

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tabrecta 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Tabrecta 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tabrecta 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει carmatinib dihydrochloride monohydrate που ισοδυναμεί με 150 mg carmatinib.

Tabrecta 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει carmatinib dihydrochloride monohydrate που ισοδυναμεί με 200 mg carmatinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Tabrecta 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό πορτοκαλί καφέ, ωοειδές, καμπύλο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, μη διχοτομούμενο, με την ένδειξη «DU» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη. Μέγεθος κατά προσέγγιση: 18,3 mm (μήκος) x 7,3 mm (πλάτος).

Tabrecta 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο, ωοειδές, καμπύλο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, μη διχοτομούμενο, με την ένδειξη «LO» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη. Μέγεθος κατά προσέγγιση: 20,3 mm (μήκος) x 8,1 mm (πλάτος).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tabrecta ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που εμφανίζουν αλλοιώσεις οι οποίες οδηγούν σε παραλείψεις του μεσεγχευματικού επιθηλιακού παράγοντα μετάβασης exon 14 (METex14), οι οποίοι χρειάζονται συστηματική θεραπεία μετά από προηγούμενη θεραπεία με ανοσοθεραπεία και/ή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Tabrecta πρέπει να αρχίζει από ένα ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Οι ασθενείς πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία με Tabrecta με βάση την παρουσία γενετικών μεταβολών που οδηγούν σε μετάλλαξη METex14, στον ιστό του όγκου ή σε δείγματα πλάσματος με τη χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας. Αν μια γενετική τροποποίηση δεν ανιχνευθεί σε ένα δείγμα πλάσματος, ο ιστός του όγκου θα πρέπει να ελεγχθεί (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Tabrecta είναι 400 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως, με ή χωρίς τροφή.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα και για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής αντλεί κλινικό όφελος από τη θεραπεία.

Αν παραληφθεί μία δόση Tabrecta ή αν παρουσιαστεί έμετος, ο ασθενής δεν πρέπει να αναπληρώσει τη δόση, αλλά να λάβει την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης

Το συνιστώμενο πρόγραμμα μείωσης της δόσης για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Πρόγραμμα μείωσης δόσης Tabrecta

Επίπεδο δόσης	Δόση και πρόγραμμα	Αριθμός και περιεκτικότητα των δισκίων
Δόση έναρξης	400 mg δις ημερησίως	Δύο δισκία των 200 mg / δις ημερησίως
Πρώτη μείωση δόσης	300 mg δις ημερησίως	Δύο δισκία των 150 mg / δις ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	200 mg δις ημερησίως	Ένα δισκίο των 200 mg / δις ημερησίως

Δόσεις του Tabrecta κάτω των 200 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχουν διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Συστάσεις για τροποποιήσεις της δόσης του Tabrecta για ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Τροποποιήσεις της δόσης του Tabrecta για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Τροποποίηση δόσης
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα	Κάθε βαθμού σχετιζόμενη με τη θεραπεία	Διακόψτε οριστικά το Tabrecta.
Μεμονωμένες αυξήσεις ALT και/ή AST από την έναρξη της θεραπείας, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση ολικής χολερυθρίνης	Βαθμός 3 (>5,0 έως ≤20,0 x ULN)	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι την αποκατάσταση στις τιμές αναφοράς ALT/AST. Αν επανέλθει στις τιμές αναφοράς μέσα σε 7 ημέρες, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Tabrecta στην ίδια δόση, διαφορετικά ξαναρχίστε το Tabrecta με μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμός 4 (>20,0 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tabrecta.
Συνδυασμένες αυξήσεις της ALT και/ή AST με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης, απουσία χολόστασης ή αιμόλυσης	Αν ο ασθενής αναπτύξει ALT και/ή AST >3 x ULN μαζί με ολική χολερυθρίνη >2 x ULN, ανεξάρτητα από το αρχικό βαθμό	Διακόψτε οριστικά το Tabrecta.
Μεμονωμένη αύξηση ολικής χολερυθρίνης από την έναρξη, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση των ALT και/ή AST	Βαθμός 2 (>1,5 έως ≤3,0 x ULN)	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι την αποκατάσταση στην τιμή αναφοράς της χολερυθρίνης. Αν επανέλθει στην τιμή αναφοράς μέσα σε 7 ημέρες, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Tabrecta στην ίδια δόση, διαφορετικά ξαναρχίστε το Tabrecta με μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμός 3 (>3,0 έως ≤10,0 x ULN)	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι την αποκατάσταση στην τιμή αναφοράς της χολερυθρίνης. Αν επανέλθει στην τιμή αναφοράς μέσα σε 7 ημέρες, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Tabrecta με μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1, διαφορετικά διακόψτε οριστικά το Tabrecta.
	Βαθμός 4 (>10,0 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tabrecta.

Κρεατινίνη ορού αυξημένη	Βαθμός 2 (>1,5 έως ≤3,0 x ULN)	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι την αποκατάσταση στο αρχικό βαθμό κρεατινίνης ορού. Αν τα επίπεδα επανέλθουν στην αρχική τιμή, τότε ξαναρχίστε το Tabrecta στο ίδιο επίπεδο δόσης.
	Βαθμός 3 (>3,0 έως ≤6,0 x ULN)	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι την αποκατάσταση στην τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού. Αν επανέλθει στην τιμή αναφοράς, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Tabrecta με μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμός 4 (>6,0 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tabrecta.
Έμετος	Βαθμός 2	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι υποχώρηση σε βαθμό ≤1. Αν υποχωρήσει σε βαθμό ≤1, τότε ξαναρχίστε το Tabrecta στο ίδιο επίπεδο δόσης.
	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι να υποχωρήσει σε βαθμό ≤2. Αν υποχωρήσει σε βαθμό ≤2, τότε ξαναρχίστε το Tabrecta με μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμός 4	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι να υποχωρήσει σε βαθμό ≤2. Αν υποχωρήσει σε βαθμό ≤2, τότε ξαναρχίστε το Tabrecta με μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμός 2	Διατηρήστε το επίπεδο της δόσης. Αν είναι μη ανεκτό, εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής του Tabrecta μέχρι να επιλυθεί, κατόπιν συνεχίστε το Tabrecta με μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή του Tabrecta μέχρι να υποχωρήσει και στη συνέχεια επανέναρξη του Tabrecta με μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμός 4	Διακόψτε οριστικά το Tabrecta.
<p>Συντομογραφίες: ALT, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN, ανώτατο φυσιολογικό όριο. Κατάταξη σύμφωνα με την CTCAE έκδοση 4.03 (CTCAE = Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα). Τιμή αναφοράς = κατά την έναρξη της θεραπείας.</p>		

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς 65 ετών ή μεγαλύτερους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς το Tabrecta δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tabrecta σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Tabrecta πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος δύο φορές ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Ασθενείς με δυσκολία στην κατάποση, συνιστάται να λαμβάνουν το Tabrecta με τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα για να διασφαλίζεται η πλήρης χορήγηση της δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προσδιορισμός κατάστασης των αλλοιώσεων που οδηγούν σε παραλείψεις του METex14

