

Tabrecta

▼ M R EF

Novartis

Filmdragerad tablett 200 mg

(Gul, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, utan brytskåra, märkt med "LO" på den ena sidan och "NVR" på den andra. Ungefärlig storlek: 20,3 mm (längd) x 8,1 mm (bredd).)

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Kapmatinib

ATC-kod:

L01EX17

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Tabrecta filmdragerad tablett 150 mg och 200 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-12-01

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny

säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Tabrecta som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till mesenkymal-epitelial transitionsfaktorgen-exon 14- (METex14) skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinabaserad kemoterapi.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling med Tabrecta ska sättas in av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Patienter lämpliga för behandling med Tabrecta måste väljas ut baserat på förekomsten av genetiska förändringar som leder till en METex14-skippingmutation i tumörvävnads- eller plasmaprover vid analys med ett validerat test. Om ingen genetisk förändring upptäcks i plasmaprov bör tumörvävnad testas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Dosering

Rekommenderad dos Tabrecta är 400 mg peroralt två gånger dagligen med eller utan föda.

Behandlingen ska fortgå baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen.

Om en dos Tabrecta missas eller om patienten kräks ska patienten inte ta en ny dos för att kompensera för den missade, utan ta nästa dos vid den schemalagda tiden.

Dosjusteringar

Schema för rekommenderad dosminskning på grund av biverkningar baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet finns i tabell 1.

Tabell 1 Schema för minskning av Tabrecta-dosen

Dosnivå	Dos och schema	Tablettstyrka och antal tabletter
Startdos	400 mg två gånger dagligen	Två 200 mg-tabletter/två gånger dagligen
Första dosminskningen	300 mg två gånger dagligen	Två 150 mg-tabletter/två gånger dagligen
Andra dosminskningen	200 mg två gånger dagligen	En 200 mg-tablett/två gånger dagligen

Doser av Tabrecta under 200 mg två gånger dagligen har inte undersökts i kliniska studier.

Rekommenderade dosjusteringar av Tabrecta vid biverkningar anges i tabell 2.

Tabell 2 Justering av Tabrecta-dosen för hantering av biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad	Dosjustering
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	Alla grader, behandlingsrelaterad	Sätt ut Tabrecta permanent
Enstaka ALAT- och/eller ASAT-ökningar från baslinjevärdet, utan samtidig ökning av totalt bilirubin	Grad 3 ($> 5,0$ till $\leq 20,0 \times \text{ULN}$)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills ALAT/ASAT återgått till baslinjevärdet. Om återgång till baslinjen sker inom 7 dagar ska Tabrecta återinsättas med samma dos, i annat fall med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 4 ($> 20,0 \times \text{ULN}$)	Sätt ut Tabrecta permanent.
Kombinerade ökningar av ALAT och/eller ASAT med samtidig ökning av totalt bilirubin, utan kolestas eller hemolys	Om patientens ALAT och/eller ASAT är $> 3 \times \text{ULN}$ och totalt bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, oavsett värde vid baslinjen	Sätt ut Tabrecta permanent.
Enstaka ökning av totalt bilirubin från baslinjevärdet, utan samtidig ökning av ALAT och/eller ASAT	Grad 2 ($> 1,5$ till $\leq 3,0 \times \text{ULN}$)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills bilirubin återgått till baslinjevärdet. Om återgång till baslinjen sker inom 7 dagar ska Tabrecta

		återinsättas med samma dos, i annat fall med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 3 ($> 3,0$ till $\leq 10,0 \times \text{ULN}$)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills bilirubin återgått till baslinjevärdet. Om återgång till baslinjen sker inom 7 dagar ska Tabrecta återinsättas med reducerad dos enligt tabell 1, annat fall ska Tabrecta sättas ut permanent.
	Grad 4 ($> 10,0 \times \text{ULN}$)	Sätt ut Tabrecta permanent.
Förhöjt serumkreatinin	Grad 2 ($> 1,5$ till $\leq 3,0 \times \text{ULN}$)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills serumkreatinin återgått till baslinjevärdet. Om värdet återgår till baslinjen återinsätts Tabrecta med samma dos.
	Grad 3 ($> 3,0$ till $\leq 6,0 \times \text{ULN}$)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills serumkreatinin återgått till baslinjevärdet.

		Om värdet återgår till baslinjen återinsätts Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 4 ($> 6,0 \times \text{ULN}$)	Sätt ut Tabrecta permanent.
Kräkning	Grad 2	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills biverkningen återgått till grad ≤ 1 . Om återgång till grad ≤ 1 återinsätts Tabrecta med samma dos.
	Grad 3	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills biverkningen återgått till grad ≤ 2 . Om återgång till grad ≤ 2 återinsätts Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 4	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills biverkningen återgått till grad ≤ 2 . Om återgång till grad ≤ 2 återinsätts Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
Övriga biverkningar	Grad 2	

		Fortsätt med samma dos. Om intolerabel, överväg att göra uppehåll med Tabrecta tills biverkningen gått tillbaka, återinsätt sedan Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 3	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills biverkningen gått tillbaka, återinsätt sedan Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 4	Sätt ut Tabrecta permanent.
Förkortningar: ALAT, alaninaminotransferas; ASAT, aspartataminotransferas; ULN, övre normalgränsvärdet. Gradering enligt CTCAE version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Baslinjen = vid behandlingsstarten.		

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs för patienter 65 år eller äldre (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas för patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom Tabrecta inte har studerats hos dessa patienter. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tabrecta för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tabrecta ska tas peroralt två gånger dagligen med eller utan föda. Patienter med sväljsvårigheter rekommenderas att ta Tabrecta med mat. Tabletterna ska sväljas hela för att säkerställa att hela dosen administreras.

