšanja do stopnje ≤ 2 , začnite z zmanjšanim odmerkom zdravila Tabrecta v skladu s preglednico 1.
drugi neželeni učinki	stopnje 2	Nadaljujte z enakim odmerjanjem. Če neželenega učinka ni mogoče prenašati, razmislite o začasni prekinitvi odmerjanja zdravila Tabrecta do izboljšanja, nato začnite z zmanjšanim odmerkom zdravila Tabrecta v skladu s preglednico 1.
	stopnje 3	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Tabrecta do izboljšanja, nato začnite z zmanjšanim odmerkom zdravila Tabrecta v skladu s preglednico 1.
	stopnje 4	Dokončno ukinite zdravilo Tabrecta.
Kratice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti opredelitev stopenj neželenih dogodkov po različici 4.03 CTCAE (Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke, <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Izhodišče = čas začetka zdravljenja		

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj pri teh bolnikih uporabe zdravila Tabrecta niso proučevali. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tabrecta pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Tabrecta je treba jemati peroralno dvakrat na dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolnikom, ki imajo težave s požiranjem, se svetuje, da vzamejo zdravilo Tabrecta skupaj s hrano. Tablete je treba pogoltniti cele in s tem zagotoviti vnos celotnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Določanje statusa genetske spremembe s preskakovanjem METex14

Za ugotavljanje prisotnosti genetskih sprememb, ki vodijo v mutacijo s preskakovanjem METex14, na vzorcih tkiva ali plazme je pomembno uporabiti ustrezno validirano in robustno testno metodo, da ne bi prišlo do lažno negativnih ali lažno pozitivnih izvidov. Za karakteristike testnih metod, ki so jih uporabljali v kliničnih študijah, glejte poglavje 5.1.

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tabrecta, je prišlo do intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa, ki se lahko končata s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Pri vsakem bolniku z novim pojavom ali poslabšanjem pljučnih simptomov, ki bi lahko kazali na intersticijsko pljučno bolezen oziroma pnevmonitis (kot so dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura), je treba takoj opraviti ustrezne preiskave. Pri bolnikih s sumom na intersticijsko pljučno bolezen oziroma pnevmonitis je treba odmerjanje zdravila Tabrecta takoj prekiniti in ga dokončno ukiniti, če se pri bolniku ne odkrije drugih možnih vzrokov intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa (glejte poglavje 4.2).

Učinki na jetra

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tabrecta, je prišlo do zvišanja vrednosti aminotransferaz (glejte poglavje 4.8). Vrednosti jetrnih testov (kar vključuje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in celokupnega bilirubina) je treba preveriti najprej pred začetkom zdravljenja, nato pa v prvih 3 mesecih enkrat na 2 tedna, kasneje pa enkrat na mesec ali kot je klinično indicirano, pri čemer so pogostejše meritve potrebne pri bolnikih, pri katerih pride do zvišanja vrednosti aminotransferaz ali bilirubina. Glede na izraženost neželenega učinka je treba odmerjanje zdravila Tabrecta začasno prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Zvišanje vrednosti pankreatičnih encimov

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tabrecta, je prišlo do zvišanja vrednosti amilaze in lipaze (glejte poglavje 4.8). Vrednosti amilaze in lipaze je treba preveriti najprej ob izhodišču in nato redno v času zdravljenja z zdravilom Tabrecta. Glede na izraženost neželenega učinka je treba odmerjanje zdravila Tabrecta začasno prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Embriofetalna toksičnost

Glede na ugotovitve raziskav na živalih in mehanizem delovanja lahko zdravilo Tabrecta, ki ga prejema nosečnica, zaradi svoje fetotoksičnosti in teratogenosti škoduje plodu (glejte poglavje 4.6). Nosečnice in ženske v rodni dobi je treba opozoriti, da je zdravilo Tabrecta lahko nevarno za plod, če ga bolnica jemlje v času nosečnosti ali če zanosi v času jemanja zdravila. Spolno aktivne ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja z zdravilom Tabrecta in še najmanj 7 dni po prejemu zadnjega odmerka. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tabrecta preveriti status nosečnosti.

Bolniki moškega spola, katerih spolne partnerke so noseče, bi lahko bile noseče ali bi lahko zanosile, morajo v času jemanja zdravila Tabrecta in še najmanj 7 dni po prejemu zadnjega odmerka pri spolnih odnosih uporabljati kondom.

Tveganje za fotosenzitivnost

Glede na ugotovitve raziskav na živalih obstaja pri uporabi zdravila Tabrecta tveganje za fotosenzitivnostne reakcije (glejte poglavje 5.3). V študiji GEOMETRY mono-1 so bolnikom priporočili, naj v času zdravljenja z zdravilom Tabrecta omejijo izpostavljanje neposredni ultravijolični svetlobi in se zaščitijo z naslednjimi ukrepi: na odkritih delih telesa naj uporabljajo sredstva za zaščito kože pred soncem ter nosijo zaščitna oblačila in sončna očala. Teh ukrepov se morajo držati še najmanj 7 dni po prejemu zadnjega odmerka.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Druga zdravila lahko vplivajo na zdravilo Tabrecta ali zdravilo Tabrecta vpliva na druga zdravila (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kapmatinib se presnavlja z encimom CYP3A4 in aldehyd oksidazo. Tveganja za medsebojno delovanje zdravil zaradi aldehyd oksidaze niso ovrednotili, ker ni potrjenih klinično pomembnih zaviralcev.