Όταν διερευνάται η παρουσία αλλοιώσεων που οδηγούν σε μεταλλάξεις με METex14 παραλείψεις με την χρήση δείγματος ιστού ή δείγματος πλάσματος, είναι σημαντική η επιλογή καλά τεκμηριωμένης και αξιόπιστης μεθόδου ανάλυσης για να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικά ή θετικά αποτελέσματα. Για τα χαρακτηριστικά των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές μελέτες, βλέπε παράγραφο 5.1.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα

ILD/πνευμονίτιδα, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν Tabrecta (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να διενεργείται άμεση εξέταση σε κάθε ασθενή με νέα ή επιδεινούμενα πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχας, πυρετός). Το Tabrecta πρέπει να διακοπεί αμέσως σε ασθενείς με υποψία ILD/πνευμονίτιδας και να διακοπεί οριστικά αν δεν εντοπιστούν άλλες πιθανές αιτίες ILD/πνευμονίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατικές επιδράσεις

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις των τρανσαμινασών σε ασθενείς που λαμβάνουν Tabrecta (βλ. παράγραφο 4.8). Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης) πρέπει να πραγματοποιούνται πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας και, κατόπιν, μία φορά τον μήνα ή όπως ενδείκνυται κλινικά, με πιο συχνές δοκιμασίες σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένες τιμές τρανσαμινασών ή χολερυθρίνης. Λόγω της σοβαρότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας, διακόψετε προσωρινά, μειώστε τη δόση, ή διακόψετε οριστικά το Tabrecta (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξήσεις των παγκρεατικών ενζύμων

Αυξήσεις στα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tabrecta (βλ. παράγραφο 4.8). Η αμυλάση και η λιπάση θα πρέπει να παρακολουθούνται στην αρχή της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta. Λόγω της σοβαρότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας, διακόψετε προσωρινά, μειώστε τη δόση, ή διακόψετε οριστικά το Tabrecta (βλ. παράγραφο 4.2).

Εμβρυοτοξικότητα

Βάσει ευρημάτων από μελέτες σε ζώα και του μηχανισμού δράσης του, το Tabrecta μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα λόγω της εμβρυοτοξικότητας και της τερατογόνου δράσης του (βλ. παράγραφο 4.6). Έγκυες γυναίκες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo αν το Tabrecta χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta. Σεξουαλικά ενεργές γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tabrecta.

Οι άνδρες ασθενείς με σεξουαλικούς συντρόφους που είναι έγκυες, πιθανόν έγκυες, ή μπορεί να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Κίνδυνος φωτοευαισθησίας

Με βάση τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα, υπάρχει πιθανός κίνδυνος αντιδράσεων φωτοευαισθησίας με το Tabrecta (βλ. παράγραφο 5.3). Στη Μελέτη GEOMETRY mono-1, προτάθηκε στους ασθενείς να περιορίσουν την άμεση έκθεση στο υπεριώδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta και να λάβουν τα ακόλουθα μέτρα προστασίας: χρήση αντηλιακών σε εκτεθειμένα μέρη του σώματος, φορώντας προστατευτικά ρούχα και γυαλιά ηλίου. Τα μέτρα αυτά πρέπει να συνεχιστούν για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων με το Tabrecta ως θύμα ή δράστη (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε ελεύθερο νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το carmatinib μεταβολίζεται μέσω του ενζύμου CYP3A4 και της αλδεϋδικής οξειδάσης. Ο κίνδυνος φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μέσω της αλδεϋδικής οξειδάσης δεν έχει εκτιμηθεί καθώς δεν υπάρχουν επιβεβαιωμένοι κλινικώς σχετικοί αναστολείς.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Tabrecta

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 200 mg carmatinib με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A, την ιτρακοναζόλη (200 mg μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες), αύξησε την AUC_{inf} του carmatinib κατά 42% χωρίς καμία μεταβολή στη C_{max} του carmatinib συγκριτικά με τη χορήγηση του carmatinib ως μονοθεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια συγχορήγησης του Tabrecta με ισχυρούς αναστολείς CYP3A, που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε: κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βεραπαμίλη και βορικοναζόλη.

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 400 mg carmatinib με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, τη ριφαμπικίνη (600 mg μια φορά ημερησίως για 9 ημέρες), μείωσε την AUC_{inf} του carmatinib κατά 67% και μείωσε τη C_{max} κατά 56% σε σύγκριση με τη χορήγηση του carmatinib ως μονοθεραπεία. Μειώσεις στην έκθεση του carmatinib μπορεί να μειώσουν την αντικαρκινική δραστηριότητα του Tabrecta. Η συγχορήγηση του Tabrecta με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A, που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη και υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ένα εναλλακτικό φαρμακευτικό προϊόν με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A.

Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A

Προσομοιώσεις χρησιμοποιώντας φυσιολογικά βασιζόμενα φαρμακοκινητικά μοντέλα (PBPΚ) πρόβλεψαν ότι η συγχορήγηση μιας δόσης carmatinib 400 mg με το μέτριο επαγωγέα του CYP3A efavirenz (600 mg ημερησίως για 20 ημέρες) θα είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση 44% στην AUC_{0-12h} του carmatinib και 34% στη C_{max} σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με τη χορήγηση του carmatinib ως μονοθεραπεία. Μειώσεις στην έκθεση του carmatinib μπορεί να μειώσουν την αντικαρκινική δραστηριότητα του Tabrecta. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Tabrecta με μέτριους επαγωγείς του CYP3A.

Παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH

Το carmatinib παρουσιάζει διαλυτότητα που εξαρτάται από το pH και γίνεται ελαφρώς διαλυτό καθώς το pH αυξάνεται *in vitro*. Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 600 mg carmatinib με τον αναστολέα της αντλίας πρωτονίων ραμπεπραζόλη (20 mg εφάπαξ ημερησίως για 4 ημέρες) μείωσε την AUC_{inf} του carmatinib κατά 25% και μείωσε τη C_{max} κατά 38% σε σύγκριση με τη χορήγηση του carmatinib ως μονοθεραπεία. Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του carmatinib και των παραγόντων που μειώνουν το γαστρικό οξύ είναι απίθανο να συμβούν καθώς η συγχορήγηση της ραμπεπραζόλης δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο carmatinib.

Επίδραση του Tabrecta σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα ενζύμων CYP

Παρατηρήθηκε μέτρια αναστολή του CYP1A2 όταν το carmatinib συγχωρηγήθηκε με το ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP1A2, καφεΐνη. Η συγχωρήγηση του carmatinib (400 mg δύο φορές ημερησίως) με καφεΐνη αύξησε την AUC_{inf} της καφεΐνης κατά 134%. Αν το carmatinib συγχωρηγείται με υποστρώματα του CYP1A2 με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη, ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του carmatinib και των υποστρωμάτων CYP3A είναι απίθανο να συμβούν καθώς η συγχωρήγηση του carmatinib δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη μιδαζολάμη (ένα υπόστρωμα του CYP3A).

