

TABRECTA®
(dicloridrato de capmatinibe monoidratado)

Novartis Biociências S.A.

Comprimidos revestidos

150 mg e 200 mg

Bula Profissional

TABRECTA®

dicloridrato de capmatinibe monoidratado

APRESENTAÇÕES

Tabrecta® 150 mg – embalagem contendo 120 comprimidos revestidos.

Tabrecta® 200 mg – embalagem contendo 120 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

150 mg: Cada comprimido revestido contém 183 mg de dicloridrato de capmatinibe monoidratado, que é equivalente a 150 mg de capmatinibe como base livre.

200 mg: Cada comprimido revestido contém 244 mg de dicloridrato de capmatinibe monoidratado, que é equivalente a 200 mg de capmatinibe como base livre.

Excipientes:

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, manitol, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio.

- Revestimento do comprimido:

150 mg: hipromelose, óxido de ferro preto, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

200 mg: hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tabrecta® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de omissão do éxon 14 de MET.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**CPNPC localmente avançado ou metastático com uma mutação de omissão do éxon 14 de MET (sem tratamento anterior e previamente tratado)**

A eficácia de Tabrecta® para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com uma mutação de omissão do éxon 14 de MET foi demonstrada no estudo A2201 de referência, global, prospectivo, de múltiplas coortes, não randomizado, aberto e de fase II (GEOMETRY mono-1). Os pacientes (N = 373) foram incluídos nas coortes do estudo com base em seu tratamento anterior e condição de desregulação de MET (mutação e/ou amplificação). Os pacientes com mutações de MET (N = 160) foram incluídos nas coortes com mutação de MET, independentemente da amplificação de MET. Os pacientes sem mutações de MET foram incluídos nas coortes de MET amplificadas com base em seu nível de amplificação de MET.

Nas coortes com mutação de MET, exigiu-se que os pacientes elegíveis tivessem receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) tipo selvagem (para deleções do éxon 19 e mutações de substituição do éxon 21 L858R) e status negativo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) e CPNPC com mutação de MET com pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST), versão 1.1, juntamente com o status de desempenho (SD) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1. Pacientes com metástases sintomáticas no sistema nervoso central (SNC) neurologicamente instáveis ou que precisaram de doses crescentes de esteroides nas 2 semanas anteriores para tratar sintomas no SNC, pacientes com doença cardíaca não controlada clinicamente significativa, ou pacientes pré-tratados com qualquer inibidor de MET ou HGF não foram elegíveis para o estudo.

Os pacientes continuaram o tratamento até progressão da doença documentada, intolerância à terapia ou até que o investigador determinasse que o participante não estava mais apresentando benefício clínico.

O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta global (TRG), conforme determinado por um Comitê de análise independente em caráter cego (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC), de acordo com os critérios RECIST 1.1. O desfecho secundário principal foi a duração da resposta (DDR) pelo BIRC. Os desfechos secundários adicionais foram o tempo para a resposta (TTR), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (OS) e taxa de controle da doença

(TCD). Os dados de eficácia para pacientes sem tratamento anterior e previamente tratados foram analisados independentemente.

Análise de eficácia (Corte de dados: 15-Abr-2019)

Nas coortes com mutação de MET, um total de 97 pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com uma mutação de omissão do éxon 14 de MET, conforme determinado por meio de um teste molecular baseado em RNA em um laboratório central, foi incluído e tratado com Tabrecta[®]. A coorte sem tratamento anterior (Coorte 5b) incluiu 28 pacientes. A coorte tratada anteriormente (Coorte 4) incluiu 69 pacientes que haviam sido tratados com 1 ou 2 linhas anteriores de terapia sistêmica para doença avançada.

As características demográficas da população do estudo com mutação de MET foram 60% do sexo feminino, com idade mediana de 71 anos (faixa: 49 a 90 anos), 82% com 65 anos de idade ou mais, 75% brancos, 24% asiáticos, 0% negros, 60% nunca fumaram, 80% com adenocarcinoma, 24% tiveram ECOG PS0, 75% tiveram ECOG PS1, e 12% tiveram metástases no SNC. Na coorte tratada anteriormente (N = 69), 94% tinham sido submetidos à quimioterapia, 88% tinham sido submetidos à quimioterapia prévia à base de platina, 28% tinham recebido imunoterapia prévia e 23% haviam recebido 2 terapias sistêmicas.