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Tabrecta

Močni zaviralci CYP3A

Pri zdravih osebah je bila pri sočasnem odmerjanju enkratnega odmerka 200 mg kapmatiniba z močnim zaviralcem CYP3A itrakonazolom (200 mg enkrat na dan 10 dni) AUC_{inf} kapmatiniba za 42 % večja, C_{max} kapmatiniba pa je bila enaka kot pri odmerjanju samo kapmatiniba. Bolnike je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov v času sočasnega odmerjanja zdravila Tabrecta in močnih zaviralcev CYP3A, kar med drugim vključuje klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, verapamil in vorikonazol.

Močni induktorji CYP3A

Pri zdravih osebah je bila pri sočasnem odmerjanju enkratnega odmerka 400 mg kapmatiniba z močnim induktorjem CYP3A rifampicinom (600 mg enkrat na dan 9 dni) AUC_{inf} kapmatiniba za 67 % manjša, C_{max} pa za 56 % nižja kot pri odmerjanju samo kapmatiniba. Manjša izpostavljenost kapmatinibu lahko zmanjša protitumorsko delovanje zdravila Tabrecta. Izogibati se je treba sočasnemu odmerjanju zdravila Tabrecta z močnimi induktorji CYP3A, kar med drugim vključuje karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin in šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Razmisliti

je treba o uporabi drugih zdravil, ki nimajo potenciala oziroma imajo zelo majhen potencial za indukcijo CYP3A.

Zmerni induktorji CYP3A

Po podatkih simulacij s farmakokinetičnimi modeli na fiziološki osnovi (physiologically based pharmacokinetic models, PBPK) je mogoče pričakovati, da sočasno odmerjanje odmerka 400 mg kapmatiniba z zmernim induktorjem CYP3A efavirenzom (600 mg enkrat na dan 20 dni) povzroči zmanjšanje AUC_{0-12h} kapmatiniba za 44 % in znižanje C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za 34 % v primerjavi z odmerjanjem samo kapmatiniba. Manjša izpostavljenost kapmatinibu lahko zmanjša protitumorsko delovanje zdravila Tabrecta. Pri sočasni uporabi zdravila Tabrecta z zmernimi induktorji CYP3A je potrebna previdnost.

Sredstva, ki zvišujejo pH v želodcu

Topnost kapmatiniba je odvisna od pH in pri zvišanju pH vrednosti *in vitro* postane kapmatinib slabo topen. Pri zdravih preiskovancih je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka 600 mg kapmatiniba z zaviralcem protonske črpalke rabeprazolom (20 mg enkrat na dan 4 dni) povzročilo zmanjšanje AUC_{inf} kapmatiniba za 25 % in znižanje C_{max} za 38 % v primerjavi z odmerjanjem samo kapmatiniba. Do klinično pomembnih interakcij med kapmatinibom in sredstvi, ki zmanjšujejo kislost v želodcu, najverjetneje ne prihaja, saj sočasno odmerjanje rabeprazola ni klinično pomembno vplivalo na izpostavljenost kapmatinibu.

Vpliv zdravila Tabrecta na druga zdravila

Substrati encimov CYP

Pri sočasnem odmerjanju kapmatiniba z občutljivim substratom CYP1A2 kofeinom so opazali zmerno zaviranje CYP1A2. Sočasno odmerjanje kapmatiniba (400 mg dvakrat na dan) s kofeinom je povzročilo povečanje AUC_{inf} kofeina za 134 %. V primeru sočasnega odmerjanja kapmatiniba s substrati CYP1A2 z nizkim terapevtskim indeksom, kot sta teofilin in tizanidin, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka teh zdravil.

Do klinično pomembnih interakcij med kapmatinibom in substrati CYP3A najverjetneje ne prihaja, saj sočasno odmerjanje kapmatiniba ni klinično pomembno vplivalo na izpostavljenost midazolamu (ki je substrat CYP3A).

Substrati P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistant protein)

Pri bolnikih z rakom je sočasno odmerjanje digoksina (substrata P-gp) z večkratnimi odmerki kapmatiniba (400 mg dvakrat na dan) povzročilo povečanje AUC_{inf} digoksina za 47 % in zvišanje C_{max} za 74 % v primerjavi z odmerjanjem samo digoksina. Pri bolnikih z rakom je sočasno odmerjanje rosuvastatina (substrata BCRP) z večkratnimi odmerki kapmatiniba (400 mg dvakrat na dan) povzročilo povečanje AUC_{inf} rosuvastatina za 108 % in zvišanje C_{max} za 204 % v primerjavi z odmerjanjem samo rosuvastatina. Sočasno odmerjanje zdravila Tabrecta s katerim od substratov P-gp ali BCRP lahko poveča incidenco in izraženost neželenih učinkov teh substratov. Pri sočasnem odmerjanju zdravila Tabrecta skupaj s substrati P-gp (digoksin, dabigatraneteksilat, kolhicin, sitagliptin, saksagliptin in posakonazol) ali BCRP (metotreksat, rosuvastatin, pravastatin, mitoksantron in sulfasalazin) je potrebna previdnost. V primeru sočasnega odmerjanja kapmatiniba s substrati P-gp ali BCRP z nizkim terapevtskim indeksom je lahko potrebno zmanjšanje odmerka sočasno odmerjanega zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Spolno aktivne ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode z možnostjo za neželeno nosečnost manj kot 1 %) v času uporabe zdravila Tabrecta in še najmanj 7 dni po prejemu zadnjega odmerka.