Υποστρώματα γλυκοπρωτεΐνης-P (P-gr) και ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP)

Σε καρκινοπαθείς, η συγχωρήγηση διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gr) με πολλαπλές δόσεις carmatinib (400 mg δύο φορές ημερησίως) αύξησε την AUC_{inf} της διγοξίνης κατά 47% και αύξησε τη C_{max} κατά 74% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο διγοξίνης. Σε καρκινοπαθείς, η συγχωρήγηση ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα του BCRP) με πολλαπλές δόσεις carmatinib (400 mg δύο φορές ημερησίως) αύξησε την AUC_{inf} της ροσουβαστατίνης κατά 108% και αύξησε τη C_{max} κατά 204% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο ροσουβαστατίνης. Η συγχωρήγηση του Tabrecta με υπόστρωμα του P-gr ή του BCRP μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των υποστρωμάτων στο φάρμακο. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης του Tabrecta με υποστρώματα P-gr (διγοξίνη, dabigatran etexilate, κολχικίνη, σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη και ποζακοναζόλη) ή BCRP (μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, μιτοξαντρόνη και σουλφασαλαζίνη). Αν το carmatinib συγχωρηγείται με υποστρώματα των P-gr ή BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη, μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Σεξουαλικά ενεργές γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μεθόδους που έχουν ως αποτέλεσμα λιγότερο από 1% ποσοστά εγκυμοσύνης) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Οι άνδρες ασθενείς με σεξουαλικούς συντρόφους που είναι έγκυες, πιθανόν έγκυες, ή μπορεί να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του carmatinib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση ευρήματα από μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του carmatinib, υπάρχουν υπόνοιες ότι το carmatinib μπορεί να προκαλέσει συγγενείς διαμαρτυρίες όταν χορηγηθεί κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Tabrecta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με carmatinib.

Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tabrecta.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το carmatinib ή οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα μετά την χορήγηση Tabrecta. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του carmatinib ή των μεταβολιτών στο γάλα των ζώων. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για το carmatinib στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες γονιμότητας με carmatinib δεν έχουν διεξαχθεί σε ζώα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tabrecta δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περιφερικό οίδημα (67,5%), ναυτία (44,4%), κόπωση (34,4%), κρεατινίνη αίματος αυξημένη (33,8%), έμετος (25,0%), δύσπνοια (22,5%), μειωμένη όρεξη (21,3%) και οσφυαλγία (20,6%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 είναι περιφερικό οίδημα (14,4%), λιπάση αυξημένη (9,4%), ALT αυξημένη (8,1%), κόπωση (8,1%) δύσπνοια (6,9%) και αμυλάση αυξημένη (5,6%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 35 από 160 ασθενείς (21,9%) που έλαβαν Tabrecta. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό >2% των ασθενών περιλάμβαναν δύσπνοια (5,6%), ILD/πνευμονίτιδα (5,0%), κυτταρίτιδα (3,1%) και περιφερικό οίδημα (2,5%).

Διακοπές της δόσης αναφέρθηκαν σε 81 από 160 ασθενείς (50,6%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε διακοπή της δόσης περιλαμβάνονταν περιφερικό οίδημα (15,0%), κρεατινίνη αίματος αυξημένη (11,3%), λιπάση αυξημένη (8,1%), ναυτία (8,1%), ALT αυξημένη (6,3%), κόπωση (5,6%), αμυλάση αυξημένη (5,0%), έμετος (5,0%), δύσπνοια (3,8%), χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (3,1%) και AST αυξημένη (3,1%).

Μειώσεις της δόσης αναφέρθηκαν σε 49 από 160 ασθενείς (30,6%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούσαν μειώσεις της δόσης συμπεριλαμβάνονταν το περιφερικό οίδημα (16,3%), η ALT αυξημένη (5,0%), κρεατινίνη αίματος αυξημένη (3,8%), κόπωση (3,1%) και ναυτία (2,5%).

Αναφέρθηκε οριστική διακοπή σε 19 από 160 ασθενείς (11,9%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή του Tabrecta ήταν ILD/πνευμονίτιδα (3,8%), περιφερικό οίδημα (2,5%), ALT αυξημένη (1,3%), AST αυξημένη (1,3%), χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (1,3%), κρεατινίνη αίματος αυξημένη (1,3%), λιπάση αυξημένη (1,3%), αμυλάση αυξημένη (0,6%), κόπωση (0,6%) και κνίδωση (0,6%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Η ασφάλεια του Tabrecta αξιολογήθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ σε μια πιλοτική, παγκόσμια, προοπτική, πολλαπλή κούρτη, μη τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη Φάσης II (GEOMETRY mono-1) σε όλες τις κούρτες (N=373), ανεξάρτητα από την προηγούμενη θεραπεία ή την κατάσταση δυσρύθμισης MET (μετάλλαξη ή/και ενίσχυση). Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών κάθε αιτιολογίας των 160 ασθενών με METex14 μεταλλάξεις οι οποίοι εκτέθηκαν στη προτεινόμενη δοσολογία carmatinib, ενώ οι συχνότητες για αλλαγές σε εργαστηριακές παραμέτρους βασίζονται στην επιδείνωση από τις αρχικές τιμές κατά τουλάχιστον 1 βαθμό (ταξινόμηση κατά CTCAE, έκδοση 4,03). Το προφίλ ασφαλείας για όλους τους ασθενείς της GEOMETRY mono-1 (N=373) και για τους ασθενείς με METex14 μεταλλάξεις (N=160) είναι συγκρίσιμο. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο carmatinib στις κούρτες των MET μεταλλαγμένων ήταν 34,9 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 195,7 εβδομάδες). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν carmatinib, το 55,0% εκτέθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες και το 36,3% εκτέθηκαν για τουλάχιστον έναν χρόνο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες (Πίνακας 3) σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα, με τις πιο συχνές αντιδράσεις να αναφέρονται πρώτα. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς (N=160) με METex14 μεταλλάξεις στη μελέτη GEOMETRY mono-1 (Αποκοπή δεδομένων: 30 Αυγούστου 2021)

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας όλων των βαθμών	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμοί 3/4 %
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Κυτταρίτιδα	Συχνές	4,4	2.5*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	21,3	1.3*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	22,5	6.9*
Βήχας	Πολύ συχνές	17,5	0.6*
ILD/πνευμονίτιδα ¹	Συχνές	7,5	4.4*
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Έμετος	Πολύ συχνές	25,0	0.6*
Ναυτία	Πολύ συχνές	44,4	0.6*
Διάρροια	Πολύ συχνές	15,6	-
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	13,1	1.3*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία [†]	Όχι συχνές	0,3	0,3
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Κνησμός	Πολύ συχνές	10,6	0.6*
Εξάνθημα ²	Συχνές	9,4	-
Κνίδωση	Συχνές	2,5	0.6*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Περιφερικό οίδημα ³	Πολύ συχνές	67,5	14.4*
Πυρεξία	Πολύ συχνές	10,6	1.3*
Κόπωση ⁴	Πολύ συχνές	34,4	8.1*
Οσφυαλγία	Πολύ συχνές	20,6	1.3*
Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές	12,5	-
Μη καρδιακό θωρακικό άλγος ⁵	Συχνές	9,4	1.3*