Varningar och försiktighet

Bedömning av status för METex14-skipppingmutationer

När man upptäcker förekomsten av förändringar som leder till en METex14-skippping med vävnadsbaserade eller plasmabaserade prover, är det viktigt att ett välvaliderat och robust test väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. För egenskaperna hos tester som används i kliniska studier, se avsnitt Farmakodynamik.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

ILD/pneumonit, som kan vara dödligt, har förekommit hos patienter som behandlas med Tabrecta (se avsnitt Biverkningar). Patienter med nya eller förvärrade lungsymtom som kan tyda på ILD/pneumonit (t.ex. dyspné, hosta eller feber) ska utredas utan dröjsmål. Behandling med Tabrecta ska omedelbart avbrytas hos patienter med misstänkt ILD/pneumonit och sättas ut permanent om inga andra möjliga orsaker till ILD/pneumonit identifieras (se avsnitt Dosering).

Leverpåverkan

Förhöjda transaminaser har förekommit hos patienter som behandlas med Tabrecta (se avsnitt Biverkningar).

Leverfunktionstester (inklusive ALAT, ASAT och totalt bilirubin) ska göras före behandlingsstarten, varannan vecka under de första 3 månaderna och därefter en gång i månaden eller på klinisk indikation, oftare hos patienter som utvecklar förhöjda transaminaser eller förhöjt bilirubin. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad ska tillfälligt uppehåll göras med Tabrecta, dosen minskas eller behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt Dosering).

Förhöja pankreasenzymer

Förhöjda amylas- och lipasvärden har förekommit hos patienter som behandlas med Tabrecta (se avsnitt Biverkningar). Amylas och lipas ska kontrolleras vid baslinjen och med jämna mellanrum under behandlingen med Tabrecta. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad ska uppehåll göras med Tabrecta tillfälligt, dosen minskas eller behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt Dosering).

Embryofetal toxicitet

Baserat på resultat från djurstudier och på läkemedlets verkningsmekanism är Tabrecta fostertoxiskt och teratogent och kan därför orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna (se avsnitt Graviditet). Gravida kvinnor och fertila kvinnor ska informeras om den potentiella risken för ett foster om Tabrecta används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med Tabrecta. Sexuellt aktiva kvinnor som är fertila ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen. Fertila kvinnor ska graviditetstestats innan behandling med Tabrecta inleds.

Manliga patienter vars sexualpartner är gravid, kan vara gravid eller skulle kunna bli gravid, ska använda kondom under behandlingen med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Risk för fotosensitivitet

Baserat på resultat från djurstudier finns det en potentiell risk för ljusöverkänslighetsreaktioner med Tabrecta (se avsnitt Prekliniska uppgifter). I studien GEOMETRY mono-1 rekommenderades att patienterna begränsade direkt exponering för ultraviolett ljus under behandlingen med Tabrecta och vidtog följande skyddsåtgärder: användning av solskyddskräm på exponerade kroppsdelar, skyddande klädsel samt solglasögon. Dessa åtgärder ska gälla i minst 7 dagar efter en sista dosen.

Interaktion med andra läkemedel

Det finns en potential för läkemedelsinteraktioner med Tabrecta, antingen genom att det kan påverkas av eller kan påverka andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Kapmatinib metaboliseras via CYP3A4-enzymet och aldehydoxidas. Risken för läkemedelsinteraktioner via aldehydoxidas har inte utvärderats eftersom det inte finns några bekräftade kliniskt relevanta hämmare.

Andra läkemedels effekter på Tabrecta

Starka CYP3A-hämmare

Hos friska försökspersoner ökade samtidig administrering av en engångsdos kapmatinib 200 mg och den starka CYP3A-hämmaren itraconazol (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC_{inf} för kapmatinib med 42 % utan någon förändring av C_{max} , jämfört med vid administrering av enbart kapmatinib. Patienterna ska monitoreras noga avseende biverkningar vid samtidig administrering av Tabrecta och starka CYP3A-hämmare, bland andra klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, verapamil och vorikonazol.

Starka CYP3A-inducerare

Hos friska försökspersoner minskade samtidig administrering av en engångsdos kapmatinib 400 mg och den starka CYP3A-induceraren rifampicin (600 mg en gång dagligen i 9 dagar) AUC_{inf} för kapmatinib med 67 % och minskade C_{max} med 56 %, jämfört med administrering av enbart kapmatinib. Minskad exponering för kapmatinib kan försämra Tabrectas effekt mot tumörer. Samtidig administrering av Tabrecta och starka CYP3A-inducerare, bland andra karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) ska undvikas. Ett alternativt läkemedel med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas.

Måttliga CYP3A-inducerare

Simuleringar där man använde fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) modeller predikterade att samtidig administrering av en 400 mg-dos kapmatinib och den måttliga CYP3A-induceraren efavirenz (600 mg dagligen i 20 dagar) skulle resultera i 44 % lägre AUC_{0-12h} och 34 % lägre C_{max} för kapmatinib vid steady state jämfört vid administrering av enbart kapmatinib. Minskad exponering för kapmatinib kan försämra Tabrectas effekt mot tumörer. Försiktighet ska iakttas under samtidig administrering av Tabrecta och måttliga CYP3A-inducerare.

Substanser som höjer gastriskt pH

Kapmatinibs löslighet är pH-beroende och substansen löser sig allt sämre *in vitro* i takt med att pH ökar. Hos friska försökspersoner minskade samtidig administrering av en engångsdos kapmatinib 600 mg och protonpumpshämmaren rabeprazol (20 mg en gång dagligen i 4 dagar) AUC_{inf} för kapmatinib med 25 % och minskade C_{max} med 38 %, jämfört med vid administrering av enbart

kapmatinib. Några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan kapmatinib och syrareducerande medel är osannolika eftersom samtidig administrering av rabeprazol inte hade någon kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för kapmatinib.