Bolniki moškega spola, katerih spolne partnerke so noseče, bi lahko bile noseče ali lahko zanosijo, morajo v času uporabe zdravila Tabrecta in še najmanj 7 dni po prejemu zadnjega odmerka pri spolnih odnosih uporabljati kondom.

Nosečnost

Podatkov o uporabi kapmatiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Na podlagi študij na živalih in mehanizma delovanja se domneva, da kapmatinib povzroča kongenitalne malformacije, če se ga uporablja med nosečnostjo. Zdravila Tabrecta se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s kapmatinibom.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tabrecta preveriti status nosečnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se po odmerjanju zdravila Tabrecta, kapmatinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni dovolj podatkov o izločanju kapmatiniba/presnovkov v mleko pri živalih. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zaradi možnosti za pojav resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je treba prenehati z dojenjem za čas med zdravljenjem z zdravilom Tabrecta in še najmanj 7 dni po prejemu zadnjega odmerka.

Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu kapmatiniba na plodnost pri ljudeh. Študij vpliva kapmatiniba na plodnost pri živalih niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tabrecta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogostejši neželeni učinki so periferni edemi (68,1 %), navzea (45,0 %), utrujenost (35,6 %), zvišana vrednost kreatinina v krvi (35,0 %), bruhanje (25,6 %), dispneja (23,8 %), zmanjšan apetit (21,9 %) in bolečine v hrbtu (21,3 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so periferni edemi (17,5 %), zvišana vrednost lipaze (9,4 %), utrujenost (8,8 %), zvišana vrednost ALT (8,1 %), dispneja (6,9 %) in zvišana vrednost amilaze (5,6 %).

O resnih neželenih učinkih so poročali pri 38 od 160 bolnikov (23,8 %), ki so prejeli zdravilo Tabrecta. Med resnimi neželenimi učinki, do katerih je prišlo pri >2 % bolnikov, so bili dispneja (6,3 %), intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis (5,0 %), celulitis (3,1 %) in periferni edemi (3,1 %).

O prekinitvi odmerjanja so poročali pri 84 od 160 bolnikov (52,5 %). Med neželenimi učinki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti odmerjanje, so bili periferni edemi (16,9 %), zvišana vrednost kreatinina v krvi (13,1 %), zvišana vrednost lipaze (8,1 %), navzea (8,1 %), zvišana vrednost ALT (6,3 %), zvišana vrednost amilaze (5,6 %), utrujenost (5,6 %), bruhanje (5,6 %), dispneja (4,4 %), zvišana vrednost bilirubina v krvi (3,1 %) in zvišana vrednost AST (3,1 %).

O znižanju odmerka so poročali pri 53 od 160 bolnikov (33,1 %). Med neželenimi učinki, zaradi katerih je bilo treba znižati odmerek, so bili periferni edemi (18,8 %), zvišana vrednost ALT (5,0 %), zvišana vrednost kreatinina v krvi (3,8 %), utrujenost (3,1 %) in navzea (2,5 %).

O dokončni ukinitvi zdravljenja so poročali pri 22 od 160 bolnikov (13,8 %). Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Tabrecta, so bili intersticijska pljučna bolezen oziroma pnevmonitis (3,8 %), periferni edemi (2,5 %), zvišana vrednost AST (1,9 %), utrujenost (1,9 %), zvišana vrednost ALT (1,3 %), zvišana vrednost bilirubina v krvi (1,3 %), dispneja (1,3 %), zvišana vrednost lipaze (1,3 %), zvišana vrednost amilaze (0,6 %), zvišana vrednost kreatinina v krvi (0,6 %) in urtikarija (0,6 %).