Παρακλινικές εξετάσεις			
Λευκωματίνη μειωμένη	Πολύ συχνές	78,3	1.9*
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές	74,5	0.6*
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Πολύ συχνές	45,9	11.5
Αμυλάση αυξημένη	Πολύ συχνές	37,2	7.1
Λιπάση αυξημένη	Πολύ συχνές	33,3	11,5
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Πολύ συχνές	33,8	5,7
Φωσφορικά μειωμένα	Πολύ συχνές	30,1	4,5
Νάτριο μειωμένο	Πολύ συχνές	22,3	4,5
Χολερυθρίνη αυξημένη	Συχνές	8,3	0.6*
1	Η ILD/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους (ΠΟ) ILD, πνευμονίτιδας και οργανωτικής πνευμονίας.		
2	Το εξάνθημα περιλαμβάνει ΠΟ εξανθήματος, εξανθήματος κηλιδωβλατιδώδους και εξανθήματος φλυκταινώδους.		
3	Περιφερικό οίδημα περιλαμβάνει ΠΟ περιφερικού οιδήματος και περιφερικής διόγκωσης.		
4	Η κόπωση περιλαμβάνει ΠΟ κόπωσης και εξασθένησης.		
5	Το μη καρδιακό θωρακικό άλγος περιλαμβάνει ΠΟ θωρακικής δυσφορίας, μυοσκελετικού θωρακικού άλγους, μη καρδιακού θωρακικού άλγους και θωρακικού άλγους.		
*	Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 στη GEOMETRY mono-1 σε ασθενείς με METex14 μεταλλάξεις.		
†	Έχει παρατηρηθεί υπερευαισθησία σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους που έλαβαν μονοθεραπεία με Tabrecta (N=580). Υπερευαισθησία έχει επίσης παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και σε προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης με Tabrecta.		
	Περιστατικά οξείας νεφρικής βλάβης (n=1), νεφρικής ανεπάρκειας (n=4) και οξείας παγκρεατίτιδας (n=1) αναφέρθηκαν σε ασθενείς με MET ενίσχυση στην GEOMETRY mono-1.		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

ILD/Πνευμονίτιδα

Κάθε βαθμού ILD/πνευμονίτιδα αναφέρθηκε σε 12 από τους 160 ασθενείς (7,5%). Βαθμού 3 ILD/πνευμονίτιδα αναφέρθηκε σε 7 ασθενείς (4,4%), με ένα θανατηφόρο συμβάν πνευμονίτιδας σχετικής με την νόσο (0,6%) και ένα θανατηφόρο συμβάν οργανωτικής πνευμονίας (0,6%). ILD/πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 6 από τους 63 ασθενείς (9,5%) με ιστορικό προηγούμενης ακτινοθεραπείας και σε 6 από τους 97 ασθενείς (6,2%) οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία. Έξι ασθενείς (3,8%) διέκοψαν τη θεραπεία με Tabrecta λόγω ILD/πνευμονίτιδας. Η ILD/πνευμονίτιδα εμφανίστηκε κυρίως εντός των πρώτων 3 μηνών θεραπείας. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη βαθμού 3 ή υψηλότερου ILD/πνευμονίτιδας ήταν 7,0 εβδομάδες (εύρος: 0,7 έως 88,4 εβδομάδες).

Ηπατικές επιδράσεις

Κάθε βαθμού αυξήσεις ALT/AST αναφέρθηκαν σε 24 από 160 ασθενείς (15,0%). Βαθμού 3 ή 4, αυξήσεις ALT/AST παρατηρήθηκαν σε 13 από 160 ασθενείς (8,1%) που έλαβαν Tabrecta. Δύο ασθενείς (1,3%) διέκοψαν τη λήψη Tabrecta λόγω αυξήσεων των ALT/AST. Οι αυξήσεις των ALT/AST παρατηρήθηκαν κυρίως μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη βαθμού 3 ή υψηλότερων αυξήσεων των ALT/AST ήταν 6,4 εβδομάδες (εύρος: 2,1 έως 17,9 εβδομάδες).

Αυξήσεις παγκρεατικών ενζύμων

Κάθε βαθμού αυξήσεις της αμυλάσης/λιπάσης αναφέρθηκαν σε 27 από τους 160 ασθενείς (16,9%). Αυξήσεις αμυλάσης/λιπάσης βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε 18 από τους 160 ασθενείς (11,3%) που έλαβαν Tabrecta. Τρεις ασθενείς (1,9%) διέκοψαν τη θεραπεία με Tabrecta λόγω των αυξήσεων της αμυλάσης/λιπάσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη βαθμού 3 ή υψηλότερων αυξήσεων αμυλάσης/λιπάσης ήταν 10,1 εβδομάδες (εύρος: 2,3 έως 68 εβδομάδες).

Περιφερικό οίδημα

Κάθε βαθμού περιφερικό οίδημα αναφέρθηκε σε 108 από τους 160 ασθενείς (67,5%). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια περιλαμβάνει τους ΠΟ για περιφερικό οίδημα, το οποίο ήταν το πιο συχνό με συχνότητα 65,0% και περιφερική διόγκωση η οποία παρουσιάστηκε σε 4,4% των ασθενών. Περιφερικό οίδημα βαθμού 3 ή 4 καταγράφηκε σε 23 από τους 160 ασθενείς (14,4%) που έλαβαν θεραπεία με Tabrecta. Τέσσερις ασθενείς (2,5%) διέκοψαν το Tabrecta λόγω περιφερικού οιδήματος. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση βαθμού 3 ή υψηλότερου περιφερικού οιδήματος ήταν 24,3 εβδομάδες (εύρος: 1,4 έως 86,9 εβδομάδες).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Από τους 160 ασθενείς με METex14 μετάλλαξη στην μελέτη GEOMETRY mono-1 οι οποίοι έλαβαν 400 mg carmatinib δύο φορές ημερησίως, 85% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 4,4% ήταν ηλικίας 85 ετών και άνω. Η συχνότητα συμβάντων βαθμού ≥ 3 αυξήθηκαν με την ηλικία. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με την θεραπεία ήταν συχνότερες στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 έως < 75 (22%) και σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω (28,6%) σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 έως < 85 (8,5%) και νεότερους ασθενείς κάτω των 65 ετών (8,3%), παρόλο που αυτή η σύγκριση είναι περιορισμένη λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες με Tabrecta. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων και θα πρέπει να ξεκινά γενική υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία σε περιπτώσεις εικαζόμενης υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX17.