Os resultados de eficácia do estudo A2201 (GEOMETRY mono-1) para pacientes com CPNPC com mutação de MET que receberam ou não tratamento prévio estão resumidos nas Tabelas 1 e 2. O desfecho primário de TRG, conforme avaliado pelo BIRC, foi atendido independentemente da linha de tratamento e, portanto, demonstrou que Tabrecta[®] é eficaz tanto em pacientes com CPNPC com mutação de MET previamente tratados ou não. As respostas em pacientes com CPNPC com mutação de MET que não haviam sido tratados anteriormente foram duradouras, com 68,4% dos pacientes apresentando respostas de 6 meses ou mais e 36,8% dos pacientes apresentando respostas de 12 meses ou mais (DDR mediana de 11,14 meses [IC de 95%: 5,55], não estimável [NE]) por avaliação do BIRC. As respostas em pacientes com CPNPC com mutação de MET que haviam sido tratados anteriormente também foram duradouras, com 64,3% dos pacientes apresentando respostas de 6 meses ou mais e 21,4% dos pacientes apresentando respostas de 12 meses ou mais (DDR mediana de 9,72 meses [IC de 95%: 5,55; 12,98]) por avaliação do BIRC. Em ambas as coortes com mutação de MET, o início da resposta ocorreu dentro de 7 semanas do tratamento na maioria dos pacientes (68,4% dos pacientes não tratados previamente e 82,1% dos pacientes tratados previamente) conforme avaliado pelo BIRC. As análises por avaliação do investigador foram semelhantes às análises por avaliação do BIRC.

Tabela 1. CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de MET e sem tratamento prévio (Coorte 5b): Resultados de eficácia em pacientes que receberam Tabrecta[®] no estudo A2201 (GEOMETRY mono-1) (Corte de dados: 15-Abr-2019)

Parâmetros de eficácia	Tabrecta[®] pelo BIRC N = 28	Tabrecta[®] pelo investigador N = 28
Taxa de resposta global^a (IC 95%)^b	67,9% (47,6; 84,1)	60,7% (40,6; 78,5)
Resposta completa, n (%)	1 (3,6)	0 (0,0)
Resposta parcial, n (%)	18 (64,3)	17 (60,7)
Duração da resposta^a		
Número de responsivos, n	19	17
Mediana, meses (IC 95%) ^c	11,14 (5,55; NE)	13,96 (4,27; NE)
Pacientes com DDR ≥ 6 meses	68,4%	76,5%
Pacientes com DDR ≥ 12 meses	36,8%	47,1%
Taxa de controle da doença^a (IC 95%)^b	96,4% (81,7; 99,9)	96,4% (81,7; 99,9)
Sobrevida livre de progressão^a		
Número de eventos, n (%)	17 (60,7)	17 (60,7)
Doença progressiva, n (%)	14 (50,0)	16 (57,1)
Mortes, n (%)	3 (10,7)	1 (3,6)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	9,69 (5,52; 13,86)	11,14 (5,52; 15,24)
Sobrevida global		
Número de eventos, n (%)	13 (46,4)	
Mediana, meses (IC 95%) ^c	15,24 (12,22, NE)	

Abreviaturas: BIRC, Comitê de análise independente em caráter cego; IC, intervalo de confiança; RC, resposta completa; DDR, duração da resposta; TCD, taxa de controle da doença; MET, transição mesenquimal-epitelial; NE, não estimável; CPNPC, câncer de pulmão de não pequenas células; TRG, taxa de resposta global; RP, resposta parcial; RECIST, Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos; DE, doença estável.

Parâmetros de eficácia	Tabrecta [®] pelo BIRC N = 28	Tabrecta [®] pelo investigador N = 28
TRG: RC + RP. TCD: RC + RP + DE + não RC/não DP. ^a Determinado pelo RECIST v1.1. ^b Intervalo de confiança de 95% binomial exato de Clopper e Pearson. ^c Com base na estimativa de Kaplan-Meier.		