Seznam neželenih učinkov

Varnost uporabe zdravila Tabrecta so ovrednotili pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC v ključni globalni prospektivni večkohortni nerandomizirani odprti študiji faze II (GEOMETRY mono-1) v vseh kohortah (N=373) ne glede na predhodno zdravljenje ali status disregulacije MET (mutacija in/ali amplifikacija). Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti neželenih dogodkov iz kateregakoli vzroka, ugotovljenih pri 160 bolnikih z mutacijo s preskakovanjem METex14, ki so bili izpostavljeni kapmatinibu v priporočenem odmerku, medtem ko pogostnosti sprememb v laboratorijskih parametrih temeljijo na poslabšanju od izhodiščnih vrednosti za najmanj 1 stopnjo, pri čemer so stopnje opredeljene po CTCAE različica 4.03. Varnostna profila vseh bolnikov študije GEOMETRY mono-1 (N=373) in bolnikov z mutacijo s preskakovanjem METex14 (N=160) sta primerljiva. V vseh kohortah z mutacijo MET skupaj je bilo mediano trajanje izpostavljenosti kapmatinibu 34,9 tedna (od 0,4 do 269,6 tedna). Med bolniki, ki so prejeli kapmatinib, jih je bilo 55,0 % izpostavljenih zdravilu najmanj 6 mesecev, 36,3 % pa jih je bilo izpostavljenih zdravilu najmanj eno leto.

Neželeni učinki iz kliničnih študij (preglednica 3) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Posamezen neželeni učinek je razporejen v ustrezno kategorijo pogostnosti na osnovi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$). V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Neželeni učinki pri bolnikih (N=160), ki so nosilci mutacije s preskakovanjem METex14, v študiji GEOMETRY mono-1

Neželeni učinek	Vse stopnje Kategorija pogostnosti	Vse stopnje %	Stopnja 3/4 %
Infekcijske in parazitske bolezni			
celulitis	pogosti	5,6	2,5*
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšan apetit	zelo pogosti	21,9	1,3*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
dispneja	zelo pogosti	23,8	6,9*
kašelj	zelo pogosti	17,5	0,6*
intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis ¹	pogosti	7,5	4,4*
Bolezni prebavil			
bruhanje	zelo pogosti	25,6	0,6*
navzea	zelo pogosti	45,0	0,6*
diareja	zelo pogosti	16,9	-
obstipacija	zelo pogosti	13,1	1,3*
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost [†]	občasni	0,3	0,3
Bolezni kože in podkožja			
srbenje	zelo pogosti	10,6	0,6*
izpuščaj ²	zelo pogosti	10,0	-
urtikarija	pogosti	2,5	0,6*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
periferni edemi ³	zelo pogosti	68,1	17,5*
zvišana telesna temperatura ⁴	zelo pogosti	11,9	1,3*
utrujenost ⁵	zelo pogosti	35,6	8,8*
bolečine v hrbtu	zelo pogosti	21,3	1,3*
zmanjšanje telesne mase	zelo pogosti	12,5	-
nekardialna bolečina v prsnem košu ⁶	pogosti	9,4	1,3*
Preiskave			
znižana vrednost albuminov	zelo pogosti	78,3	1,9*
zvišana vrednost kreatinina	zelo pogosti	74,5	0,6*
zvišana vrednost alanin aminotransferaze	zelo pogosti	45,9	11,5
zvišana vrednost amilaze	zelo pogosti	37,2	7,1
zvišana vrednost lipaze	zelo pogosti	33,3	11,5
zvišana vrednost aspartat aminotransferaze	zelo pogosti	33,8	5,7
znižana vrednost fosfatov	zelo pogosti	30,1	4,5
znižana vrednost natrija	zelo pogosti	22,9	4,5
zvišana vrednost bilirubina	pogosti	8,3	0,6*
1 Izraz intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis vključuje prednostne izraze intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis in organizirana pljučnica. 2 Izraz izpuščaj vključuje prednostne izraze izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj in vezikulozni izpuščaj. 3 Izraz periferni edemi vključuje prednostna izraza periferni edemi in periferno otekanje. 4 Izraz zvišana telesna temperatura vključuje prednostna izraza zvišana telesna temperatura in pireksija. 5 Izraz utrujenost vključuje prednostna izraza utrujenost in astenija. 6 Izraz nekardialna bolečina v prsnem košu vključuje prednostne izraze neprijeten občutek v prsnem košu, mišičnoskeletna bolečina v prsnem košu in nekardialna bolečina v prsnem košu. * V študiji GEOMETRY mono-1 pri bolnikih z mutacijo s preskakovanjem METex14 niso poročali o nobenem neželenem učinku stopnje 4. † Preobčutljivost so opazili pri bolnikih s solidnimi tumorji, ki so se zdravili z zdravilom Tabrecta v monoterapiji (N=580). Preobčutljivost so opazili tudi ob uporabi zdravila po prihodu na trg in ob uporabi zdravila Tabrecta v programih razširjenega dostopa. O primerih akutne okvare ledvic (n=1), ledvične odpovedi (n=4) in akutnega pankreatitisa (n=1) so poročali v študiji GEOMETRY mono-1 pri bolnikih z amplifikacijo MET.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

O intersticijski pljučni bolezni/pnevmonitisu katerekoli stopnje so poročali pri 12 od 160 bolnikov (7,5 %). O intersticijski pljučni bolezni/pnevmonitisu stopnje 3 so poročali pri 7 bolnikih (4,4 %), pri čemer je prišlo do enega smrtnega primera pnevmonitisa zaradi zdravljenja (0,6 %) in do enega smrtnega primera organizirane pljučnice (0,6 %). Do intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa je prišlo pri 6 od 63 bolnikov (9,5 %) z anamnezo predhodne radioterapije in pri 6 od 97 bolnikov (6,2 %), ki predhodno niso imeli radioterapije. Šestim bolnikom (3,8 %) so zaradi intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa ukinili zdravljenje z zdravilom Tabrecta. Do intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa je večinoma prišlo v približno prvih 3 mesecih zdravljenja. Mediani čas do pojava intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa stopnje 3 ali več je bil 7,9 tedna (od 0,7 do 88,4 tedna).