Μηχανισμός δράσης

Το carmatinib είναι ένας αναστολέας του υποδοχέα MET της κινάσης της τυροσίνης. Το carmatinib αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της MET (τόσο την αυτοφωσφορυλίωση όσο και τη φωσφορυλίωση που προκαλείται από τον αυξητικό παράγοντα των ηπατοκυττάρων του συνδέτη [HGF]), τη διαμεσολαβούμενη από τη MET φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών σηματοδότησης, καθώς και τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων που εξαρτώνται από τη MET.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Το carmatinib δεν επιμήκυνε το διάστημα QT σε κλινικά σημαντικό βαθμό μετά τη χορήγηση του Tabrecta στη συνιστώμενη δόση.

Ανίχνευση κατάστασης των αλλοιώσεων που οδηγούν σε παραλείψεις του METex14

Στη GEOMETRY mono-1, οι μεταλλάξεις παράλειψης του MET exon 14 προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας μια ποιοτική δοκιμή PCR σε πραγματικό χρόνο (RT-PCR) που σχεδιάστηκε για την ανίχνευση MET mRNA το οποίο έχει διαγραφεί από το MET exon 14 που προέρχεται από σταθεροποιημένο με φορμαλίνη, ενσωματωμένο σε παραφίνη ανθρώπινο ιστό. Το τεστ ενδείκνυται ως βοήθημα στην επιλογή ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) των οποίων οι όγκοι φέρουν μετάλλαξη MET που προκαλεί διαγραφή εντός πλαισίου ολόκληρου του εξονίου 14 (141 βάσεις) στο mRNA για θεραπεία με carmatinib.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του carmatinib στη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με μετάλλαξη MET exon 14 (METex14) μελετήθηκε σε μια προοπτική, πολλαπλών κοορτών, μη-τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη Φάσης ΙΙ, την GEOMETRY mono-1. Οι ασθενείς (N=373) εντάχθηκαν στις κοόρτες της μελέτης με βάση την προηγούμενη θεραπεία τους και την κατάσταση δυσρύθμισης του MET (μετάλλαξη ή/και ενίσχυση). Ασθενείς με μια METex14 μετάλλαξη (N=160) εισήχθησαν στις ομάδες που άλλαζαν MET ανεξάρτητα από την ενίσχυση MET. Η διαφαινόμενη αποτελεσματικότητα του carmatinib βασίζεται στις κοόρτες 4 και 6 οι οποίες ενέταξαν 100 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία.

Στις MET μεταλλαγμένες κοόρτες, οι ασθενείς με ΜΜΚΠ που πληρούσαν τα κριτήρια έπρεπε να έχουν τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) σε φυσικό τύπο (για διαγραφές exon 19 και μεταλλάξεις υποκατάστασης exon 21 L858R) και την αρνητική κατάσταση της Αναπλαστικής Λεμφοκυτταρικής Κινάσης (ALK) και μια METex14 μετάλλαξη με τουλάχιστον μία μετρήσιμη βλάβη όπως ορίζεται από τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) έκδοση 1.1, μαζί με την κατάσταση απόδοσης της Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 έως 1. Ασθενείς με συμπτωματικές μεταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που ήταν νευρολογικά ασταθείς ή χρειάστηκαν αυξημένες δόσεις στεροειδών μέσα στις προηγούμενες 2 εβδομάδες για να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματα του ΚΝΣ, ασθενείς με κλινικά σημαντική μη ελεγχόμενη καρδιακή νόσο ή ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή με κάποιο αναστολέα MET ή HGF δεν ήταν κατάλληλοι για τη μελέτη.

Στις κοόρτες με μετάλλαξη MET, εισήχθησαν και έλαβαν θεραπεία με Tabrecta συνολικά 100 ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με μετάλλαξη METex14. Οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως 1 ή 2 γραμμές συστηματικής θεραπείας για προχωρημένη νόσο, εκτός από 3 ασθενείς (3,0%) οι οποίοι είχαν λάβει 3 προηγούμενες γραμμές πριν λάβουν το carmatinib. Η μέση διάρκεια της έκθεσης στο carmatinib ήταν 27,9 εβδομάδες.

Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία έως ότου διαπιστώθηκε πρόοδος της νόσου, δυσανεξία στη θεραπεία ή ο ερευνητής έκρινε ότι ο ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με προηγούμενη θεραπεία ήταν 56% γυναίκες, διάμεση ηλικία 70 έτη (εύρος: 49 έως 90 έτη), 29% ηλικίας 75 ετών και άνω, 73% λευκοί, 24% Ασιάτες, 1,0% μαύροι, 59% δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές, 37% υπήρξαν καπνιστές, 78% είχε αδενοκαρκίνωμα, 26% είχε ECOG PS 0, 73%, είχε ECOG PS 1 και 17% είχε μεταστάσεις στο ΚΝΣ. Η πλειοψηφία των ασθενών (62%) είχαν νόσο σταδίου ΙV. Ποσοστό ενενήντα ένα τοις εκατό είχε προηγούμενη χημειοθεραπεία, το 86% είχε προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, το 32% είχε προηγούμενη ανοσοθεραπεία και το 16% είχε λάβει 2 προηγούμενες συστηματικές θεραπείες.

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) όπως καθορίστηκε από μία Τυφλή Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (BIRC) σύμφωνα με το RECIST 1.1. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) από το BIRC.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη GEOMETRY mono-1, για ασθενείς με μεταλλαγμένο MMKP με μετάλλαξη METex14 με προηγούμενη θεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις κύριες αναλύσεις από το BIRC σε MMKP ασθενείς με μετάλλαξη METex14 με προηγούμενη θεραπεία που έλαβαν Tabrecta στην GEOMETRY mono-1 (Αποκοπή δεδομένων: 30 Αυγούστου 2021)

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Συνολικός πληθυσμός με προηγούμενη θεραπεία (N=100)	Cohort 4 (2/3L) N=69	Cohort 6 (2L) N=31
Συνολικός βαθμός ανταπόκρισης^a (95% CI)^β	44,0% (34,1, 54,3)	40,6% (28,9, 53,1)	51,6% (33,1, 69,8)
Πλήρης ανταπόκριση (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Διάρκεια ανταπόκρισης^α			
Αριθμός, n	44	28	16
Διάμεση, μήνες (95% CI) ^γ	9,72 (5,62, 12,98)	9,72 (5,55, 12,98)	9,05 (4,17, NE)
Συντομογραφίες: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=δεν μπορεί να υπολογιστεί. ORR: CR+PR. ^α Καθορίστηκε με βάση την RECIST v1.1. ^β Clopper and Pearson exact binomial 95% CI. ^γ Με βάση τον υπολογισμό Kaplan-Meier.			