Tabrectas effekter på andra läkemedel

Substrat för CYP-enzym

En måttlig hämning av CYP1A2 observerades när kapmatinib administrerades samtidigt med det känsliga CYP1A2-substratet koffein. Samtidig administrering av kapmatinib (400 mg två gånger dagligen) och koffein ökade AUC_{inf} för koffein med 134 %. Om kapmatinib ges samtidigt med CYP1A2-substrat med snävt terapeutiskt index, t.ex. teofyllin och tizanidin, kan en lägre dos av det samtidigt administrerade läkemedlet behövas.

Några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan kapmatinib och CYP3A-substrat är osannolika eftersom samtidig administrering av kapmatinib inte hade någon kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för midazolam (ett CYP3A-substrat).

Substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Hos cancerpatienter ökade samtidig administrering av digoxin (P-gp-substrat) och flera doser kapmatinib (400 mg två gånger dagligen) AUC_{inf} för digoxin med 47 % och ökade C_{max} med 74 %, jämfört med vid administrering av enbart digoxin. Hos cancerpatienter ökade samtidig administrering av rosuvastatin (BCRP-substrat) och flera doser kapmatinib (400 mg två gånger dagligen) AUC_{inf} för rosuvastatin med 108 % och C_{max} med 204 %, jämfört med vid administrering av enbart rosuvastatin.

jämfört med vid administrering av enbart rosuvastatin. Samtidig administrering av Tabrecta och ett P-gp- eller BCRP-substrat kan öka incidensen och svårighetsgraden av biverkningar av dessa substrat. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Tabrecta och P-gp-substrat (digoxin, dabigatranetexilat, kolkicin, sitagliptin, saxagliptin och posakonazol) eller BCRP-substrat (metotrexat, rosuvastatin, pravastatin, mitoxantron och sulfasalazin). Om kapmatinib administreras samtidigt med P-gp- eller BCRP-substrat med snävt terapeutiskt index kan dosminskning av det samtidigt administrerade läkemedlet bli nödvändigt.

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Sexuellt aktiva kvinnor som är fertila ska använda effektiva preventivmedel (metoder som leder till färre än 1 % graviditeter) under behandling med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Manliga patienter vars sexualpartner är gravid, kan vara gravid eller skulle kunna bli gravid, ska använda kondom under behandlingen med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användning av kapmatinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på resultat från djurstudier och på dess verkningsmekanism misstänks kapmatinib

orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditet. Tabrecta ska användas under graviditet endast då kvinnans tillstånd kräver att hon behandlas med kapmatinib.

Fertila kvinnor ska graviditetstestas innan behandling med Tabrecta inleds.

Amning

Det är okänt om kapmatinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk efter administrering av Tabrecta. Det finns inte tillräckligt med information om huruvida kapmatinib eller dess metaboliter utsöndras i mjölk från djur. En risk för spädbarn som ammas kan inte uteslutas. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas ska amning avbrytas under behandling med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om kapmatinib vad gäller människans fertilitet. Inga fertilitetsstudier av kapmatinib har utförts på djur.

Trafik

Tabrecta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är perifert ödem (67,5 %), illamående (44,4 %), trötthet (34,4 %), förhöjt blodkreatinin (33,8 %), kräkningar (25,0 %), dyspné (22,5 %), nedsatt aptit (21,3 %) och ryggsmärta (20,6 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 är perifert ödem (14,4 %), förhöjt lipas (9,4 %), förhöjt ALAT

(8,1 %), trötthet (8,1 %), dyspné (6,9 %) och förhöjt amylas (5,6 %).

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 35 av 160 patienter (21,9 %) som fick Tabrecta. Allvarliga biverkningar hos > 2 % av patienterna var dyspné (5,6 %), ILD/pneumonit (5,0 %), cellulit (3,1 %) och perifert ödem (2,5 %).

Behandlingsavbrott rapporterades hos 81 av 160 patienter (50,6 %). Biverkningar som krävde behandlingsavbrott var perifert ödem (15,0 %), förhöjt blodkreatinin (11,3 %), förhöjt lipas (8,1 %), illamående (8,1 %), förhöjt ALAT (6,3 %), trötthet (5,6 %), förhöjt amylas (5,0 %), kräkningar (5,0 %), dyspné (3,8 %), förhöjt blodbilirubin (3,1 %) och förhöjt ASAT (3,1%).

Dosminskning rapporterades hos 49 av 160 patienter (30,6 %). Biverkningar som krävde dosminskning var perifert ödem (16,3 %), förhöjt ALAT (5,0 %), förhöjt blodkreatinin (3,8 %), trötthet (3,1 %) och illamående (2,5 %).

Behandlingen sattes ut permanent hos 19 av 160 patienter (11,9 %). De biverkningar som oftast ledde till permanent utsättning av Tabrecta var ILD/pneumonit (3,8 %), perifert ödem (2,5 %), förhöjt ALAT (1,3 %), förhöjt ASAT (1,3 %), förhöjt blodbilirubin (1,3 %), förhöjt blodkreatinin (1,3 %), förhöjt lipas (1,3 %), förhöjt amylas (0,6 %), trötthet (0,6 %) och urtikaria (0,6 %).

Biverkningstabell

Säkerheten för Tabrecta utvärderades hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC i en pivotal, global, prospektiv, multikohort, icke randomiserad, öppen fas II-studie (GEOMETRY mono-1) i alla kohorter (N=373), oavsett tidigare behandling eller MET-dysreglerings- (mutation och/eller amplifiering) status. Frekvensen av biverkningar baseras på biverkningsfrekvenser av alla orsaker identifierade hos 160 patienter med METex14-skipppingmutationer som exponerats för kapmatinib vid den rekommenderade dosen, medan frekvensen för förändringar i laboratorieparametrar baseras på försämring från baslinjeförskjutningar med minst 1 grad (gradering enligt CTCAE version 4.03). Säkerhetsprofilen för alla GEOMETRY mono-1 patienter (N=373) och för patienter med METex14-skipppingmutationer (N=160) är jämförbar. Mediandurationen av exponeringen för kapmatinib i MET-muterade kohorter var 34,9 veckor (intervall: 0,4 till 195,7 veckor). Bland patienter som fick kapmatinib exponerades 55,0 % i minst 6 månader och 36,3 % exponerades under minst ett år.