Učinki na jetra

O zvišanju vrednosti ALT/AST katerekoli stopnje so poročali pri 24 od 160 bolnikov (15,0 %). Zvišanja vrednosti ALT/AST stopnje 3 ali 4 so opazili pri 13 od 160 bolnikov (8,1 %), ki so prejeli zdravilo Tabrecta. Trem bolnikom (1,9 %) so zaradi zvišanja vrednosti ALT/AST ukinili zdravljenje z

zdravilom Tabrecta. Do zvišanja vrednosti ALT/AST je večinoma prišlo v približno prvih 3 mesecih zdravljenja. Mediani čas do zvišanja vrednosti ALT/AST stopnje 3 ali več je bil 6,4 tedna (od 2,1 do 17,9 tedna).

Zvišanje vrednosti pankreatičnih encimov

O zvišanju vrednosti amilaze/lipaze katerekoli stopnje so poročali pri 27 od 160 bolnikov (16,9 %). O zvišanju vrednosti amilaze/lipaze stopnje 3 ali 4 so poročali pri 18 od 160 bolnikov (11,3 %), ki so prejeli zdravilo Tabrecta. Trem bolnikom (1,9 %) so zaradi zvišanja vrednosti amilaze/lipaze ukinili zdravljenje z zdravilom Tabrecta. Mediani čas do zvišanja vrednosti amilaze/lipaze stopnje 3 ali več je bil 10,1 tedna (od 2,3 do 68,0 tedna).

Periferni edemi

O perifernih edemih katerekoli stopnje so poročali pri 109 od 160 bolnikov (68,1 %). Ta neželeni učinek vključuje prednostna izraza periferni edemi, ki so bili najbolj pogosti in do katerih je prišlo pri 65,6 % bolnikov, in periferno otekanje, do katerega je prišlo pri 4,4 % bolnikov. O perifernih edemih stopnje 3 ali 4 so poročali pri 28 od 160 bolnikov (17,5 %), ki so prejeli zdravilo Tabrecta. Štirim bolnikom (2,5 %) so zaradi perifernih edemov ukinili zdravljenje z zdravilom Tabrecta. Mediani čas do pojava perifernih edemov stopnje 3 ali več je bil 30,1 tedna (od 1,4 do 219,1 tedna).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

V študiji GEOMETRY mono-1 je bilo od 160 bolnikov, ki so imeli mutacijo s preskakovanjem METex14 in so prejeli kapmatinib 400 mg dvakrat na dan, 85 % starih 65 let ali več, 4,4 % pa jih je bilo starih 85 let ali več. Pojavljanje dogodkov stopnje ≥ 3 se je povečevalo s starostjo. Z zdravljenjem povezani resni neželeni dogodki so bili pri bolnikih, ki so bili stari od ≥ 65 do < 75 let, (23,2 %) in pri tistih, ki so bili stari ≥ 85 let, (28,6 %) pogostejši kot pri bolnikih, ki so bili stari od ≥ 75 do < 85 let, (8,5 %) in tistih, ki so bili mlajši od 65 let, (8,3 %), pri čemer je možnost primerjanja omejena zaradi majhne velikosti vzorca bolnikov, ki so bili stari ≥ 85 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Tabrecta v kliničnih študijah je malo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in jim v primeru suma na preveliko odmerjanje uvesti splošne podpirne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EX17.

Mehanizem delovanja

Kapmatinib je zaviralec MET receptorske tirozin kinaze. Kapmatinib zavira fosforilacijo MET (tako avtofosforilacijo kot fosforilacijo, ki jo sproži ligand hepatocitni rastni faktor [HGF-hepatocyte growth factor]), z MET posredovano fosforilacijo proteinov nadaljnjega signaliziranja, pa tudi proliferacijo in preživetje od MET odvisnih tumorskih celic.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Po odmerjanju zdravila Tabrecta v priporočenem odmerku kapmatinib ni podaljšal intervala QT v klinično pomembnem obsegu.

