

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO



1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tabrecta 150 mg tabletki powlekane

Tabrecta 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabrecta 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera kapmatynibu dichlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 150 mg kapmatynibu.

Tabrecta 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera kapmatynibu dichlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg kapmatynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMCEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Tabrecta 150 mg tabletki powlekane

Jasnopomarańczowo-brązowa, owalna, tabletki obustronnie wypukła, ze ściętymi krawędziami, bez nacięć, z wytłoczonymi literami „DU” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki. Przybliżone wymiary: 18,3 mm (długość) x 7,3 mm (szerokość).

Tabrecta 200 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna, tabletki obustronnie wypukła, ze ściętymi krawędziami, bez nacięć, z wytłoczonymi literami „LO” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki. Przybliżone wymiary: 20,3 mm (długość) x 8,1 mm (szerokość).

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tabrecta stosowany w monoterapii jest wskazany u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. mesenchymal-epithelial transition factor gene, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Tabrecta powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Wybierając pacjentów do leczenia produktem Tabrecta należy kierować się obecnością zmian genetycznych prowadzących do wystąpienia mutacji omijającej METex14 (ang. METex14 skipping mutation) w tkance nowotworu lub w próbkach osocza, wykrytych przy pomocy zwalidowanego testu. Jeśli zmiana genetyczna nie zostanie wykryta w próbce osocza, należy zbadać tkankę nowotworu (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tabrecta wynosi 400 mg doustnie dwa razy na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

Leczenie należy kontynuować w oparciu o indywidualne bezpieczeństwo stosowania i tolerancję oraz tak długo, jak pacjent odnosi korzyści kliniczne z terapii.

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Tabrecta lub wystąpienia wymiotów, nie należy uzupełniać pominiętej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę w wyznaczonym czasie.

Modyfikacje dawki

W Tabeli 1 przedstawiono zalecany schemat zmniejszenia dawki w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi w oparciu o indywidualne bezpieczeństwo stosowania i tolerancję leczenia.

Tabela 1 Schemat zmniejszenia dawki produktu Tabrecta

Dawka	Dawka i schemat	Liczba i moc tabletek
Dawka początkowa	400 mg dwa razy na dobę	Dwie tabletki po 200 mg / dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	300 mg dwa razy na dobę	Dwie tabletki po 150 mg / dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg dwa razy na dobę	Jedna tabletki 200 mg / dwa razy na dobę

W badaniach klinicznych nie badano dawek produktu Tabrecta mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu leczniczego Tabrecta w razie wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Modyfikacje dawki produktu leczniczego Tabrecta w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja dawki
Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc	Dowolny stopień nasilenia związany z leczeniem	Trwale zakończyć leczenie produktem Tabrecta.
Izolowane zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT względem wartości początkowej, bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej	Stopień 3. (>5,0 do $\leq 20,0$ x GGN)	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta, do czasu powrotu aktywności AlAT/AspAT do stopnia początkowego. Jeśli powrót do wartości początkowej nastąpi w ciągu 7 dni, wznowić leczenie produktem Tabrecta w tej samej dawce, w przeciwnym razie wznowić podawanie produktu Tabrecta zmniejszając dawkę zgodnie z Tabelą 1.
	Stopień 4. (>20,0 x GGN)	Trwale zakończyć leczenie produktem Tabrecta.
Zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej, przy braku cholestazy lub hemolizy	Jeśli aktywność AlAT i (lub) AspAT wyniesie >3 x GGN, a stężenie bilirubiny całkowitej >2 x GGN, bez względu na wartości początkowe.	Trwale zakończyć leczenie produktem Tabrecta.
Izolowane zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowej, bez jednoczesnego zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT	Stopień 2. (>1,5 do $\leq 3,0$ x GGN)	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta do czasu powrotu stężenia bilirubiny do stopnia początkowego. Jeśli powrót do wartości początkowej nastąpi w ciągu 7 dni, wznowić leczenie produktem Tabrecta w tej samej dawce, w przeciwnym razie wznowić podawanie produktu Tabrecta zmniejszając dawkę, zgodnie z Tabelą 1.
	Stopień 3. (>3,0 do $\leq 10,0$ x GGN)	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta do czasu powrotu stężenia bilirubiny do stopnia początkowego. Jeśli powrót do wartości początkowej nastąpi w ciągu 7 dni, wznowić leczenie produktem Tabrecta zmniejszając dawkę, zgodnie z Tabelą 1, w przeciwnym razie zakończyć leczenie produktem Tabrecta i nie wznowiać.
	Stopień 4. (>10,0 x GGN)	Trwale zakończyć leczenie produktem Tabrecta.

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy	Stopień 2. (>1,5 do $\leq 3,0$ x GGN)	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta do czasu powrotu stężenia kreatyniny w surowicy do stopnia początkowego. Jeśli nastąpi powrót do wartości początkowych, wznowić leczenie produktem Tabrecta w tej samej dawce.
	Stopień 3. (>3,0 do $\leq 6,0$ x GGN)	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta do czasu powrotu stężenia kreatyniny w surowicy do stopnia początkowego. Jeśli nastąpi powrót do wartości początkowych, wznowić leczenie produktem Tabrecta zmniejszając dawkę, zgodnie z Tabelą 1.
	Stopień 4. (>6,0 x GGN)	Trwale zakończyć leczenie produktem Tabrecta.
Wymioty	Stopień 2.	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 . Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , wznowić podawanie produktu Tabrecta w tej samej dawce.
	Stopień 3.	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 2 . Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 2 , wznowić podawanie produktu Tabrecta zmniejszając dawkę, zgodnie z Tabelą 1.
	Stopień 4.	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 2 . Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 2 , wznowić podawanie produktu Tabrecta zmniejszając dawkę, zgodnie z Tabelą 1.