Biverkningar i kliniska studier (tabell 3) är indelade enligt MedDRA-systemets organklasser. Inom varje organklass har biverkningarna ordnats efter frekvens med de vanligaste biverkningarna först. För varje biverkning redovisas dessutom motsvarande frekvenskategori enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar hos patienter (N=160) som har METex14-skipppingmutationer i studien GEOMETRY mono-1 (databrytpunkt: 30 augusti 2021)

Biverkning	Frekvenskategori, alla grader	Alla grader %	Grad 3/4 %
Infektioner och infestationer			
Cellulit	Vanliga	4,4	2,5*
Metabolism och nutrition			
Minskad aptit	Mycket vanliga	21,3	1,3*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Dyspné	Mycket vanliga	22,5	6,9*
Hosta	Mycket vanliga	17,5	0,6*
ILD/pneumonit ¹	Vanliga	7,5	4,4*
Magtarmkanalen			
Kräkningar	Mycket vanliga	25,0	0,6*
Illamående	Mycket vanliga	44,4	0,6*
Diarré	Mycket vanliga	15,6	-
Förstoppning	Mycket vanliga	13,1	1,3*
Immunsystemet			
Överkänslighet [†]	Mindre vanliga	0,3	0,3
Hud och subkutan vävnad			
Klåda	Mycket vanliga	10,6	0,6*
Utslag ²	Vanliga	9,4	-
Urtikaria	Vanliga	2,5	0,6*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Perifert ödem ³	Mycket vanliga	67,5	14,4*
Pyrexia	Mycket vanliga	10,6	1,3*
Trötthet ⁴	Mycket vanliga	34,4	8,1*

Ryggvärk	Mycket vanliga	20,6	1,3*
Viktminskning	Mycket vanliga	12,5	-
Bröstsmärta, icke-kardiell ⁵	Vanliga	9,4	1,3*
Undersökningar			
Minskat albumin	Mycket vanliga	78,3	1,9*
Förhöjt kreatinin	Mycket vanliga	74,5	0,6*
Förhöjt alanina aminotransferas	Mycket vanliga	45,9	11,5
Förhöjt amylas	Mycket vanliga	37,2	7,1
Förhöjt lipas	Mycket vanliga	33,3	11,5
Förhöjt aspartat aminotransferas	Mycket vanliga	33,8	5,7
Minskat fosfat	Mycket vanliga	30,1	4,5
Minskat natrium	Mycket vanliga	22,3	4,5
Förhöjt bilirubin	Vanliga	8,3	0,6*
1 ILD/pneumonit inkluderar de rekommenderade termerna ILD, pneumonit och organiserande lunginflammation. 2 Utslag inkluderar de rekommenderade termerna hudutslag, makulopapulära utslag och vesikulära utslag. 3 Perifert ödem inkluderar de rekommenderade termerna perifert ödem och perifer svullnad. 4 Trötthet inkluderar de rekommenderade termerna trötthet och asteni. 5 Bröstsmärta, icke-kardiell, inkluderar de rekommenderade termerna bröstobehag, muskuloskeletal bröstsmärta, icke-kardiell bröstsmärta och bröstsmärta. * Inga biverkningar av grad 4 rapporterades hos GEOMETRY mono-1 patienter med METex14-skipppingmutationer.			

† Överkänslighet har observerats hos patienter med solida tumörer som behandlats med Tabrecta som monoterapi (N=580). Överkänslighet har också observerats efter godkännande för försäljning och i program för utökad tillgång till Tabrecta. Fall av akut njurskada (n=1), njursvikt (n=4) och akut pankreatit (n=1) rapporterades hos GEOMETRY mono-1 MET-amplifierade patienter.

Beskrivning av ett urval biverkningar

ILD/pneumonit

ILD/pneumonit av någon grad rapporterades hos 12 av 160 patienter (7,5 %). ILD/pneumonit av grad 3 rapporterades hos 7 patienter (4,4 %), och behandlingsrelaterad pneumonit med dödlig utgång rapporterades hos 1 patient (0,6 %) och organiserad pneumoni med dödlig utgång rapporterades hos 1 patient (0,6 %). ILD/pneumonit drabbade 6 av 63 patienter (9,5 %) som tidigare fått strålbehandling och 6 av 97 patienter (6,2 %) som inte tidigare fått strålbehandling. Sex patienter (3,8 %) avbröt behandlingen med Tabrecta på grund av ILD/pneumonit. ILD/pneumonit var vanligast under de första tre behandlingsmånaderna. Mediantid till debut av ILD/pneumonit av grad 3 eller högre var 7,0 veckor (intervall: 0,7 till 88,4 veckor).

Leverpåverkan

Förhöjt ALAT/ASAT av någon grad rapporterades hos 24 av 160 patienter (15,0 %). Förhöjt ALAT/ASAT av grad 3 observerades hos 13 av 160 patienter (8,1 %) som fick Tabrecta. Två patienter (1,3 %) avbröt behandlingen med Tabrecta på grund av förhöjt ALAT/ASAT. Förhöjt ALAT/ASAT var vanligast under de första tre behandlingsmånaderna. Mediantid till debut av förhöjt ALAT/ASAT av grad 3 eller högre var 6,4 veckor (intervall: 2,1 till 17,9 veckor).

Förhöjda enzymer i bukspottkörteln.

Förhöjt amylas/lipas av någon grad rapporterades hos 27 av 160 patienter (16,9 %). Förhöjt amylas/lipas av grad 3 eller 4 rapporterades hos 18 av 160 patienter (11,3 %) som behandlades med Tabrecta. Tre patienter (1,9 %) avbröt behandlingen med Tabrecta på grund av förhöjt amylas/lipas. Mediantid till debut av förhöjt amylas/lipas av grad 3 eller högre var 10,1 veckor (intervall: 2,3 till 68,0 veckor).