Tabela 2. CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de MET anteriormente tratado (Coorte 4): Resultados de eficácia em pacientes que receberam Tabrecta[®] no estudo A2201 (GEOMETRY mono-1) (Corte de dados: 15-Abr-2019)

Parâmetros de eficácia	Tabrecta [®] pelo BIRC N = 69	Tabrecta [®] pelo investigador N = 69
Taxa de resposta global^a (IC 95%)^b	40,6% (28,9; 53,1)	42,0% (30,2; 54,5)
Resposta completa, n (%)	0 (0,0)	1 (1,4)
Resposta parcial, n (%)	28 (40,6)	28 (40,6)
Duração da resposta^a		
Número de responsivos, n	28	29
Mediana, meses (IC 95%) ^c	9,72 (5,55; 12,98)	8,31 (4,34; 12,06)
Pacientes com DDR ≥ 6 meses	64,3%	58,6%
Pacientes com DDR ≥ 12 meses	21,4%	27,6%
Taxa de controle da doença^a (IC 95%)^b	78,3% (66,7; 87,3)	76,8% (65,1; 86,1)
Sobrevida livre de progressão^a		
Número de eventos, n (%)	55 (79,7)	57 (82,6)
Doença progressiva, n (%)	49 (71,0)	49 (71,0)
Mortes, n (%)	6 (8,7)	8 (11,6)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	5,42 (4,17; 6,97)	4,80 (4,11; 7,75)
Sobrevida global		
Número de eventos, n (%)	44 (63,8)	
Mediana, meses (IC 95%) ^c	13,57 (8,61; 21,19)	
Abreviaturas: BIRC, Comitê de revisão independente cego; IC, intervalo de confiança; RC, resposta completa; DDR, duração da resposta; TCD, taxa de controle da doença; MET, transição mesenquimal-epitelial; CPNPC, câncer de pulmão de não pequenas células; TRG, taxa de resposta global; DP, doença progressiva; RP, resposta parcial; RECIST, Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos; DE, doença estável. TRG: RC + RP. TCD: RC + RP + DE + não RC/não DP. ^a Determinado pelo RECIST v1.1. ^b Intervalo de confiança de 95% binomial exato de Clopper e Pearson. ^c Com base na estimativa de Kaplan-Meier.		

Análise de eficácia (corte de dados: 30-Ago-2021)

Esta análise de eficácia é baseada em dados de 60 pacientes não tratados previamente com CPNPC com mutação em MET incluídos na Coorte 5b (28 pacientes) complementados pela Coorte 7 (32 pacientes) e de 100 pacientes previamente tratados com CPNPC com mutação em MET inscritos na Coorte 4 (69 na 2^a/3^a linha) complementado pela Coorte 6 (31 pacientes na 2^a linha). Pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de omissão do éxon 14 de MET, conforme determinado usando um ensaio clínico baseado em RNA em um laboratório central, foram incluídos e tratados com Tabrecta[®].

As características demográficas da população de estudo com mutação MET, incluindo as Coortes 6 e 7, eram 61% do sexo feminino, idade mediana de 71 anos (intervalo: 48 a 90 anos), 85% com 65 anos ou mais, 77% brancos, 19% asiáticos, 1,3% negros, 61% nunca fumaram, 83% tinham adenocarcinoma, 25% tinham ECOG PS 0, 74% tinham ECOG PS 1 e 16% tinham metástases no SNC. Nas coortes tratadas anteriormente (Coortes 4 e 6) (N = 100), 91% receberam quimioterapia prévia, 86% receberam quimioterapia prévia à base de platina, 32% receberam imunoterapia prévia e 16% receberam 2 terapias sistêmicas anteriores.

Os resultados de eficácia do Estudo A2201 (GEOMETRY mono-1) para pacientes com CPNPC com mutação em MET não previamente tratados e previamente tratados estão resumidos nas Tabelas 3 e 4. Em todas as coortes mutadas para MET, o início da resposta ocorreu dentro de 2 meses de tratamento na maioria dos pacientes (65,9% dos pacientes não tratados previamente e 75,0% dos pacientes previamente tratados), conforme avaliado pelo BIRC. As análises por avaliação do investigador foram semelhantes às análises por avaliação do BIRC.

Tabela 3. CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de MET e sem tratamento prévio: Resultados de eficácia em pacientes que receberam Tabrecta® no estudo A2201 (GEOMETRY mono-1) (Corte de dados: 30-Ago-2021)