Inne działania niepożądane	Stopień 2.	Utrzymać poziom dawki. Jeśli nie jest tolerowany, rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu Tabrecta do ustąpienia objawów, następnie wznowić podawanie produktu Tabrecta zmniejszając dawkę, zgodnie z Tabelą 1.
	Stopień 3.	Czasowo wstrzymać leczenie produktem Tabrecta do czasu ustąpienia objawów, następnie wznowić podawanie produktu Tabrecta zmniejszając dawkę, zgodnie z Tabelą 1.
	Stopień 4.	Trwale zakończyć leczenie produktem Tabrecta.
<p>Skróty: ALAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; GGN, górna granica normy. Stopnie nasilenia według kryteriów CTCAE wersja 4.03 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych). Wartość początkowa = w chwili rozpoczynania leczenia</p>		

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie badano stosowania produktu leczniczego Tabrecta w tej grupie pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tabrecta u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tabrecta należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku. Zaleca się, by pacjenci z trudnościami w przełykaniu przyjmowali produkt leczniczy Tabrecta z pokarmem. Tabletki należy połykać w całości, co zapewni przyjęcie pełnej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena występowania zmian prowadzących do pominięcia METex14

W celu stwierdzenia obecności zmian prowadzących do pominięcia METex14 w materiale tkankowym lub próbkach osocza ważny jest dobór zwalidowanej, wiarygodnej metody badania, aby

uniknąć wystąpienia wyników fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich. Charakterystyka testów zastosowanych w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1.

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc, które mogą prowadzić do zgonu, występowały u pacjentów leczonych produktem Tabrecta (patrz punkt 4.8). Należy niezwłocznie wykonać badania u każdego pacjenta z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony układu oddechowego, wskazującymi na chorobę śródmiąższową płuc/zapalenie płuc (np. duszności, kaszel, gorączka). Należy natychmiast wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tabrecta u pacjentów z podejrzeniem choroby śródmiąższowej płuc /zapalenia płuc oraz zakończyć leczenie i nie wznawiać go, jeśli inne potencjalne przyczyny choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc nie zostaną zidentyfikowane (patrz punkt 4.2).

Wpływ na wątrobę

U pacjentów leczonych produktem Tabrecta występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8). Należy wykonać próby czynnościowe wątroby (w tym oznaczenie aktywności ALAT, AspAT i stężenia bilirubiny całkowitej) przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie raz na miesiąc lub według wskazań klinicznych, z częstszymi badaniami u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny. W zależności od nasilenia działań niepożądanych należy czasowo wstrzymać podawanie, zmniejszyć dawkę lub trwale zakończyć leczenie produktem Tabrecta (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności enzymów trzustki

U pacjentów leczonych produktem Tabrecta występowało zwiększenie aktywności amylazy i lipazy (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować aktywność amylazy i lipazy na początku leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia produktem Tabrecta. W zależności od nasilenia działań niepożądanych należy czasowo wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub trwale zakończyć leczenie produktem Tabrecta (patrz punkt 4.2).

Działanie toksyczne na zarodek i płód

Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania leku, produkt leczniczy Tabrecta może powodować uszkodzenia płodu, gdy jest podawany kobietom w okresie ciąży, z powodu jego toksycznego działania na płód i właściwości teratogennych (patrz punkt 4.6). Kobiety w ciąży i kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu, jeśli produkt Tabrecta jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia produktem Tabrecta. Kobiety w wieku rozrodczym aktywne seksualnie powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Tabrecta i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tabrecta należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Mężczyźni, których partnerki seksualne są w ciąży, prawdopodobnie są w ciąży lub które mogłyby zajść w ciążę, powinni używać prezerwatyw w trakcie leczenia produktem Tabrecta i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na światło

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia produktem Tabrecta (patrz punkt 5.3). W badaniu GEOMETRY mono-1 zalecano, aby pacjenci ograniczyli bezpośrednią ekspozycję na światło ultrafioletowe w trakcie leczenia produktem Tabrecta i stosowali następujące środki ostrożności: stosowanie kremu z filtrem ochronnym na częściach ciała narażonych na działanie światła, noszenie odzieży ochronnej i okularów przeciwsłonecznych. Stosowanie tych środków należy kontynuować przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Istnieje możliwość wystąpienia interakcji międzylekowych z produktem Tabrecta jako lekiem, którego właściwości ulegają zmianie lub który powoduje zmianę właściwości innych leków (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kapmatynib jest metabolizowany przez enzym CYP3A4 i oksydazę aldehydową. Nie oceniano ryzyka wystąpienia interakcji między lekami za pośrednictwem oksydazy aldehydowej, ponieważ nie ma potwierdzonych, klinicznie istotnych inhibitorów.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Tabrecta

Silne inhibitory CYP3A

U osób zdrowych jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg kapmatynibu z silnym inhibitorem CYP3A, itrakonazolem (200 mg raz na dobę przez 10 dni), spowodowało zwiększenie AUC_{inf} kapmatynibu o 42% przy braku zmiany C_{max} kapmatynibu w porównaniu z podaniem samego kapmatynibu. Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem działań niepożądanych podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Tabrecta z silnymi inhibitorami CYP3A, w tym, lecz nie ograniczonych do klarytromycy, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru z rytonawirem, nefazodonu, nelfinawiru, pozakonazolu, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny, werapamilu i worykonazolu.