Perifert ödem

Perifert ödem av någon grad rapporterades hos 108 av 160 patienter (67,5 %). Denna biverkning inkluderar de rekommenderade termerna perifert ödem, som var det vanligaste med 65,0 % och perifer svullnad som inträffade hos 4,4 % av patienterna. Perifert ödem av grad 3 eller 4 rapporterades hos 23 av 160 patienter (14,4 %) som behandlades med Tabrecta. Fyra patienter (2,5 %) avbröt behandlingen med Tabrecta på grund av perifert ödem. Mediantiden till debut av perifert ödem av grad 3 eller högre var 24,3 veckor (intervall: 1,4 till 86,9 veckor).

Särskilda populationer

Äldre

Av de 160 patienter med METex14-skipppingmutationer i studien GEOMETRY mono-1 som fick 400 mg kapmatinib två gånger dagligen, var 85 % av patienterna 65 år eller äldre och 4,4 % var 85 år eller äldre. Förekomsten av händelser av grad ≥ 3 ökade med åldern. Behandlingsrelaterade allvarliga händelser var vanligare hos patienter i åldern ≥ 65 till < 75 år (22 %) och de som var ≥ 85 år (28,6 %) jämfört med patienter i åldern ≥ 75 till

< 85 år (8,5 %) och patienter yngre än 65 år (8,3 %), även om denna jämförelse är begränsad av det lilla urvalet hos patienter i åldern ≥ 85 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Erfarenheten av överdosering i kliniska studier av Tabrecta är begränsad. Patienterna ska övervakas noga avseende tecken och symtom på biverkningar och allmänna stödjande åtgärder samt symtomatisk behandling ska sättas in vid misstänkt överdosering.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Kapmatinib är en hämmare av MET-receptortyrosinkinas. Kapmatinib hämmar MET-fosforylering (både autofosforylering och fosforylering som utlöses av liganden hepatocyttillväxtfaktor [HGF]), MET-medierad fosforylering av nedströmssignalerande proteiner samt proliferation och överlevnad för MET-beroende cancerceller.

Farmakodynamiska effekter

Hjärtats elektrofysiologi

Kapmatinib förlängde inte QT-intervallet i någon kliniskt relevant omfattning efter administrering av Tabrecta i den rekommenderade dosen.

Upptäckt av METex14-skipplingstatus

I GEOMETRY mono-1 bestämdes MET-exon 14-skipplingmutationer med användning av ett kvalitativt realtids-PCR-test (RT-PCR) utformat för att upptäcka exon 14-deleterat MET-mRNA härrörande från formalinfixerad, paraffininbäddad human vävnad. Testet är indicerat som ett hjälpmedel för att välja patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer bär på en MET-mutation som orsakar en in-frame deletion av hela exon 14 (141 baser) i mRNA för behandling med kapmatinib.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av kapmatinib vid behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med en MET-exon 14 (METex14)-skipplingmutation har studerats i en prospektiv, icke-randomiserad, öppen fas II-studie med flera kohorter, GEOMETRY mono-1. Patienterna (N=373) rekryterades till studiekohorterna baserat på tidigare behandling och MET-dysreglering (mutation och/eller amplifiering). Patienter med en METex14-skipplingmutation (N=160) rekryterades till kohorterna med MET-mutation oavsett MET-amplifiering. Den påvisade effekten av kapmatinib är baserad på kohorter 4 och 6 som inkluderade 100 tidigare behandlade patienter.

I de MET-muterade kohorterna skulle lämpliga NSCLC-patienter ha epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) av vildtyp (för exon 19-deletioner och exon 21 L858R-substitutioner) och negativt ALK-status (anaplastiskt lymfomkinas), samt en METex14-skipppingmutation med minst en mätbar lesion definierat enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1, och även ECOG-funktionsstatus 0 till 1. Patienter med symtomatiska metastaser i centrala nervsystemet (CNS) som var neurologiskt instabila eller hade behövt ökande doser av steroider under de senaste 2 veckorna för att hantera CNS-symtom, patienter med kliniskt signifikant okontrollerad hjärtsjukdom, samt patienter som tidigare behandlats med någon MET- eller HGF-hämmare kunde inte delta i studien.

I de MET-muterade kohorterna, som totalt omfattade 100 vuxna, tidigare behandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med en METex14-skipppingmutation rekryterades och behandlades med Tabrecta. Patienterna hade tidigare fått 1 eller 2 systemiska behandlingar för framskriden sjukdom, förutom 3 patienter (3,0 %) som hade fått 3 tidigare behandlingar innan de fick kapmatinib. Mediandurationen av exponeringen för kapmatinib var 27,9 veckor.

Patienterna fortsatte med behandling fram till dokumenterad sjukdomsprogression, behandlingsintolerans, eller till dess att prövaren beslutade att patienten inte hade någon klinisk nytta av behandlingen.

Demografiska karaktäristika för de tidigare behandlade patienterna var 56 % kvinnor, medianålder 70 år (intervall 49 till 90 år), 29 %

var 75 år eller äldre, 73 % vita, 24 % asiater, 1,0 % svarta, 59 % hade aldrig rökt, 37 % var före detta rökare, 78 % hade adenokarcinom, 26 % hade EGOC-status 0, 73 % hade ECOG-status 1 och 17 % hade CNS-metastaser. Majoriteten av patienterna (62 %) hade sjukdom i stadium IV. Nittioen procent av patienterna hade fått kemoterapi tidigare, 86 % hade fått platinabaserad kemoterapi, 32 % hade fått immunterapi och 16 % hade tidigare fått två eller fler systemiska behandlingar.

Det primära effektmåttet i studien var total responsfrekvens (ORR) bedömt av blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC) i enlighet med RECIST 1.1. Det viktigaste sekundära effektmåttet var responsens varaktighet (DOR) enligt BIRC.