Parâmetros de eficácia	Coorte 5b (N=28)		Coorte 7 (N=32)	
	Tabrecta® pelo BIRC	Tabrecta® pelo investigador	Tabrecta® pelo BIRC	Tabrecta® pelo investigador
Taxa de resposta global^a (IC 95%)^b	67,9% (47,6; 84,1)	60,7% (40,6; 78,5)	68,8% (50,0; 83,9)	56,3% (37,7; 73,6)
Resposta completa, n (%)	2 (7,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (3,1)
Resposta parcial, n (%)	17 (60,7)	17 (60,7)	21 (65,6)	17 (53,1)
Duração da resposta^a				
Número de responsivos, n	19	17	22	18
Mediana, meses (IC 95%) ^c	12,58 (5,55; NE)	13,83 (4,27; 25,33)	16,59 (8,34; NE)	15,21 (6,77; NE)
Pacientes com DDR ≥ 6 meses	68,4%	76,5%	72,7%	77,8%
Pacientes com DDR ≥ 12 meses	47,4%	52,9%	50,0%	61,1%
Taxa de controle da doença^a (IC 95%)^b	96,4% (81,7;99,9)	96,4% (81,7; 99,9)	100,0% (89,1; 100,0)	96,9% (83,8; 99,9)
Sobrevida livre de progressão^a				
Número de eventos, n (%)	18 (64,3)	23 (82,1)	19 (59,4)	22 (68,8)
Doença progressiva, n (%)	15 (53,6)	22 (78,6)	15 (46,9)	18 (56,3)
Mortes, n (%)	3 (10,7)	1 (3,6)	4 (12,5)	4 (12,5)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	12,42 (8,21; 23,39)	11,99 (5,52, 16,92)	12,45 (6,87; 20,50)	9,79 (5,75; 16,36)
Sobrevida global				
Número de eventos, n (%)	17 (60,7)		13 (40,6)	
Mediana, meses (IC 95%) ^c	20,76 (12,42; NE)		NE (12,85; NE)	

Abreviaturas: BIRC, Comitê de revisão independente cego; IC, intervalo de confiança; RC, resposta completa; DDR, duração da resposta; TCD, taxa de controle da doença; MET, transição mesenquimal-epitelial; CPNPC, câncer de pulmão de não pequenas células; TRG, taxa de resposta global; DP, doença progressiva; RP, resposta parcial; RECIST, Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos; DE, doença estável.

TRG: RC + RP.

TCD: RC + RP + DE + não RC/não DP.

^a Determinado pelo RECIST v1.1.

^b Intervalo de confiança de 95% binomial exato de Clopper e Pearson.

^c Com base na estimativa de Kaplan-Meier.

Tabela 4. CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de MET previamente tratado: Resultados de eficácia em pacientes que receberam Tabrecta® no estudo A2201 (GEOMETRY mono-1) (Corte de dados: 30-Ago-2021)

Parâmetros de eficácia	Coorte (2/3 L) (N=69)		Coorte 6 (N=31)	
	Tabrecta® pelo BIRC	Tabrecta® pelo investigador	Tabrecta® pelo BIRC	Tabrecta® pelo investigador
Taxa de resposta global^a (IC 95%)^b	40,6% (28,9; 53,1)	43,5% (31,6; 56,0)	51,6% (33,1; 69,8)	45,2% (27,3; 64,0)
Resposta completa, n (%)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resposta parcial, n (%)	27 (39,1)	29 (42,0)	16 (51,6)	14 (45,2)

Duração da resposta^a				
Número de responsivos, n	28	30	16	14
Mediana, meses (IC 95%) ^c	9,72 (5,55; 12,98)	8,31 (5,45; 12,06)	9,05 (4,17; NE)	15,75 (4,17; 27,60)
Pacientes com DDR ≥ 6 meses	64,3%	60,0%	62,5%	64,3%
Pacientes com DDR ≥ 12 meses	32,1%	33,3%	43,8%	50,0%
Taxa de controle da doença^a (IC 95%)^b	78,3% (66,7; 87,3)	76,8% (65,1; 86,1)	90,3% (74,2; 98,0)	90,3% (74,2; 98,0)
Sobrevida livre de progressão^a				
Número de eventos, n (%)	60 (87,0)	63 (91,3)	23 (74,2)	23 (74,2)
Doença progressiva, n (%)	54 (78,3)	55 (79,7)	21 (67,7)	21 (67,7)
Mortes, n (%)	6 (8,7)	8 (11,6)	2 (6,5)	2 (6,5)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	5,42 (4,17; 6,97)	4,80 (4,11; 7,75)	6,93 (4,17; 13,34)	6,90 (5,55; 17,31)
Sobrevida global				
Número de eventos, n (%)	53 (76,8)		17 (54,8)	
Mediana, meses (IC 95%) ^c	13,57 (8,61; 22,24)		24,28 (13,54; NE)	

Abreviaturas: BIRC, Comitê de revisão independente cego; IC, intervalo de confiança; RC, resposta completa; DDR, duração da resposta; TCD, taxa de controle da doença; MET, transição mesenquimal-epitelial; CPNPC, câncer de pulmão de não pequenas células; TRG, taxa de resposta global; DP, doença progressiva; RP, resposta parcial; RECIST, Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos; DE, doença estável.