Silne induktory CYP3A

U osób zdrowych jednoczesne podanie pojedynczej dawki 400 mg kapmatynibu z silnym induktorem CYP3A, ryfampicyną (600 mg raz na dobę przez 9 dni), spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} kapmatynibu o 67% i zmniejszenie C_{max} o 56% w porównaniu z podaniem samego kapmatynibu. Zmniejszenie ekspozycji na kapmatynib może osłabiać działanie przeciwnowotworowe produktu leczniczego Tabrecta. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Tabrecta z silnymi induktorami CYP3A, w tym, lecz nie ograniczonych do karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Należy rozważyć zastosowanie innego produktu leczniczego, który nie wykazuje lub wykazuje minimalne działanie indukujące CYP3A.

Umiarkowane induktory CYP3A

W symulacjach przeprowadzonych z użyciem modeli farmakokinetycznych opartych na mechanizmach fizjologicznych (ang. physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) przewidziano, że jednoczesne podanie dawki 400 mg kapmatynibu z umiarkowanym induktorem CYP3A, efawirenzem (600 mg na dobę przez 20 dni), spowodowałyby zmniejszenie AUC_{0-12h} kapmatynibu o 44% i zmniejszenie C_{max} o 34% w stanie stacjonarnym w porównaniu z podaniem samego kapmatynibu. Zmniejszenie ekspozycji na kapmatynib może osłabiać działanie przeciwnowotworowe produktu leczniczego Tabrecta. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Tabrecta jednocześnie z umiarkowanymi induktorami CYP3A.

Leki zwiększające odczyn pH w żołądku

Kapmatynib wykazuje rozpuszczalność zależną od odczynu pH i staje się słabo rozpuszczalny w miarę wzrostu wartości pH w warunkach *in vitro*. U osób zdrowych jednoczesne podanie pojedynczej dawki 600 mg kapmatynibu z inhibitorem pompy protonowej, rabeprazolem (20 mg raz na dobę przez 4 dni), spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} kapmatynibu o 25% i zmniejszenie C_{max} o 38% w porównaniu z podaniem samego kapmatynibu. Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej interakcji typu lek-lek pomiędzy kapmatynibem a lekami zmniejszającymi kwasność soku

żołądkowego jest małe, ponieważ jednoczesne podawanie rabeprazolu nie miało klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na kapmatynib.

Wpływ produktu leczniczego Tabrecta na inne produkty lecznicze

Substraty enzymów CYP

Obserwowano umiarkowane zahamowanie czynności CYP1A2, gdy kapmatynib podawano jednocześnie z wrażliwym substratem CYP1A2, kofeiną. Jednoczesne podanie kapmatynibu (400 mg dwa razy na dobę) z kofeiną powodowało zwiększenie AUC_{inf} kofeiny o 134%. Jeśli kapmatynib jest podawany jednocześnie z substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak teofilina i tyzanidyna może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego produktu leczniczego.

Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji typu lek-lek pomiędzy kapmatynibem a substratami CYP3A jest małe, ponieważ jednoczesne podawanie kapmatynibu nie miało klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na midazolam (substrat CYP3A).

Substraty glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP)

U pacjentów chorych na raka jednoczesne podanie digoksyny (substrat P-gp) z wielokrotnymi dawkami kapmatynibu (400 mg dwa razy na dobę) spowodowało zwiększenie AUC_{inf} digoksyny o 47% i zwiększenie C_{max} o 74% w porównaniu z podaniem samej digoksyny. U pacjentów chorych na raka jednoczesne podanie rozuwastatyny (substrat BCRP) z wielokrotnymi dawkami kapmatynibu (400 mg dwa razy na dobę) spowodowało zwiększenie AUC_{inf} rozuwastatyny o 108% i zwiększenie C_{max} o 204% w porównaniu z podaniem samej rozuwastatyny. Jednoczesne podanie produktu leczniczego Tabrecta z substratem P-gp lub BCRP może zwiększać częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych tych substratów. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Tabrecta jednocześnie z substratami P-gp (digoksyna, eteksylan dabigatranu, kolchicyna, sitagliptyna, saksagliptyna i pozakonazol) lub BCRP (metotreksat, rozuwastatyna, prawastatyna, mitoksantron i sulfasalazyna). Jeśli kapmatynib jest podawany jednocześnie z substratami P-gp lub BCRP o wąskim indeksie terapeutycznym może być konieczne zmniejszenie ich dawki (podawanego jednocześnie produktu leczniczego).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym aktywne seksualnie muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji (metody, które skutkują odsetkiem zajścia w ciążę mniejszym niż 1%) w trakcie leczenia produktem leczniczym Tabrecta i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Mężczyźni, których partnerki seksualne są w ciąży, prawdopodobnie są w ciąży lub które mogłyby zajść w ciążę, powinni używać prezerwatyw w trakcie leczenia produktem leczniczym Tabrecta i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kapmatynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania leku można przypuszczać, że kapmatynib wywołuje wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Produktu Tabrecta nie stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania kapmatynibu.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tabrecta należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kapmatynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego po podaniu produktu Tabrecta. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania kapmatynibu lub jego metabolitów do mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem Tabrecta i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki, należy przerwać karmienie piersią z powodu możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat kapmatynibu dotyczących płodności u ludzi. Nie badano wpływu kapmatynibu na płodność zwierząt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Tabrecta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: obrzęki obwodowe (67,5%), nudności (44,4%), uczucie zmęczenia (34,4%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (33,8%), wymioty (25,0%), duszności (22,5%), zmniejszone łaknienie (21,3%) i ból pleców (20,6%). Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. to obrzęki obwodowe (14,4%), zwiększenie aktywności lipazy (9,4%), zwiększenie aktywności AlAT (8,1%), uczucie zmęczenia (8,1%), duszność (6,9%) i zwiększenie aktywności amylazy (5,6%).