Effektresultat från studien GEOMETRY mono-1 för tidigare behandlade NSCLC-patienter med en METex14-skippingmutation sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4 Effektresultat enligt BRIC hos tidigare behandlade NSCLC-patienter med en METex14-skippingmutation som fick Tabrecta i GEOMETRY mono-1 (databrytpunkt: 30 augusti 2021)

Effektparametrar	Total tidigare behandlad population (N=100)	Kohort 4 (2/3L) N=69	Kohort 6 (2L) N=31	
Total respons^a (95 % KI)^b	44,0% (34,1; 54,3)	40,6 % (28,9; 53,1)	51,6 % (33,1; 69,8)	
	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	

Komplett respons (CR), n (%)				
Partiell respons (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)	
Responsens varaktighet^a				
Antal responders, n	44	28	16	
Median, månader (95 % KI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NE)	
Förkortningar: KI, konfidensintervall; NE, kan ej beräknas. ORR: CR+PR. ^a Fastställt enligt RECIST v1.1. ^b Clopper-Pearson exakt binomial, 95 % KI. ^c Baserat på Kaplan-Meier-estimat.				

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tabrecta för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av lungcancer (information om pediatriisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Kapmatinib uppvisade dosproportionella ökningar av systemisk exponering (AUC_{inf} och C_{max}) över det testade dosintervallet (200

till 400 mg två gånger dagligen). Steady state förväntas vara uppnådd efter cirka 3 dagar efter peroral dosering av kapmatinib 400 mg två gånger dagligen, med ett geometriskt medelvärde för ackumuleringskvoten på 1,39 (variationskoefficient: 42,9 %). Interindividuell variation av $C_{\max}$ och AUC_{τ} uppskattades till 38 % respektive 40 %.

Absorption

Absorptionen är snabb hos människa efter oral administrering av kapmatinib. I fastande tillstånd uppnåddes de högsta plasmanivåerna för kapmatinib ($C_{\max}$) ungefär 1 till 2 timmar ($T_{\max}$) efter en oral 400 mg-dos av kapmatinibtabletter till cancerpatienter. Efter födointag uppnås $T_{\max}$ efter cirka 4-6 timmar. Absorptionen av kapmatinibtabletter efter oral administrering beräknas vara större än 70 %.

Effekt av föda

Föda förändrar inte kapmatinibs biotillgänglighet i någon kliniskt betydelsefull omfattning. Tabrecta kan administreras med eller utan föda (se avsnitt Dosering).

När kapmatinib administrerades tillsammans med föda till friska försökspersoner ökade peroral administrering av en engångsdos om 600 mg kapmatinib tillsammans med en fettrik måltid AUC_{inf} för kapmatinib med 46 % utan att öka $C_{\max}$, jämfört med när kapmatinib administrerades vid fasta. En måltid med lågt fettinnehåll hade inte någon kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för kapmatinib.

Vid administrering av 400 mg kapmatinib två gånger dagligen till cancerpatienter var exponeringen (AUC_{0-12h}) densamma som efter administrering av kapmatinib med föda eller vid fasta.

Distribution

Kapmatinib är till 96 % bundet till humana plasmaproteiner, oavsett koncentration. Skenbar distributionsvolym i steady state (V_{ss}/F) är 164 liter hos cancerpatienter.

Blod-plasmakvoten var 1,5 (i koncentrationsintervallet 10 till 1 000 ng/ml), men minskade vid högre koncentrationer till 0,9 (koncentration 10 000 ng/ml), vilket tyder på en mättnad av distributionen till röda blodkroppar.

Kapmatinib passerar blod-hjärnbarriären (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier har visat att kapmatinib främst elimineras genom metabolism som drivs av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (40-50 %) och aldehydoxidas (40 %). Nedbrytningen av kapmatinib sker främst genom metabola reaktioner i fas 1 såsom C-hydroxilering, laktambildning, N-oxidering, N-dealkylering, bildande av karboxylsyra samt kombinationer av dessa. Fas 2-reaktioner innefattar glukuronidering av oxygeniserade metaboliter. Den största radioaktiva komponenten i plasma är oförändrat

kapmatinib (42,9 % av AUC_{0-12h} för radioaktivitet). Den viktigaste cirkulerande metaboliten, M16 (CMN288), är farmakologiskt inaktiv och står för 21,5 % av radioaktiviteten i plasma AUC_{0-12h} .

Eliminering

Elimineringshalveringstiden (beräknad baserat på geometriskt medelvärde för ackumuleringskvoten) för kapmatinib är 6,54 timmar. Geometriskt medelvärde för skenbar oral clearance av kapmatinib (CL_{ss}/F) vid steady state var 19,8 liter/timme.

Kapmatinib elimineras främst genom metabolism och efterföljande utsöndring i feces. Efter en oral engångsdos i form av en [14C]-kapmatinibkapsel till friska försökspersoner återfanns 78 % av den totala radioaktiviteten i feces och 22 % i urinen. Utsöndring av oförändrat kapmatinib i urinen är försumbar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga generella skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan patienter som var 65 och 75 år eller äldre och yngre patienter.

Effekt av ålder, kön, etniskt ursprung och kroppsvikt

En populationsfarmakinetisk analys visade att det inte finns några kliniskt relevanta effekter av ålder, kön, etniskt ursprung eller kroppsvikt på den systemiska exponeringen för kapmatinib.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys som omfattade 207 patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance [CLcr] ≥ 90 ml/min), 200 patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CLcr 60-89 ml/min) och 94 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CLcr 30-59 ml/min), hade lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion ingen signifikant effekt på exponeringen för kapmatinib. Tabrecta har inte studerats hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning (CLcr 15-29 ml/min) (se avsnitt Dosering).