TRG: RC + RP.

TCD: RC + RP + DE + não RC/não DP.

^a Determinado pelo RECIST v1.1.

^b Intervalo de confiança de 95% binomial exato de Clopper e Pearson.

^c Com base na estimativa de Kaplan-Meier.

Referências bibliográficas

- [Visão geral clínica] INC280 - 2.5 Visão geral clínica. Novartis. 2019.
- [CINC280A2201] Estudo de fase II, multicêntrico, do inibidor oral de cMET, INC280, em pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com EGFR do tipo selvagem (wt). Novartis. 08-ago-2019.
- [Resumo de segurança clínica] INC280 - 2.7.4 Resumo de segurança clínica. Novartis. 2019.
- [Resumo de eficácia clínica] INC280 - 2.7.3 Resumo de eficácia clínica. Novartis. 2019.
- [Resumo de eficácia clínica] Atualização de eficácia - 2.7.3 Resumo de eficácia clínica. Novartis. Fev-2022

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase. **Código ATC:** L01EX17.

Mecanismo de ação

O capmatinibe é um inibidor altamente seletivo e potente do receptor tirosina-quinase de MET. A alta seletividade de MET do capmatinibe foi demonstrada em dois painéis de triagem diferentes, informando um fator de seletividade de aproximadamente 1000 vezes ou mais quando comparado a mais de 400 outras quinases ou variantes de quinase mutantes. Em doses toleradas, o tratamento com capmatinibe resulta em regressão de tumores em modelos de xenoinxerto derivados de câncer de pulmão com mutações de omissão do éxon 14 de MET ou amplificação de MET, entre outros. O capmatinibe inibe a fosforilação de MET (tanto a autofosforilação como a fosforilação desencadeada pelo ligante fator de crescimento de hepatócitos (HGF)), a fosforilação mediada por MET de proteínas de sinalização a jusante, bem como a proliferação e sobrevida de células cancerosas dependentes de MET.

Farmacodinâmica

Propriedades farmacodinâmicas

O capmatinibe induziu regressão em vários modelos de xenoinxerto de câncer, incluindo um modelo de xenoinxerto de câncer de pulmão que expressava uma variante MET mutante sem o éxon 14. A relação entre farmacodinâmica e eficácia foi estudada no modelo de tumor S114 em camundongos, em que a regressão profunda foi associada a mais de 90% de inibição da fosforilação de MET durante a maior parte do intervalo de administração de doses

Eletrofisiologia cardíaca

O capmatinibe não prolongou o intervalo QT de nenhuma forma clinicamente relevante seguindo a administração de Tabrecta[®] na dose recomendada. Após uma dose de 400 mg duas vezes ao dia em estudos clínicos, nenhum paciente apresentou um novo valor de intervalo QTcF pós-basal superior a 500 ms. Uma análise de concentração-QT mostrou que o aumento médio estimado do QTcF a partir do valor basal foi de 1,33 ms, com intervalo de confiança (IC) superior de

90% associado de 2,58 ms na $C_{\text{máx}}$ média no estado de equilíbrio após administração de dose de 400 mg duas vezes ao dia.

Farmacocinética

O capmatinibe exibiu aumentos proporcionais à dose na exposição sistêmica (ASC_{inf} e $C_{\text{máx}}$) em todo o intervalo de dose testado (200 a 400 mg duas vezes ao dia). Espera-se que o estado de equilíbrio seja atingido após aproximadamente 3 dias após a administração oral de 400 mg de capmatinibe duas vezes ao dia, com uma proporção de acúmulo da média geométrica de 1,39 (coeficiente de variação [CV]: 42,9%).

Absorção

Em humanos, a absorção é rápida após a administração oral de capmatinibe. Os níveis plasmáticos máximos de capmatinibe ($C_{\text{máx}}$) foram alcançados aproximadamente 1 a 2 horas ($T_{\text{máx}}$) após uma dose oral de 400 mg de comprimidos de capmatinibe em pacientes com câncer. Estima-se que a absorção de comprimidos de capmatinibe após a administração oral seja superior a 70%.