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 35 ze 160 pacjentów (21,9%), którzy otrzymali produkt leczniczy Tabrecta. Ciężkie działania niepożądane występujące u >2% pacjentów to: duszności (5,6%), choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc (5,0%), zapalenie tkanki łącznej (3,1%) i obrzęki obwodowe (2,5%).

Przerwy w podawaniu produktu zgłoszono u 81 ze 160 pacjentów (50,6%). Działaniami niepożądanymi wymagającymi przerwy w leczeniu były: obrzęki obwodowe (15,0%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (11,3%), zwiększenie aktywności lipazy (8,1%), nudności (8,1%), zwiększenie aktywności AlAT (6,3%), uczucie zmęczenia (5,6%), zwiększenie aktywności amylazy (5,0%), wymioty (5,0%), duszności (3,8%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (3,1%) i zwiększenie aktywności AspAT (3,1%).

Zmniejszenie dawki zgłoszono u 49 ze 160 pacjentów (30,6%). Działaniami niepożądanymi wymagającymi zmniejszenia dawki były: obrzęki obwodowe (16,3%), zwiększenie aktywności AlAT (5,0%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (3,8%), uczucie zmęczenia (3,1%) i nudności (2,5%).

Trwałe zakończenie leczenia zgłoszono u 19 ze 160 pacjentów (11,9%). Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do trwałego zakończenia leczenia produktem Tabrecta należały: choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc (3,8%), obrzęki obwodowe (2,5%), zwiększenie aktywności AlAT (1,3%), zwiększenie aktywności AspAT (1,3%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1,3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (1,3%), zwiększenie aktywności lipazy (1,3%), zwiększenie aktywności amylazy (0,6%), uczucie zmęczenia (0,6%) i pokrzywka (0,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Tabrecta oceniano u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP w rejestracyjnym, globalnym, prospektywnym, wielokohortowym, nierandomizowanym, otwartym badaniu II fazy (GEOMETRY mono-1) we wszystkich kohortach (N=373), bez względu na wcześniejsze leczenie czy też status nieprawidłowości w genie MET (mutacja i (lub) amplifikacja). Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, stwierdzonych u 160 pacjentów z mutacjami omijającymi METex14 po ekspozycji na kapmatynib podawany w zalecanej dawce, natomiast częstości występowania zmian w parametrach laboratoryjnych opierają się na pogorszeniu względem stanu wyjściowego o co najmniej 1 stopień (ocena stopnia nasilenia według CTCAE wersja 4.03). Profil bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu GEOMETRY mono-1 (N=373) i u pacjentów z mutacjami omijającymi METex14 (N=160) jest porównywalny. Mediana czasu trwania ekspozycji na kapmatynib we wszystkich kohortach z mutacją w genie MET wyniosła 34,9 tygodnia (zakres: 0,4 do 195,7 tygodnia). Wśród pacjentów, którzy otrzymali kapmatynib, u 55,0% ekspozycja wyniosła przynajmniej 6 miesięcy, a u 36,3% ekspozycja trwała przynajmniej jeden rok.

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych (Tabela 3) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych. Ponadto kategorie częstości występowania każdego działania niepożądanego ustalono na podstawie następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 3 Działania niepożądane u pacjentów (N=160) z mutacjami omijającymi METex14 w badaniu GEOMETRY mono-1 (data odcięcia danych: 30 sierpnia 2021 r.)