Nedsatt leverfunktion

En studie har utförts på försökspersoner utan cancer, men med olika grad av leverfunktionsnedsättning enligt Child-Pugh-klassificeringen, där man använde en engångsdos om 200 mg kapmatinib. Geometriskt medelvärde för systemisk exponering (AUC_{inf}) för kapmatinib minskade med cirka 23 % repektive 9 % hos försökspersoner med lätt (N = 6) och måttligt (N = 8) nedsatt leverfunktion, och ökade med cirka 24 % hos försökspersoner med gravt (N=6) nedsatt leverfunktion, jämfört med hos försökspersoner med normal (N = 9) leverfunktion. Lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen för kapmatinib.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Förhållandet mellan exponering och respons för kapmatinib och tidsförloppet för farmakodynamisk respons är inte kända.

In vitro-analys av läkemedlets interaktionspotential

Interaktioner mellan enzymer och Tabrecta

In vitro-studier har visat att kapmatinib hämmar CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19. Kapmatinib uppvisade också en svag induktion av CYP2B6 och CYP2C9 i cellodling av humana hepatocyter. Simuleringar med PBPK-modeller predikterade att kapmatinib i en dos om 400 mg två gånger dagligen sannolikt inte orsakar någon kliniskt relevant interaktion via CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19.

Interaktioner mellan transportproteiner och Tabrecta

Baserat på *in vitro*-data är kapmatinib substrat för P-gp, men inte för BCRP eller MRP2 (multidrug resistance-associated protein). Kapmatinib är inte substrat för transportproteiner som medverkar i leverupptaget i primära humana hepatocyter.

Baserat på *in vitro*-data visade kapmatinib och dess viktigaste metabolit CMN288 reversibel hämning av de renala transportörerna MATE1 och MATE2K. Kapmatinib kan hämma MATE1 och MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Baserat på *in vitro*-data uppvisade kapmatinib reversibel hämning av leverupptagstransportörerna OATP1B1, OATP1B3 och OCT1. Kapmatinib förväntas dock inte orsaka någon kliniskt relevant hämning av OATP1B1-, OATP1B3- och OCT1-transportörer baserat på den koncentration som uppnås vid den terapeutiska dosen. Kapmatinib hämmar inte de renala transportörerna OAT1 eller OAT3. Kapmatinib är inte en MRP2-hämmare *in vitro*.

Prekliniska uppgifter

Allmäntoxicitet

Tecken som tyder på CNS-toxicitet (såsom tremor och/eller krampanfall) och histologiska fynd av vakuolisering av vit substans i talamus/caudate/putamen-regionerna i mitthjärnan observerades hos råtta vid doser på $\geq 2,9$ gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC vid dosen 400 mg två gånger dagligen. Inga tecken på CNS-toxicitet eller hjärnpåverkan sågs i studier på cynomolgusapor. Det är okänt om CNS-fynden hos råtta är relevanta för människa.

Kapmatinib passerade blod-hjärnbarriären hos råtta med en kvot för hjärna-till-blodexponering (AUC_{inf}) på cirka 9 %.

En reversibel, minimal till lätt subkapsulär infiltration av neutrofiler associerad med nekros av enstaka celler sågs i levern hos hanapor som behandlades i 13 veckor med en dos som motsvarar $\geq 4,7$ gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC vid dosen 400 mg två gånger dagligen.

Genotoxicitet

Kapmatinib är inte genotoxiskt baserat på ett standardbatteri av tester utförda *in vitro* och *in vivo*.

Reproduktionstoxicitet

I studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin var kapmatinib teratogent och fetotoxiskt vid dosnivåer som inte ledde till toxiska effekter hos moderdjuret. Hos råtta sågs lägre fostervikt och ökad incidens av kullar och foster med missbildade extremiteter vid en exponering hos moderdjuret på $\geq 0,89$ gånger den förväntade kliniska exponeringen (baserat på AUC). Hos kanin sågs

missbildningar av extremiteter, lungor och tunga vid en exponering hos moderdjuret på $\geq 0,025$ gånger den förväntade kliniska exponeringen.

Fotosensitivitet

Analyser av fotosensibilisering utförda *in vitro* och *in vivo* med kapmatinib tyder på att kapmatinib är förenat med risk för fotosensibilisering.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller kapmatinibdihydrokloridmonohydrat motsvarande 150 mg kapmatinib.

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller kapmatinibdihydrokloridmonohydrat motsvarande 200 mg kapmatinib.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Mannitol

Krospovidon

Povidon

Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Natriumlaurilsulfat

Filmdragering

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Kapmatinib

Miljörisk: Användning av kapmatinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Kapmatinib är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Kapmatinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.00081 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 5.916 kg capmatinib (highest sales per year from market forecasts in Sweden up to year 2024).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Raphidocelis subcapitata):

EC10 72 h (growth rate) = 0.435 mg/L (OECD201) (Will Research Project 503095)

Crustacean (Daphnia magna, waterflea):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 2.0 mg/L; highest concentration tested due to substance's water solubility limit (OECD202) (Will Research Project 503094)

Chronic toxicity

EC₁₀ 21 days (reproduction) = 0.82 mg/L; (OECD 211) (IES Study 20170319)

Fish:

Acute toxicity (*Cyprinus carpio*, carp)

LC50 96 h (mortality) > 2.0 mg/L; highest concentration tested due to substance's water solubility limit (OECD203) (Wil Research Project 503093)

Chronic toxicity (*Danio rerio*, zebrafish)

EC₁₀ 34 days (growth) = 0.41 mg/L (OECD 210) (IES Study 20170318)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

NOEC 3 h ≥ 820 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Wil Research Project 503097)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days (emergence rate and development rate) ≥ 820 mg/kg dry weight (OECD 218) (IES Study 20170328)

PNEC derivation:

PNEC = 41.0 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC or EC₁₀ / 10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The EC₁₀ for fish growth has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.00081 \mu\text{g/L} / 41.0 \mu\text{g/L} = 0.0000198$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of capmatinib has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

3-5 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD301B). (Wil Research Project 503096)

Simulation studies:

DT_{50} (total system) = 291 – 334 days (OECD 308). (IES Study 20170317)

Following treatment, the amount of radioactivity found in the aqueous phase of both systems decreased to below 0.5% AR at the 34-day sampling interval and thereafter. For the river system, the amount of radioactivity extracted from sediment at room temperature increased to a maximum of 70.0% AR 14 DAT, decreased slowly back to 64.6% AR by the end of the 104-day incubation period. For the pond system, the total amount of radioactivity extracted from sediment at room temperature increased to a maximum of 68.3% AR at both 14 DAT and 34 DAT, thereafter decreasing slowly back to 64.1% AR at the end of the 104-day incubation period. Additional Soxhlet extractions recovered 20.2% and 20.3% AR on 104-day sampling interval for the river and pond system, respectively.