Določanje statusa genetske spremembe s preskakovanjem METex14

V študiji GEOMETRY mono-1 so prisotnost mutacije s preskakovanjem MET eksona 14 določali s kvalitativno PCR metodo v realnem času (RT-PCR), namenjeno za določanje mRNA, ki vsebuje mutacijo s preskakovanjem MET eksona 14, v vzorcih človeškega tkiva, fiksiranih s formalinom in vdelanih v parafin. Navedena metoda je indicirana kot pomoč pri izbiranju bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom za zdravljenje s kapmatinibom z ugotavljanjem, ali je pri bolniku v tumorskem tkivu v mRNA prisotna mutacija MET, ki povzroči delecijo brez premika bralnega okvirja (in-frame deletion) celotnega eksona 14 (141 baz).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost kapmatiniba pri zdravljenju bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo s preskakovanjem MET eksona 14 (METex14) so proučevali v prospektivni večkohortni nerandomizirani odprti študiji faze II GEOMETRY mono-1. Bolnike (N=373) so vključili v študijske kohorte na podlagi predhodnega zdravljenja in statusa disregulacije MET (mutacija in/ali amplifikacija). Bolnike z mutacijo s preskakovanjem METex14 (N=160) so vključili v kohorte z mutacijo MET ne glede na amplifikacijo MET. Izkazana učinkovitost kapmatiniba temelji na podatkih kohort 4 in 6, v kateri je bilo vključenih 100 predhodno zdravljenih bolnikov.

Bolniki z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so bili primerni za vključitev v kohorte z mutacijo MET, so morali imeti negativni status divjega tipa receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR-epidermal growth factor receptor) (za mutaciji delecijo eksona 19 in substitucijo eksona 21 L858R) in anaplastične limfomske kinaze (ALK-anaplastic lymphoma kinase) ter mutacijo s preskakovanjem METex14 in najmanj eno merljivo lezijo po merilih Kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih različica 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST v1.1) in oceno stanja splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern cooperative oncology group) 0 do 1. Za vključitev v študijo niso bili primerni bolniki, ki so imeli simptomatske metastaze v centralnem živčevju in niso bili nevrološko stabilni ali so v predhodnih 2 tednih za obvladovanje simptomov centralnega živčevja potrebovali vedno večje odmerke kortikosteroidov, bolniki s klinično pomembno neobvladano srčno boleznijo in bolniki, ki so bili že prej zdravljeni s katerim od zaviralcev MET ali HGF.

Skupno so v kohorte z mutacijo MET vključili in zdravili z zdravilom Tabrecta 100 predhodno zdravljenih odraslih bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo s preskakovanjem METex14. Bolniki so predhodno prejeli 1 ali 2 liniji sistemskega zdravljenja za napredovalo bolezen, z izjemo treh bolnikov (3,0 %), ki so pred

zdravljenjem s kapmatinibom prejeli 3 linije sistemskega zdravljenja. Mediano trajanje izpostavljenosti kapmatinibu je bilo 27,9 tedna.

Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali, dokler ni prišlo do dokumentiranega napredovanja bolezni, neprenašanja zdravljenja oziroma dokler raziskovalec ni presodil, da bolnik od zdravljenja nima več klinične koristi.

Demografske karakteristike predhodno zdravljenih bolnikov so bile naslednje: 56 % žensk, mediana starost 70 let (od 49 do 90 let), 29 % starih 75 let ali več, 73 % belcev, 24 % azijske rase in 1,0 % črne rase, 59 % jih ni nikoli kadilo, 37 % je bilo nekdanjih kadilcev, 78 % jih je imelo adenokarcinom, 26 % jih je imelo oceno splošne zmogljivosti po ECOG 0, 73 % pa 1 in 17 % jih je imelo metastaze v centralnem živčevju. Pri večini bolnikov (62 %) je bila bolezen v stadiju IV. Enaindevetdeset odstotkov bolnikov je predhodno prejelo kemoterapijo, 86 % jih je predhodno prejelo kemoterapijo na podlagi platine, 32 % jih je predhodno prejelo imunoterapijo in 16 % jih je predhodno prejelo dve sistemski terapiji.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bila celokupna stopnja odziva (ORR-overall response rate) po presoji neodvisnega odbora za slep pregled rezultatov (BIRC-Blinded Independent Review Committee) po merilih RECIST 1.1. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo trajanje odziva (DOR-duration of response) po presoji odbora BIRC.

Rezultati za oceno učinkovitosti iz študije GEOMETRY mono-1 za predhodno zdravljene bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo s preskakovanjem METex14 so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4 Rezultati za oceno učinkovitosti po presoji odbora BIRC pri predhodno zdravljenih bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo s preskakovanjem METex14, ki so prejeli zdravilo Tabrecta v študiji GEOMETRY mono-1 (zadnji obisk zadnjega preiskovanca: 16. maj 2023)

Parametri za oceno učinkovitosti	celotna populacija predhodno zdravljenih bolnikov (N=100)	kohorta 4 (2/3L) N=69	kohorta 6 (2L) N=31
Celokupna stopnja odziva^a (95-odstotni IZ)^b	44,0 % (34,1; 54,3)	40,6 % (28,9; 53,1)	51,6 % (33,1; 69,8)
popolni odziv, n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
delni odziv, n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Trajanje odziva^a	44	28	16
število bolnikov z odzivom, n			
mediana, meseci (95-odstotni IZ) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; 27,60)
Okrajšave: IZ: interval zaupanja ORR: CR (popolni odziv, complete response) +PR (delni odziv, partial response) ^a po merilih RECIST v1.1 ^b natančna vrednost binomnega 95-odstotnega intervala zaupanja po Clopper-Pearsonovi metodi ^c na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene			

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tabrecta za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju malignih pljučnih tumorjev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kapmatinib je izkazal z velikostjo odmerka sorazmerno povečanje sistemske izpostavljenosti (AUC_{inf} in C_{max}) pri vseh testiranih odmerkih (od 200 do 400 mg dvakrat na dan). Stanje dinamičnega ravnovesja je predvidoma doseženo po približno 3 dneh peroralnega odmerjanja kapmatiniba 400 mg dvakrat na dan, z geometrično sredino razmerja kopičenja 1,39 (koeficient variacije (CV): 42,9 %). Ocenjena interindividualna variabilnost za C_{max} je bila 38 %, za AUC_{tau} pa 40 %.