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie Kategoria częstości	Wszystkie stopnie %	Stopień 3./4. %
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie tkanki łącznej	Często	4,4	2,5*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	21,3	1,3*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Duszności	Bardzo często	22,5	6,9*
Kaszel	Bardzo często	17,5	0,6*
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc ¹	Często	7,5	4,4*
Zaburzenia żołądka i jelit			
Wymioty	Bardzo często	25,0	0,6*
Nudności	Bardzo często	44,4	0,6*
Biegunka	Bardzo często	15,6	-
Zaparcie	Bardzo często	13,1	1,3*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd	Bardzo często	10,6	0,6*
Wysypka ²	Często	9,4	-
Pokrzywka	Często	2,5	0,6*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęki obwodowe ³	Bardzo często	67,5	14,4*
Gorączka	Bardzo często	10,6	1,3*
Uczucie zmęczenia ⁴	Bardzo często	34,4	8,1*
Bóle pleców	Bardzo często	20,6	1,3*
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	12,5	-
Ból pochodzenia pozasercowego w klatce piersiowej ⁵	Często	9,4	1,3*
Badania diagnostyczne			
Zmniejszenie stężenia albuminy	Bardzo często	78,3	1,9*
Zwiększenie stężenia kreatyniny	Bardzo często	74,5	0,6*
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	45,9	11,5
Zwiększenie aktywności amylazy	Bardzo często	37,2	7,1
Zwiększenie aktywności lipazy	Bardzo często	33,3	11,5
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	33,8	5,7
Zmniejszenie stężenia fosforanów	Bardzo często	30,1	4,5
Zmniejszenie stężenia sodu	Bardzo często	22,3	4,5
Zwiększenie stężenia bilirubiny	Często	8,3	0,6*
<p>1 Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc obejmuje preferowane terminy (PT): choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc i organizujące się zapalenie płuc.</p> <p>2 Wysypka obejmuje PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista i wysypka pęcherzowa.</p> <p>3 Obrzęki obwodowe obejmują PT: obrzęk obwodowy i opuchlizna obwodowa.</p> <p>4 Uczucie zmęczenia obejmuje PT: uczucie zmęczenia i astenia.</p> <p>5 Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego obejmuje PT: dyskomfort w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej i ból pochodzenia pozasercowego ból w klatce piersiowej.</p> <p>* W badaniu GEOMETRY mono-1 u pacjentów z mutacjami omijającymi METex14 nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych stopnia 4.</p> <p>W badaniu GEOMETRY mono-1 u pacjentów z amplifikacją w genie MET zgłoszono przypadki ostrego uszkodzenia nerek (n=1), niewydolności nerek (n=4) i ostrego zapalenia trzustki (n=1).</p>			

Opis wybranych działań niepożądanych

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

Chorobę śródmiąższową płuc/zapalenie płuc dowolnego stopnia zgłoszono u 12 ze 160 pacjentów (7,5%). Chorobę śródmiąższową płuc/zapalenie płuc stopnia 3. zgłoszono u 7 pacjentów (4,4%), w tym jedno zdarzenie zapalenia płuc związane z leczeniem i zakończone zgonem (0,6%) i jedno zdarzenie organizującego się zapalenia płuc zakończone zgonem (0,6%). Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc wystąpiło u 6 z 63 pacjentów (9,5%) z historią uprzedniej radioterapii i u 6 z 97 pacjentów (6,2%), których wcześniej nie poddano radioterapii. U sześciu pacjentów (3,8%) zakończono stosowanie produktu leczniczego Tabrecta z powodu choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc. Większość przypadków choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc wystąpiło głównie w przybliżeniu w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Mediana czasu do początku choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc stopnia 3. lub wyższego wyniosła 7,0 tygodni (zakres: 0,7 do 88,4 tygodnia).

Wpływ na wątrobę

Zwiększenie aktywności AlAT/AspAT dowolnego stopnia zgłoszono u 24 ze 160 pacjentów (15,0%). Zwiększenie aktywności AlAT/AspAT stopnia 3. lub 4. zaobserwowano u 13 ze 160 pacjentów (8,1%) leczonych produktem Tabrecta. U dwóch pacjentów (1,3%) zakończono leczenie produktem Tabrecta z powodu zwiększenia aktywności AlAT/AspAT. Zwiększenie aktywności AlAT/AspAT wystąpiło głównie w przybliżeniu w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Mediana czasu do początku zwiększenia aktywności AlAT/AspAT stopnia 3. lub wyższego wyniosła 6,4 tygodnia (zakres: 2,1 do 17,9 tygodnia).

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

Zwiększenie aktywności amylazy/lipazy dowolnego stopnia zgłoszono u 27 ze 160 pacjentów (16,9%). Zwiększenie aktywności amylazy/lipazy stopnia 3. lub 4. zgłoszono u 18 ze 160 pacjentów (11,3%) leczonych produktem Tavegra. U trzech pacjentów (1,9%) zakończono stosowanie produktu Tavegra z powodu zwiększenia aktywności amylazy/lipazy. Mediana czasu do początku zwiększenia aktywności amylazy/lipazy stopnia 3. lub wyższego wyniosła 10,1 tygodnia (zakres: 2,3 do 68,0 tygodni).

Obrzęk obwodowy

Obrzęk obwodowy dowolnego stopnia zgłoszono u 108 ze 160 pacjentów (67,5%). To działanie niepożądane obejmuje takie preferowane terminy, jak obrzęk obwodowy, który występował najczęściej z częstością 65,0% i opuchliznę obwodową, która wystąpiła u 4,4% pacjentów. Obrzęk obwodowy stopnia 3. lub 4. zgłoszono u 23 ze 160 pacjentów (14,4%) leczonych produktem Tavegra. Czterech pacjentów (2,5%) zakończyło leczenie produktem Tavegra z powodu obrzęku obwodowego. Mediana czasu początku obrzęku obwodowego 3. lub większego stopnia nasilenia wyniosła 24,3 tygodnia (zakres: 1,4 do 86,9 tygodni).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 160 pacjentów z mutacjami omijającymi METex14 w badaniu GEOMETRY mono-1, którzy otrzymywali 400 mg kapmatynibu dwa razy na dobę, 85% miało 65 lub więcej lat, a 4,4% miało 85 lub więcej lat. Występowanie zdarzeń stopnia ≥ 3 . zwiększało się z wiekiem. Ciężkie zdarzenia związane z leczeniem były częstsze u pacjentów w wieku od ≥ 65 do < 75 lat (22%) oraz u pacjentów w wieku ≥ 85 lat (28,6%) w porównaniu z pacjentami w wieku od ≥ 75 lat do < 85 lat (8,5%) i pacjentami młodszymi niż 65 lat (8,3%), chociaż to porównanie jest ograniczone ze względu na małą liczebność próby obejmującej pacjentów w wieku ≥ 85 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Tavegra w badaniach klinicznych jest ograniczone. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz zastosować ogólne środki wspomagające czynności życiowe i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX17.