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tabrecta σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του κακοήθους νεοπλασματος των πνευμόνων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το carmatinib εμφάνισε δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συστηματική έκθεση (AUC_{inf} και C_{max}) στο εύρος δόσεων που μελετήθηκε (200 έως 400 mg δύο φορές ημερησίως). Η σταθεροποιημένη κατάσταση αναμένεται να επιτευχθεί μετά από περίπου 3 ημέρες μετά την από του στόματος χορήγηση 400 mg carmatinib δύο φορές ημερησίως, με γεωμετρικό μέσο λόγο συσσώρευσης 1,39 (συντελεστής μεταβλητότητας (CV): 42,9%). Η διατομική μεταβλητότητα της C_{max} και AUC_{tau} υπολογίστηκε στο 38% και 40%, αντίστοιχα.

Απορρόφηση

Στον άνθρωπο, η απορρόφηση είναι ταχεία μετά την από του στόματος χορήγηση του carmatinib. Υπό συνθήκες νηστείας, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος του carmatinib (C_{max}) επιτεύχθηκαν περίπου 1 έως 2 ώρες (T_{max}) μετά από δόση 400 mg από του στόματος δισκίων carmatinib σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Σε συνθήκες σίτισης, το T_{max} είναι περίπου 4-6 ώρες. Η απορρόφηση των δισκίων carmatinib μετά από του στόματος χορήγηση υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερη από 70%.

Επίδραση της τροφής

Η τροφή δεν μεταβάλλει τη βιοδιαθεσιμότητα του carmatinib σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Το Tabrecta μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Όταν το carmatinib χορηγήθηκε με τροφή σε υγιή άτομα, η χορήγηση από το στόμα μιας εφάπαξ δόσης 600 mg με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησε την AUC_{inf} του carmatinib κατά 46% και δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στη C_{max} σε σύγκριση με τη χορήγηση του carmatinib σε συνθήκες νηστείας. Ένα γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε υγιή άτομα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο carmatinib.

Όταν το carmatinib χορηγήθηκε στα 400 mg δύο φορές ημερησίως σε καρκινοπαθείς ασθενείς, η έκθεση (AUC_{0-12h}) ήταν παρόμοια μετά τη χορήγηση του carmatinib με τροφή και σε συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Το carmatinib συνδέεται κατά 96% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση. Ο φαινομενικός μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}/F) είναι 164 λίτρα στους καρκινοπαθείς ασθενείς.

Ο λόγος αίματος προς πλάσμα ήταν 1,5 (εύρος συγκέντρωσης 10 έως 1000 ng/ml), αλλά μειώθηκε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε 0,9 (συγκέντρωση 10000 ng/ml), υποδεικνύοντας κορεσμό της κατανομής στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Το carmatinib διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (βλ. παράγραφο 5.3).

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι το carmatinib απομακρύνεται κυρίως μέσω μεταβολισμού που διενεργείται από το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4 (40,50%) και την αλδεϋδική οξειδάση (40%). Η βιομετατροπή του carmatinib γίνεται κυρίως μέσω μεταβολικών αντιδράσεων Φάσης I συμπεριλαμβανομένης της υδροξυλίωσης της C, του σχηματισμού λακτάμης, της οξειδωτικής της N, της αποαλκυλίωσης της N, του σχηματισμού καρβοξυλικού οξέος και των συνδυασμών τους. Αντιδράσεις φάσης II περιλαμβάνουν γλυκουρονίδωση οξυγονωμένων μεταβολιτών. Το πιο άφθονο ραδιενεργό συστατικό στο πλάσμα είναι το αμετάβλητο carmatinib (42,9% της ραδιενέργειας AUC_{0-12h}). Ο κύριος μεταβολίτης που κυκλοφορεί, ο M16 (CMN288), είναι φαρμακολογικά αδρανής και αντιπροσωπεύει το 21,5% της ραδιενέργειας στην AUC_{0-12h} του πλάσματος.

Αποβολή

Ο πραγματικός χρόνος ημι-ζωής απομάκρυνσης (υπολογισμένος με βάση το γεωμετρικό μέσο λόγο συσσώρευσης) του carmatinib είναι 6,54 ώρες. Η γεωμετρική μέση φαινομενική κάθαρση σταθερής κατάστασης της από του στόματος χορηγούμενης κάθαρσης (CL_{ss}/F) του carmatinib ήταν 19,8 λίτρα/ώρα.

Το carmatinib απομακρύνεται κυρίως μέσω μεταβολισμού και της επακόλουθης απέκκρισης από τα κόπρανα. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση καψακίου carmatinib [^{14}C] σε υγιή άτομα, 78% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και 22% στα ούρα. Η απέκκριση του αμετάβλητου carmatinib στα ούρα είναι αμελητέα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας 65 και 75 ετών και μεγαλύτερων και νεότερων ασθενών.

Επίδραση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και του σωματικού βάρους

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σχετική επίδραση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής ή του σωματικού βάρους στη συστηματική έκθεση του carmatinib.

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιλάμβανε 207 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] ≥90 ml/min), 200 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 60 έως 89 ml/min), και 94 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 30 έως 59 ml/min), η ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση το carmatinib. Το Tabrecta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 15 έως 29 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μία μελέτη διεξήχθη σε μη καρκινικά άτομα με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία βάσει της ταξινόμησης του Child Pugh με τη χρήση μίας εφάπαξ δόσης 200 mg carmatinib. Η μέση γεωμετρική συστηματική έκθεση (AUC_{inf}) του carmatinib μειώθηκε κατά 23% και 9% περίπου σε άτομα με ήπια (N=6) και μέτρια (N=8) ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα και αυξήθηκε κατά 24% περίπου σε άτομα με σοβαρή (N=6) ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική (N=9) ηπατική λειτουργία. Η ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο carmatinib.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης του carmatinib και ο χρόνος της φαρμακοδυναμικής ανταπόκρισης είναι άγνωστοι.

In vitro αξιολόγηση του δυναμικού αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενζύμων και Tabrecta

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το carmatinib είναι ένας αναστολέας των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19. Το carmatinib έδειξε επίσης ασθενή επαγωγή του CYP2B6 και CYP2C9 σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα. Προσομοιώσεις χρησιμοποιώντας μοντέλα PBPK προέβλεπαν ότι το carmatinib χορηγούμενο σε δόση 400 mg δύο φορές ημερησίως είναι απίθανο να προκαλέσει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μέσω των CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεταφορέων και Tabrecta

Με βάση τα *in vitro* στοιχεία, το carmatinib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp, αλλά όχι ένα υπόστρωμα που σχετίζεται με το BCRP ή την αντίσταση πολλαπλών φαρμάκων (MRP2). Το carmatinib δεν είναι υπόστρωμα μεταφορέων που εμπλέκονται στην ενεργή ηπατική πρόσληψη σε πρωτογενή ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