Absorpcija

Pri ljudeh se kapmatinib po peroralnem odmerjanju hitro absorbira. Pri bolnikih z rakom je pri odmerjanju na tešče do najvišje koncentracije kapmatiniba (C_{max}) prišlo približno 1 do 2 uri (T_{max}) po peroralnem odmerjanju tablet s 400 mg kapmatiniba. T_{max} na poln želodec je približno 4 do 6 ur. Ocenjena absorpcija kapmatiniba v tabletah po peroralnem odmerjanju je več kot 70 %.

Vpliv hrane

Vnos hrane ne vpliva na biološko uporabnost kapmatiniba v klinično pomembnem obsegu. Zdravilo Tabrecta se lahko daje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Pri odmerjanju kapmatiniba skupaj s hrano pri zdravih osebah je bila po peroralni aplikaciji enkratnega odmerka 600 mg skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob AUC_{inf} kapmatiniba za 46 % večja, C_{max} pa enaka kot pri odmerjanju kapmatiniba na tešče. Obrok z nizko vsebnostjo maščob pri zdravih osebah ni imel klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost kapmatinibu.

Pri odmerjanju kapmatiniba 400 mg dvakrat na dan pri bolnikih z rakom je bila izpostavljenost kapmatinibu (AUC_{0-12h}) po odmerjanju kapmatiniba skupaj s hrano približno enaka kot po odmerjanju na tešče.

Porazdelitev

Kapmatinib se v 96 % veže na humane plazemske proteine, in sicer neodvisno od koncentracije. Pri bolnikih z rakom je navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) 164 litrov.

Razmerje koncentracij v krvi in plazmi je bilo 1,5 (v okviru koncentracij 10 do 1000 ng/ml), vendar se je pri višjih koncentracijah (pri koncentraciji 10 000 ng/ml) zmanjšalo na 0,9, kar kaže na nasičenost porazdelitve v eritrocite.

Kapmatinib prehaja krvno-možgansko pregrado (glejte poglavje 5.3).

Biotransformacija

Rezultati študij *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se kapmatinib iz telesa izloča pretežno s presnavljanjem s citokromom P450 (CYP) 3A4 (v 40 % do 50 %) in aldehyd oksidazo (40 %). Biotransformacija kapmatiniba poteka predvsem z metaboličnimi reakcijami faze I, med drugim s C-hidroksilacijo, tvorbo laktama, N-oksidacijo, N-dealkilacijo, tvorbo karboksilne kisline in kombinacijami navedenih reakcij. Reakcije faze II vključujejo glukuronidacijo oksigeniranih presnovkov. Od radioaktivnih komponent v plazmi največji del predstavlja nespremenjeni kapmatinib (42,9 % AUC_{0-12h} radioaktivnosti). Poglavitni presnovek v krvnem obtoku M16 (CMN288) je farmakološko neaktiven in predstavlja 21,5 % AUC_{0-12h} radioaktivnosti v plazmi.

Izločanje

Efektivni razpolovni čas izločanja (izračunan na osnovi geometrične sredine razmerja kopičenja) kapmatiniba je 6,54 ure. Geometrična sredina navideznega očistka kapmatiniba po peroralnem odmerjanju v stanju dinamičnega ravnovesja (CL_{ss}/F) je znašala 19,8 litra/uro.

Kapmatinib se izloča pretežno s presnavljanjem in nato z blatom. Pri zdravih osebah so po enkratni peroralni aplikaciji s [¹⁴C] označenega kapmatiniba 78 % celotne radioaktivnosti prestregli v blatu, 22 % pa v urinu. Izločanje nespremenjenega kapmatiniba z urinom je zanemarljivo.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Med bolniki, ki so bili stari 65 let ali več oziroma 75 let ali več in mlajšimi bolniki na splošno niso opazili razlik v varnosti uporabe in učinkovitosti zdravila.

Vpliv starosti, spola, rase in telesne mase

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost, spol, rasa in telesna masa nimajo klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost kapmatinibu.