Mechanizm działania

Kapmatynib jest inhibitorem receptorowej kinazy tyrozynowej MET. Kapmatynib hamuje fosforylację MET (zarówno autofosforylację, jak i fosforylację aktywowaną przez ligand, czynnika wzrostu hepatocytów [HGF]), fosforylację białek zstępującego szlaku sygnałowego zachodzącą za pośrednictwem MET, jak również proliferację i przeżycie komórek nowotworowych zależnych od MET.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Kapmatynib nie powodował wydłużenia odstępu QT w zakresie istotnym klinicznie po podaniu produktu leczniczego Tabrecta w zalecanej dawce.

Wykrywanie zmian prowadzących do pominięcia METex14

W badaniu GEOMETRY mono-1 mutacje prowadzące do pominięcia egzonu 14 w MET oznaczano z użyciem testu PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR), opracowanego w celu wykrycia MET z usuniętym egzonem 14 w mRNA pochodzącym z tkanki ludzkiej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie. Test ten jest wskazany jako pomocniczy przy doborze pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w którym występuje mutacja MET powodująca usunięcie całego egzonu 14 (141 zasad) z zachowaniem ramki odczytu mRNA, do leczenia kapmatynibem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kapmatynibu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z mutacją omijającą egzon 14 MET (METex14) zbadano w prospektywnym, wielokohortowym, nierandomizowanym, otwartym badaniu II fazy, GEOMETRY mono-1. Pacjentów (N=373) włączono do badanych kohort na podstawie wcześniejszego leczenia i statusu nieprawidłowości w genie MET (mutacja i (lub) amplifikacja). Pacjenci z mutacją omijającą METex14 (N=160) byli włączani do kohort z mutacjami MET bez względu na amplifikację MET. Wykazana skuteczność kapmatynibu opiera się na wynikach Kohorty 4 i 6, do których włączono 100 wcześniej leczonych pacjentów.

W kohortach z mutacjami MET kwalifikowani chorzy z NDRP musieli posiadać receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) typu dzikiego (bez delecji w egzonie 19 i substytucji L858R w egzonie 21) negatywny status kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) mutację omijającą METex14, przynajmniej jedną mierzalną zmianę zgodnie z definicją podaną w kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) wersja 1.1, oraz stan sprawności (PS) według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 do 1. Pacjenci z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), którzy byli niestabilni neurologicznie lub u których konieczne było zwiększenie dawki steroidów podczas 2 wcześniejszych tygodni w celu kontroli objawów ze strony OUN, pacjenci ze znamioną klinicznie niekontrolowaną chorobą serca lub pacjenci leczeni wcześniej dowolnym inhibitorem MET lub HGF nie byli kwalifikowani do badania.

Łącznie 100 wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z mutacją omijającą METex14 (ang. MET exon 14 skipping mutation) zostało włączonych do kohort z mutacją MET i leczonych produktem Tabrecta. Pacjenci wcześniej otrzymali 1 lub 2 linie terapii układowej w ramach leczenia choroby zaawansowanej, z wyjątkiem 3 pacjentów (3,0%),

którzy otrzymali 3 linie terapii układowej przed otrzymaniem kapmatynibu. Mediana czasu trwania ekspozycji na kapmatynib wyniosła 27,9 tygodnia.

Leczenie pacjentów kontynuowano do czasu wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, nietolerancji leczenia lub stwierdzenia przez badacza, że pacjent nie odnosi już korzyści klinicznych z leczenia.

Charakterystyka demograficzna wcześniej leczonych pacjentów była następująca: 56% kobiet, mediana wieku 70 lat (zakres: 49 do 90 lat), 29% pacjentów w wieku 75 lat lub starszych, 73% pacjentów rasy białej, 24% pacjentów rasy żółtej, 1,0% pacjentów rasy czarnej, 59% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu, 37% paliło tytoń w przeszłości, 78% miało gruczolakoraka, 26% pacjentów z ECOG PS w 0, i 73% pacjentów ECOG PS 1, a 17% miało przerzuty do OUN. U większości pacjentów (62%) występowała choroba w IV stadium zaawansowania. Dziewięćdziesiąt jeden procent pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię, 86% otrzymało wcześniej chemioterapię związkami platyny, 32% otrzymało wcześniej immunoterapię, a 16% otrzymało 2 terapie układowe.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), określony przez niezależną komisję weryfikującą nieznaną przydzielonego leczenia (ang. Blinded Independent Review Committee, BIRC) według kryteriów RECIST 1.1. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) według BIRC.

W Tabeli 4 podsumowano wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GEOMETRY mono-1 u wcześniej leczonych pacjentów z NDRP z mutacją omijającą METex14.

Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności według BIRC u wcześniej leczonych pacjentów z NDRP z mutacją omijającą METex14, którzy otrzymywali produkt leczniczy Tarecta w badaniu GEOMETRY mono-1 (data odcięcia danych: 30 sierpnia 2021 r.)