For both sediment systems, the amount of non-extractable radioactivity increased until the 34-day sampling (up to 19.8% and 15.1% AR, for the river and pond system, respectively), thereafter

remaining at a relatively stable level through to the end of the study period. In both the river and pond systems, the amount of ¹⁴CO₂ did not exceed 0.1% AR at any sampling interval.

The amount of parent in the aqueous phase of the both sediment systems decreased rapidly, and was only detected up to the 2-day sampling interval. When considering the total systems, the amount of test item decreased to 75.7% and 78.5% AR 34 DAT, in the river and total pond systems, respectively. Thereafter, amounts of test item remained essentially stable.

In the river and pond systems, the test item degraded into a total of four different metabolic fractions. All fractions were, however, classified as minor metabolites.

Justification of chosen degradation phrase:

According to the pass criteria for OECD308 studies, capmatinib can be classified as 'Capmatinib is potentially persistent' (DT₅₀ for total system > 120 days)

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

log D at pH 4 < 2.1

log D at pH 7 = 2.7

log D at pH 9 = 2.7 (OECD107) (Wil Research Project 503088)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, capmatinib has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Capmatinib is cleared mainly through metabolism driven by cytochrome P450 (CYP) 3A4 (CYP3A4) and aldehyde oxidase (AO). In humans, the most abundant radioactive component in plasma

was unchanged capmatinib (42.9% of radioactivity AUC0-12h). The metabolite M16, which is pharmacologically inactive, was the major circulating metabolite and accounted for 21.5% of the radioactivity in plasma (AUC0-12h), followed by metabolites M8 and M28, each accounting on average for 5.4% - 5.9% of the plasma radiolabeled [14C]-capmatinib AUC0-12h, and other minor metabolites (M18, M26, and M13) (Glaenzel et al., 2020).

Following oral administration of capsules in humans, capmatinib is eliminated mainly through metabolism, and subsequent fecal excretion. In feces, capmatinib was the major component, accounting for $42.1 \pm 23.0\%$ of the dose, mainly as unabsorbed drug. Excretion of unchanged capmatinib in urine is negligible (Glaenzel et al., 2020).

PBT/vPvB assessment

Capmatinib has low potential for bioaccumulation based on the screening criteria for B. Capmatinib can therefore not be considered a potential PBT substance.

References

- Wil Research Project 503095. Fresh water algal growth inhibition test with INC280-AAA. Final report: 3 February 2014.
- Wil Research Project 503094. Acute toxicity study in *Daphnia magna* with INC280-AAA (static). Final report: 3 February 2014.
- IES Study 20170319. INC280-AAA.011. Effect on survival, growth and reproduction of *Daphnia magna* in a semi-static test over three weeks. Final report: 28 November 2018.
- Wil Research Project 503093. 96-hour acute toxicity study in carp with INC280-AAA (static). Final report: 21 February 2014.

- IES Study 20170318. INC280-AAA.011. Toxic effects to zebrafish (*Danio rerio*) in an early life stage toxicity test. Final report: 29 November 2018.
- Wil Research Project 503097. Activated sludge respiration inhibition test (carbon and ammonium oxidation) with INC280-AAA. Final report: 17 March 2014.
- [¹⁴C]INC280-AAA - Effects on the Development of Sediment-Dwelling Larvae of *Chironomus riparius* in Water-Sediment Systems with Spiked Sediment. Final report: 30 October 2018.
- Wil Research Project 503096 Determination of 'ready' biodegradability: carbon dioxide (CO₂) evolution test (modified Sturm test) of INC280-AAA. Final report: 17 February 2014.
- IES Study 20170317. INC280 - Degradation/Metabolism of [¹⁴C]INC280 in Two Aquatic Systems under Aerobic Conditions. Final report: 25 June 2018.
- Wil Research Project 504758 Determination of physico-chemical properties of INC280-AAA. Final report: 25 March 2014.
- Glaenzel U, Jin Y, Hansen R, Schroer K, Rahmanzadeh G, Pfaar U, Jaap van Lier J, Borell H, Meissner A, Camenisch G, Zhao S. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Capmatinib (INC280) in Healthy Male Volunteers and In Vitro Aldehyde Oxidase Phenotyping of the Major Metabolite. *Drug Metab Dispos.* 2020 Oct;48(10):873-885.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett)

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter

Ljust orangebrun, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, utan brytskåra, märkt med "DU" på den ena sidan och "NVR" på den andra. Ungefärlig storlek: 18,3 mm (längd) x 7,3 mm (bredd).

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter

Gul, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, utan brytskåra, märkt med "LO" på den ena sidan och "NVR" på den andra. Ungefärlig storlek: 20,3 mm (längd) x 8,1 mm (bredd).

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 150 mg Ljust orangebrun, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, utan brytskåra, märkt med "DU" på den ena sidan och "NVR" på den andra. Ungefärlig storlek: 18,3 mm (längd) x 7,3 mm (bredd).

120 tablett(er) blister (fri prissättning), EF

Filmdragerad tablett 200 mg Gul, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, utan brytskåra, märkt med "LO" på den ena sidan och "NVR" på den andra. Ungefärlig storlek: 20,3 mm (längd) x 8,1 mm (bredd).

120 tablett(er) blister (fri prissättning), EF