Okvara ledvic

Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize, ki je vključevala 207 bolnikov z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina [CL_{Cr}] ≥90 ml/min), 200 bolnikov z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 60 do 89 ml/min) in 94 bolnikov z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 30 do 59 ml/min), blaga ali zmerna okvara ledvic ni imela klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost kapmatinibu. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 15 do 29 ml/min) uporabe zdravila Tabrecta niso proučevali (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Študijo so izvedli z enkratnim odmerkom 200 mg kapmatiniba pri osebah, ki so imele različne stopnje okvare jeter po klasifikaciji Child-Pugh, niso pa imele raka. Geometrična sredina sistemske izpostavljenosti (AUC_{inf}) kapmatiniba je bila pri osebah z blago okvaro jeter (N=6) za približno 23 % manjša, pri osebah z zmerno okvaro jeter (N=8) za 9 % manjša, pri osebah s hudo okvaro jeter (N=6) pa za 24 % večja kot pri osebah z normalno jetrno funkcijo (N=9). Blaga, zmerna ali huda okvara jeter ni imela klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost kapmatinibu.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Povezanost med izpostavljenostjo kapmatinibu in odzivom ter časovni potek farmakodinamičnega odziva nista znana.

In vitro vrednotenje potenciala zdravila za interakcije

Interakcije med encimi in zdravilom Tabrecta

Študije *in vitro* so pokazale, da je kapmatinib zaviralec CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Kapmatinib kaže tudi šibko indukcijo CYP2B6 in CYP2C9 v kulturi humanih hepatocitov. Po podatkih simulacij PBPK je zelo malo verjetno, da bi odmerjanje kapmatiniba 400 mg dvakrat na dan povzročalo klinično pomembno medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi učinka na CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19.

Interakcije med prenašalci in zdravilom Tabrecta

Po podatkih raziskav *in vitro* je kapmatinib substrat P-gp, ni pa substrat BCRP ali proteina za odpornost na več zdravil (MRP2-multidrug resistance-associated protein). Kapmatinib ni substrat prenašalcev, ki so vpleteni v aktivni privzem v jetra v primarnih humanih hepatocitih.

Po podatkih raziskav *in vitro* sta kapmatinib in njegov glavni presnovek CMN288 izkazala reverzibilno zaviranje ledvičnih prenašalcev MATE1 in MATE2K. Kapmatinib pri klinično pomembnih koncentracijah lahko zavira MATE1 in MATE2K.

Po podatkih raziskav *in vitro* kapmatinib reverzibilno zavira prenašalce privzema v jetra OATP1B1, OATP1B3 in OCT1. Vendar pa v koncentracijah, ki jih doseže pri terapevtskih odmerkih, kapmatinib predvidoma ne povzroča klinično pomembnega zaviranja privzemnih prenašalcev OATP1B1,

OATP1B3 in OCT1. Kapmatinib ni zaviralec ledvičnih prenašalcev OAT1 in OAT3. Kapmatinib *in vitro* ni zaviralec MRP2.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnosti pri večkratnih odmerkih

Pri podganah so po odmerjanju zdravila do izpostavljenosti, ki je $\geq 2,9$ -krat presegala klinično izpostavljenost pri ljudeh glede na AUC pri odmerjanju 400 mg dvakrat na dan, opazali znake toksičnega delovanja na centralno živčevje (kot so tremor in/ali konvulzije) in histopatološke znake vakuolizacije bele substance v talamusu, kavdatnem jedru in v putamenskem predelu mezencefalona. V raziskavah na opicah cynomolgus niso opazili znakov toksičnega delovanja na centralno živčevje ali možganskih patologij. Ni znano, kolikšen pomen imajo izsledki glede učinkov na centralno živčevje pri podganah za človeka.

Pri podganah je kapmatinib prehajal krvno-možgansko pregrado z razmerjem med izpostavljenostjo v možganih in krvi (AUC_{inf}) približno 9 %.

Pri opičjih samcih, ki so 13 tednov prejeli zdravilo do izpostavljenosti, ki je $\geq 4,7$ -krat presegala klinično izpostavljenost pri ljudeh glede na AUC pri odmerjanju 400 mg dvakrat na dan, so v jetrih opazili reverzibilno minimalno do blago subkapsularno nevtrofilno infiltracijo, povezano z nekrozo posameznih celic.

Genotoksičnost

Po podatkih iz standardne serije testiranj *in vitro* in *in vivo* kapmatinib ni genotoksičen.

Reprodukтивna toksičnost

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih je kapmatinib deloval teratogeno in fetotoksično pri ravneh odmerjanja, ki niso povzročale maternalne toksičnosti. Pri podganah so opazili zmanjšano telesno maso ploda in povečano incidenco razvojnih nepravilnosti okončin pri mladičih in plodih pri maternalni izpostavljenosti, ki je predstavljala $\geq 0,89$ -kratnik predvidene klinične izpostavljenosti (na osnovi AUC). Pri kuncih so opazili malformacije okončin, pljuč in jezika pri maternalni izpostavljenosti, ki je predstavljala $\geq 0,025$ -kratnik predvidene klinične izpostavljenosti.

Fotosenzitivnost

In vitro in *in vivo* testi fotosenzitizacije s kapmatinibom so pokazali, da kapmatinib lahko povzroča fotosenzitizacijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
manitol
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga

Tabrecta 150 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Tabrecta 200 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC (polivinilklorida/polietilena/polivinilidenklorida) na podlagi iz aluminijaste pokrovne folije.

Pakiranja vsebujejo 60 ali 120 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1650/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

20. junij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. marec 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.