Parametry dotyczące skuteczności	Cała populacja wcześniej leczonych pacjentów (N=100)	Kohorta 4 (2/3L) N=69	Kohorta 6 (2L) N=31
Całkowity odsetek odpowiedzi^a (95% CI)^b	44,0% (34,1; 54,3)	40,6% (28,9; 53,1)	51,6% (33,1; 69,8)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie^a			
Liczba pacjentów z odpowiedzią, n	44	28	16
Mediana, miesiące (95% CI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NE)
Skróty: CI, przedział ufności; NE, niemożliwy do oszacowania. ORR: CR+PR.			
^a Ustalono na podstawie RECIST w. 1.1.			
^b 95% CI w teście dwumianowym metodą Cloppera i Pearsona.			
^c Oszacowano metodą Kaplana-Meiera.			

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tarecta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kapmatynib powodował proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{inf} i C_{max}) w badanym zakresie dawek (200 do 400 mg dwa razy na dobę). Można oczekiwać, że stan stacjonarny zostaje osiągnięty po około 3 dniach doustnego przyjmowania kapmatynibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę, przy średniej geometrycznej współczynnika kumulacji wynoszącej 1,39 (współczynnik zmienności (CV): 42,9%). Międzyosobniczą zmienność C_{max} i AUC_{tau} oszacowano odpowiednio na 38% i 40%.

Wchłanianie

U ludzi kapmatynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie kapmatynibu w osoczu (C_{max}) na czczo osiągnano po około 1 do 2 godzinach (T_{max}) od doustnego podania dawki 400 mg kapmatynibu w tabletkach pacjentom z chorobą nowotworową. Po podaniu z posiłkiem T_{max} wynosi około 4-6 godzin. Wchłanianie kapmatynibu w tabletkach po podaniu doustnym szacuje się na więcej niż 70%.

Wpływ pokarmu

Pokarm nie zmienia biodostępności kapmatynibu w klinicznie znaczącym stopniu. Produkt Tabrecta może być podawany z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 4.2).

Gdy kapmatynib podawano z pokarmem osobom zdrowym, podanie doustne pojedynczej dawki 600 mg z wysokotłuszczowym posiłkiem zwiększało AUC_{inf} kapmatynibu o 46%, a C_{max} nie ulegało zmianie w porównaniu z sytuacją, gdy kapmatynib podawano na czczo. Posiłek niskotłuszczowy nie miał klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na kapmatynib u osób zdrowych.

Gdy kapmatynib podawano w dawce 400 mg dwa razy na dobę pacjentom z chorobą nowotworową, ekspozycja (AUC_{0-12h}) była podobna po podaniu kapmatynibu z pokarmem i na czczo.

Dystrybucja

Kapmatynib w 96% jest wiązany z białkami osocza u ludzi, niezależnie od stężenia. Pozorna średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wynosi 164 litry u pacjentów z chorobą nowotworową.

Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wyniósł 1,5 (zakres stężenia od 10 do 1 000 ng/ml), ale zmniejszał się przy wyższych stężeniach do 0,9 (stężenie 10 000 ng/ml), wskazując na wysycenie dystrybucji do czerwonych krwinek.

Kapmatynib przenika przez barierę krew-mózg (patrz punkt 5.3).

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wskazały, że kapmatynib jest usuwany głównie w drodze metabolizmu przy udziale cytochromu P450 (CYP) 3A4 (40-50%) i oksydazy aldehydowej (40%). Metabolizm kapmatynibu zachodzi zasadniczo w reakcjach metabolicznych I fazy, obejmując hydroksylację węgla, powstawanie laktamu, oksydację azotu, dealkilację azotu, powstawanie kwasu karboksylowego i połączenie wymienionych przemian. Reakcje II fazy obejmują glukuronidację utlenionych metabolitów. Najobficiej występującym składnikiem radioaktywnym w osoczu jest kapmatynib w postaci niezmienionej (42,9% radioaktywności AUC_{0-12h}). Główny krążący metabolit, M16 (CMN288), jest farmakologicznie nieaktywny i odpowiada za 21,5% radioaktywności AUC_{0-12h} w osoczu.

Eliminacja

Efektywny okres półtrwania w fazie eliminacji (obliczony na podstawie średniej geometrycznej współczynnika kumulacji) kapmatynibu wynosi 6,54 godziny. Geometryczna średnia klirensu

pozornego po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym (CL_{ss}/F) kapmatynibu wyniosła 19,8 litra/godzinę.

Kapmatynib jest wydalany głównie w wyniku przemian metabolicznych, a następnie z kałem. Po doustnym podaniu osobom zdrowym pojedynczej dawki kapmatynibu znakowanej izotopem ¹⁴C w postaci kapsułki 78% całkowitej radioaktywności zostało wydalone z kałem, a 22% - z moczem. Wydalanie kapmatynibu w postaci niezmienionej w moczu jest znikome.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 i 75 lat lub starszymi a pacjentami młodszymi.

Wpływ wieku, płci, rasy i masy ciała

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że nie zachodzi klinicznie istotny wpływ wieku, płci, rasy ani masy ciała na ekspozycję ogólnoustrojową na kapmatynib.