Με βάση τα *in vitro* στοιχεία, το carmatinib και ο κύριος μεταβολίτης του, CMN288 έδειξαν αναστρέψιμη αναστολή των νεφρικών μεταφορέων MATE1 και MATE2K. Το carmatinib μπορεί να αναστείλει τα MATE1 και MATE2K σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Σύμφωνα με στοιχεία *in vitro*, το carmatinib εμφάνισε αναστρέψιμη αναστολή των μεταφορέων της ηπατικής πρόσληψης OATP1B1, OATP1B3 και OCT1. Ωστόσο, το carmatinib δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σχετική αναστολή των OATP1B1, OATP1B3 και των μεταφορέων προσέλευσης OCT1 με βάση τη συγκέντρωση που επιτυγχάνεται στη θεραπευτική δόση. Το carmatinib δεν είναι αναστολέας των νεφρικών μεταφορέων OAT1 ή OAT3. Το carmatinib δεν είναι αναστολέας της MRP2 *in vitro*.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Σημεία ενδεικτικά της τοξικότητας στο ΚΝΣ (όπως τρόμοι και/ή σπασμοί) και ιστοπαθολογικά ευρήματα της σχηματισμού κενотоπίων της λευκής ουσίας στις περιοχές του εγκεφάλου του θαλάμου/κερκοειδούς/κερκοειδούς του εγκεφάλου παρατηρήθηκαν σε αρουραίους σε δόσεις $\geq 2,9$ πολλαπλάσια έκθεσης της κλινικής έκθεσης του ανθρώπου με βάση την AUC στη δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Σε μελέτες με κυνομολόγους πιθήκους δεν παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας στο ΚΝΣ ή ανωμαλίες στον εγκεφαλο. Η σχέση των ευρημάτων του ΚΝΣ στους αρουραίους με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Το carmatinib διαπέρασε τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε αρουραίους με αναλογία έκθεσης εγκεφάλου προς αίμα (AUC_{inf}) περίπου 9%.

Παρατηρήθηκε μια αναστρέψιμη, ελάχιστη έως ήπια υποκαψιδική ουδετεροφιλική διήθηση σχετιζόμενη με νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων στο ήπαρ αρρένων πιθήκων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 13 εβδομάδες σε επίπεδα δόσης $\geq 4,7$ πολλαπλάσια της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με βάση την AUC στη δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως.

Γονοτοξικότητα

Με βάση μια τυποποιημένη σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμών, το carmatinib δεν είναι γονοτοξικό.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, το carmatinib ήταν τερατογόνο και εμβρυοτοξικό σε δοσολογικά επίπεδα που δεν προκαλούν τοξικότητα στη μητέρα. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος εμβρύων και αυξημένη επίπτωση νεογνών και εμβρύων με δυσπλασίες των άκρων κατά τη μητρική έκθεση $\geq 0,89$ πολλαπλασίων έκθεσης της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης (με βάση την AUC). Στα κουνέλια, παρατηρήθηκαν δυσπλασίες των άκρων, των πνευμόνων και της γλώσσας σε έκθεση στη μητέρα $\geq 0,025$ πολλαπλάσια της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης.

Φωτοευαισθησία

Αναλύσεις φωτοευαισθησίας *in vitro* και *in vivo* με carmatinib κατέδειξαν ότι το carmatinib έχει τη δυνατότητα φωτοευαισθητοποίησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Μαννιτόλη
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Λαουρυλοθειικό νάτριο

Επικάλυψη του δισκίου

Tabrecta 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Tabrecta 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Macrogol

Τάλκης

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PCTFE/PVC (polychlorotrifluoroethylene/polyvinyl chloride)/φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασίες που περιέχουν 60 ή 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1650/001-004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

20 Ιουνίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tabrecta 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
carmatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει carmatinib dihydrochloride monohydrate που ισοδυναμεί με 150 mg carmatinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

60 δισκία
120 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tabrecta 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tabrecta 150 mg δισκία
capmatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. OTHER

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tabrecta 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
carmatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει carmatinib dihydrochloride monohydrate που ισοδυναμεί με 200 mg carmatinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

60 δισκία
120 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tabrecta 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tabrecta 200 mg δισκία
capmatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tabrecta 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Tabrecta 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
carmatinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tabrecta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tabrecta
3. Πώς να πάρετε το Tabrecta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tabrecta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tabrecta και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tabrecta

Το Tabrecta περιέχει τη δραστική ουσία carmatinib, η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης.

Ποια είναι η χρήση του Tabrecta

Το Tabrecta είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).

Χρησιμοποιείται αν ο καρκίνος του πνεύμονα έχει προχωρήσει ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός) και προκαλείται από μια αλλαγή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο που παράγει ένα ένζυμο που ονομάζεται MET.

Ο όγκος ή το αίμα σας θα ελεγχθεί για ορισμένες μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο. Ο καρκίνος σας είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία με Tabrecta, αν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι θετικό.

Πώς λειτουργεί το Tabrecta

Το Tabrecta βοηθά στην επιβράδυνση ή τη διακοπή της ανάπτυξης και της εξάπλωσης του καρκίνου του πνεύμονα, αν αυτό προκαλείται από μια μετάλλαξη σε ένα γονίδιο που παράγει το MET.

Αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το Tabrecta ή γιατί το φάρμακο αυτό συνταγογραφήθηκε για σας, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tabrecta

Μην πάρετε το Tabrecta

- σε περίπτωση αλλεργίας στο carmatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tabrecta:

- αν έχετε ή είχατε πρόβλημα στον πνεύμονα ή στην αναπνοή εκτός από τον καρκίνο του πνεύμονα.
- αν έχετε ή είχατε ηπατικά προβλήματα.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε προβλήματα στο πάγκρεας.

Περιορίστε την άμεση έκθεση στον ήλιο ή στο τεχνητό υπεριώδες (UV) φως ενώ χρησιμοποιείτε το Tabrecta. Χρησιμοποιείτε αντηλιακό, φοράτε γυαλιά ηλίου και ρούχα που καλύπτουν το δέρμα σας και αποφύγετε την ηλιοθεραπεία ενώ παίρνετε Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες αφού σταματήσετε την χρήση του.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta:

- Συμπτώματα μιας αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνιδώσεις, πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Tabrecta για να ελέγξει την ηπατική και παγκρεατική σας λειτουργία. Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να ελέγχει την ηπατική και παγκρεατική σας λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών διότι δεν έχει ακόμα μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tabrecta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία σπασμών, όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- St. John's wort (επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων παθήσεων
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, όπως η ριφαμπικίνη
- αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η τελθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του HIV/AIDS, όπως η ριτοναβίρη (είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με λοπιναβίρη), σακουιναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, εφραβιρένζη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας, όπως το telapavir
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, όπως η νεφαζοδόνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή καρδιακών προβλημάτων, όπως η βεραπαμίλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αναπνευστικών προβλημάτων, όπως η θεοφυλλίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυϊκών σπασμών, όπως η τιζανιδίνη

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση καρδιακών προβλημάτων, όπως η διγοξίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των θρόμβων αίματος όπως dabigatran etexilate
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, όπως κολχικίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του διαβήτη, όπως σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής χοληστερόλης, όπως η ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία συγκεκριμένων τύπων καρκίνου ή αυτοάνοσων ασθενειών, όπως methotrexate, mitoxantrone
- σουλφασαλαζίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της φλεγμονής του εντέρου και της ρευματικής άρθρωσης

Ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν δεν είστε σίγουροι εάν λαμβάνετε ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται πιο πάνω.

Πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν σας συνταγογραφηθεί ένα νέο φάρμακο ενώ παίρνετε ήδη Tabrecta.

Κύηση και θηλασμός

Το Tabrecta μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Αν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας με Tabrecta, προκειμένου να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης ενώ παίρνετε Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της λήψης του για να αποφύγετε μια εγκυμοσύνη. Ρωτήστε τον γιατρό σας για τις αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.

Αν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενώ παίρνετε Tabrecta, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Tabrecta κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αν είστε άνδρας με σύντροφο που είναι έγκυος ή μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό ενώ παίρνετε το Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της λήψης του.

Δεν είναι γνωστό αν το Tabrecta περνά στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το Tabrecta και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή του.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tabrecta δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tabrecta περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Tabrecta

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Αν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.

Πόσο Tabrecta να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg (δύο δισκία των 200 mg) λαμβανόμενα από το στόμα δύο φορές την ημέρα με ή χωρίς τροφή. Η λήψη του Tabrecta δύο φορές την ημέρα περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε τότε να παίρνετε το φάρμακό σας. Εάν έχετε δυσκολίες στην κατάποση δισκίων, πάρτε τα δισκία Tabrecta με τροφή.

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα δισκία Tabrecta να πάρετε. Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tabrecta αν έχετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μην αλλάξετε τη δόση χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας.

Καταπιείτε τα δισκία Tabrecta ολόκληρα. Μην σπάτε, μασάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία.

Αν κάνετε εμετό αφού έχετε πάρει το Tabrecta, μην πάρετε άλλα δισκία Tabrecta μέχρι να έρθει η ώρα για την επόμενη δόση σας.

Για πόσο διάστημα να πάρετε το Tabrecta

Συνεχίστε να παίρνετε το Tabrecta για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας.

Αυτή είναι μια μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανώς να διαρκέσει μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάστασή σας για να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Αν έχετε απορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα λήψης του Tabrecta, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tabrecta από την κανονική

Αν έχετε λάβει υπερβολική ποσότητα Tabrecta ή αν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό ή νοσοκομείο για συμβουλή. Παρουσιάστε την συσκευασία του Tabrecta. Ενδέχεται να χρειαστεί ιατρική θεραπεία.

Αν ξεχάσετε να πάρετε το Tabrecta

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αντ' αυτού, περιμένετε μέχρι να φτάσει η ώρα της επόμενης δόσης.

Αν σταματήσετε να παίρνετε το Tabrecta

Ο γιατρός σας μπορεί προσωρινά ή μόνιμα να διακόψει τη θεραπεία με Tabrecta αν έχετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Αν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Αν εμφανίσετε κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο κάτω, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**. Μπορεί να σας συμβουλευτεί να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο ή μπορεί να διαφοροποιήσει την δόση σας.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων, όπως υψηλό επίπεδο αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), τα οποία μπορεί να αποτελούν ένδειξη ηπατικών προβλημάτων
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων, όπως υψηλό επίπεδο αμυλάσης και/ή λιπάσης, τα οποία μπορεί να αποτελούν ένδειξη παγκρεατικών προβλημάτων

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων, όπως υψηλό επίπεδο χολερυθρίνης, το οποίο μπορεί να είναι σημάδι ηπατικών προβλημάτων
- Βήχας, πυρετός, αναπνευστικό πρόβλημα, δύσπνοια ή συριγμός που μπορεί να είναι σημείο φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια)
- Ούρηση λιγότερο συχνά από ό, τι συνήθως ή διέλυση μικρότερης ποσότητας ούρων από ό, τι συνήθως που μπορεί να αποτελούν ένδειξη νεφρικών προβλημάτων (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- Σοβαρός πόνος στο άνω μέρος του στομάχου που μπορεί να είναι σημείο φλεγμονής του παγκρέατος (οξεία παγκρεατίτιδα)
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα, κνιδώσεις, πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, ή χαμηλή αρτηριακή πίεση

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις ακόλουθες που αναφέρονται παρακάτω. Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Πρησμένα χέρια, αστραγάλους ή πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Ναυτία και/ή έμετος
- Κόπωση και/ή αδυναμία (κόπωση, εξασθένιση)
- Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Απώλεια όρεξης
- Αλλαγές στις κινήσεις του εντέρου (διάρροια ή δυσκοιλιότητα)
- Οσφυαλγία
- Βήχας
- Πόνος στο στήθος
- Πυρετός (πυρεξία)
- Μειωμένο σωματικό βάρος

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- Κνησμός με ή χωρίς εξάνθημα (κνησμός ή κνίδωση)
- Εξάνθημα
- Πόνος, ευαισθησία, ερυθρότητα, θερμότητα, ή οίδημα στο δέρμα σας που μπορεί να είναι σημείο βακτηριακής λοίμωξης του δέρματος (κυτταρίτιδα)

Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tabrecta, τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων μπορεί να είναι μη φυσιολογικά, γεγονός που μπορεί να αποτελεί ένδειξη προβλημάτων με το νεφρό, το ήπαρ ή τους ηλεκτρολύτες σας. Αυτά περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης στο αίμα
- Υψηλό επίπεδο κρεατινίνης στο αίμα (μια ουσία που εκκρίνεται από τους νεφρούς)
- Χαμηλό επίπεδο φωσφορικών στο αίμα
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Tabrecta

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Να μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tabrecta

- Η δραστική ουσία είναι το capmatinib.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg περιέχει capmatinib dihydrochloride monohydrate που ισοδυναμεί με 150 mg capmatinib.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 200 mg περιέχει capmatinib dihydrochloride monohydrate που ισοδυναμεί με 200 mg capmatinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαννιτόλη, κροσποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, λαουρυλοθειικό νάτριο (βλέπε «Το Tabrecta περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2).
 - Επικάλυψη δισκίου (150 mg): Υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), macrogol, τάλκης, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172).
 - Επικάλυψη δισκίου (200 mg): Υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), macrogol, τάλκης, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Tabrecta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Tabrecta 150 mg είναι ωοειδή δισκία ανοικτού πορτοκαλί-καφέ χρώματος. Έχουν το «DU» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη. Μέγεθος κατά προσέγγιση: 18,3 mm (μήκος) x 7,3 mm (πλάτος).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Tabrecta 200 mg είναι κίτρινα ωοειδή δισκία. Έχουν το «LO» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη. Μέγεθος κατά προσέγγιση: 20,3 mm (μήκος) x 8,1 mm (πλάτος).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tabrecta παρέχονται σε κυψέλες και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 60 ή 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

Lek Pharmaceuticals d.d.

Trimlini 2D
9220 Lendava
Σλοβενία

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>