Zaburzenia czynności nerek

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 207 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny [CL_{Cr}] ≥90 ml/min), 200 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} 60 do 89 ml/min) oraz 94 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} 30 do 59 ml/min) stwierdzono, że łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wywierały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję kapmatynibu. Nie badano stosowania produktu leczniczego Tabrecta u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} 15 do 29 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów nieonkologicznych, z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia według klasyfikacji Childa-Pugha, z zastosowaniem pojedynczej dawki 200 mg kapmatynibu. Średnia geometryczna ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{inf}) na kapmatynib zmniejszyła się o około 23% i 9% odpowiednio u osób z łagodnymi (N=6) i umiarkowanymi (N=8) zaburzeniami czynności wątroby oraz zwiększyła się o około 24% u osób z ciężkimi (N=6) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową (N=9) czynnością wątroby. Łagodne, umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby nie wywierały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję kapmatynibu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Związek pomiędzy ekspozycją a odpowiedzią na leczenie kapmatynibem oraz przebieg czasowy odpowiedzi farmakodynamicznej są nieznane.

Ocena *in vitro* potencjału produktu leczniczego do wchodzenia w interakcje

Interakcje pomiędzy enzymami a produktem Tabrecta

W badaniach w warunkach *in vitro* wykazano, że kapmatynib jest inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Kapmatynib wykazywał także słaby potencjał indukcji CYP2B6 i CYP2C9 w hodowlach ludzkich hepatocytów. W symulacjach z zastosowaniem modeli PBPK przewiduje się małe prawdopodobieństwo klinicznie istotnych interakcji kapmatynibu podawanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę za pośrednictwem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19.k

Interakcje pomiędzy białkami transportującymi a produktem Tabrecta

Na podstawie danych z badań w warunkach *in vitro* wykazano, że kapmatynib jest substratem P-gp, ale nie jest substratem BCRP ani białka związanego z opornością wielolekową (ang. multidrug resistance-associated protein, MRP2). Kapmatynib nie jest substratem transporterów biorących udział w aktywnym wychwycie wątrobowym w pierwotnych ludzkich hepatocytach.

Na podstawie danych uzyskanych w warunkach *in vitro* stwierdzono, że kapmatynib i jego główny metabolit CMN288 wykazywały odwracalne działanie hamujące na transportery nerkowe MATE1 i MATE2K. Kapmatynib może hamować działanie MATE1 i MATE2K w klinicznie istotnych stężeniach.

Na podstawie danych uzyskanych w warunkach *in vitro* stwierdzono, że kapmatynib wykazywał odwracalne działanie hamujące na transportery wychwyty wątrobowego OATP1B1, OATP1B3 i OCT1. Jednak nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnego hamującego działania kapmatynibu na transportery wychwyty OATP1B1, OATP1B3 i OCT1 na podstawie stężeń uzyskiwanych po podaniu dawek terapeutycznych. Kapmatynib nie jest inhibitorem transporterów nerkowych OAT1 lub OAT3. Kapmatynib nie jest inhibitorem MRP2 w warunkach *in vitro*.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Objawy wskazujące na toksyczne działanie na OUN (takie jak drżenie i (lub) drgawki) i wyniki badań histopatologicznych wakuolizacji istoty białej we wzgórzu/jądrze ogoniastym/skorupie w śródmózgowiu zaobserwowano u szczurów po podaniu dawek wynoszących $\geq 2,9$ -krotność ekspozycji w warunkach klinicznych u ludzi na podstawie AUC dla dawki 400 mg podawanej dwa razy na dobę. W badaniach prowadzonych na małpach *cynomolgus* nie zaobserwowano objawów toksycznego działania na OUN ani nieprawidłowości w mózgu. Znaczenie wyników uzyskanych w OUN szczurów dla ludzi jest nieznane.

Kapmatynib przenikał przez barierę krew-mózg u szczurów, a wskaźnik ekspozycji mózg-krew (AUC_{inf}) wyniósł około 9%.

Zauważono odwracalne, minimalne lub łagodne podtorebkowe nacieki neutrofilowe związane z martwicą pojedynczych komórek w wątrobie samców małp leczonych przez 13 tygodni dawkami wynoszącymi $\geq 4,7$ -krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych na podstawie AUC dla dawki 400 mg podawanej dwa razy na dobę.

Genotoksyczność

Kapmatynib nie ma działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu szczurów i królików kapmatynib wykazywał teratogenne i toksyczne działanie na płód przy dawkach niepowodujących toksycznego działania na samice. U szczurów zaobserwowano zmniejszoną masę urodzeniową płodów i zwiększoną częstość występowania miotów i płodów z wadami rozwojowymi kończyn przy ekspozycji samic będącej $\geq 0,89$ -krotnością przewidywanej ekspozycji w warunkach klinicznych (na podstawie AUC). U królików obserwowano wady rozwojowe kończyn, płuc i języka przy ekspozycji samic będącej $\geq 0,025$ -krotnością przewidywanej ekspozycji w warunkach klinicznych.

Nadwrażliwość na światło

Badania fotosensytyzacji prowadzone w warunkach *in vitro* i *in vivo* z kapmatynibem wskazują, że kapmatynib ma potencjalne działanie fotouczulające.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Krospowidon
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka

Tabrecta 150 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Tabrecta 200 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z PCTFE/PVC (polichlorotrifluoroetylen/poliwinyłu chlorek) z warstwą spodnią z folii aluminiowej.

Opakowania zawierające 60 lub 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1650/001-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20 czerwca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.