- Efeito dos alimentos:

Os alimentos não alteram a biodisponibilidade do capmatinibe de forma clinicamente significativa. Tabrecta[®] pode ser administrado com ou sem alimentos (vide item 8. Posologia e modo de usar).

Quando o capmatinibe foi administrado com alimentos a participantes saudáveis, a administração oral de uma dose única de 600 mg com uma refeição hiperlipídica aumentou a ASC_{inf} do capmatinibe em 46% e não houve alteração da $C_{\text{máx}}$ em comparação com a administração de capmatinibe em jejum. Uma refeição com baixo teor lipídico em participantes saudáveis não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao capmatinibe.

Quando o capmatinibe foi administrado na dose de 400 mg, duas vezes ao dia, a pacientes com câncer, a exposição (ASC_{0-12h}) foi semelhante após a administração de capmatinibe com alimentos e em jejum.

Distribuição

O capmatinibe está 96% ligado a proteínas plasmáticas humanas, independentemente da concentração. O volume de distribuição médio aparente no estado de equilíbrio (V_{ee}/F) é de 164 L em pacientes com câncer.

A proporção sangue-plasma foi de 1,5 (faixa de concentração de 10 a 1.000 ng/ml), mas diminuiu para 0,9 em concentrações mais elevadas (concentração 10.000 ng/ml), informando uma saturação de distribuição em glóbulos vermelhos.

O capmatinibe atravessou a barreira hematoencefálica em ratos com uma proporção de exposição cérebro-sangue (ASC_{inf}) de aproximadamente 9%.

Eliminação

A meia-vida de eliminação efetiva (calculada com base na proporção de acúmulo da média geométrica) do capmatinibe é de 6,54 horas. A média geométrica da depuração oral aparente (CL_{ss}/F) no estado de equilíbrio do capmatinibe foi de 19,8 L/h.

Metabolismo

Estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que o capmatinibe é eliminado principalmente pelo metabolismo causado pelo citocromo P450 (CYP) 3A4 e pela aldeído oxidase. A biotransformação do capmatinibe ocorre essencialmente por reações metabólicas de fase I, incluindo C-hidroxilação, formação de lactama, N-oxidação, N-desalquilação, formação de ácido carboxílico e combinações entre elas. Reações de fase II envolvem glicuronidação de metabólitos oxigenados. O componente radioativo mais abundante no plasma é o capmatinibe inalterado (42,9% da radioatividade em ASC_{0-12h}). O principal metabólito circulante, M16 (CMN288), é farmacologicamente inativo e representa 21,5% da radioatividade na ASC_{0-12h} plasmática.

Excreção

A média geométrica da meia-vida terminal ($T_{1/2}$) plasmática aparente do capmatinibe variou de 3,5 a 6,3 horas em pacientes com câncer.

O capmatinibe é eliminado principalmente pelo metabolismo e por excreção fecal subsequente. Após uma administração oral única de [14C]-capmatinibe a participantes saudáveis, 78% da radioatividade total foi recuperada nas fezes e 22% na urina. A excreção do capmatinibe inalterado na urina é insignificante.

Avaliação *in vitro* do potencial de interações medicamentosas

- Interações entre enzimas e Tabrecta[®]

Estudos *in vitro* mostraram que o capmatinibe é um inibidor do CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. O capmatinibe também mostrou indução fraca do CYP2B6 e CYP2C9 em hepatócitos humanos cultivados. As simulações usando modelos PBPK

previram que o capmatinibe administrado na dose de 400 mg duas vezes ao dia provavelmente não causa interação clinicamente relevante via CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19.

- Interações entre transportadores e Tabrecta®

Com base em dados *in vitro*, o capmatinibe demonstrou inibição reversível dos transportadores de captação hepática OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. No entanto, não se espera que o capmatinibe cause inibição clinicamente relevante dos transportadores de captação de OATP1B1, OATP1B3 e OCT1 com base na concentração alcançada na dose terapêutica. O capmatinibe não é um inibidor da proteína associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2) *in vitro*.

Com base em dados *in vitro*, o capmatinibe não é um inibidor dos transportadores renais OAT1 ou OAT3, mas o capmatinibe e seu principal metabólito CMN288 mostraram inibição reversível dos transportadores renais MATE1 e MATE2K. O capmatinibe pode inibir MATE1 e MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

Com base em dados *in vitro*, o capmatinibe é um substrato da P-gp, mas não um substrato da BCRP ou da MRP2. O capmatinibe não é um substrato dos transportadores envolvidos na captação hepática ativa em hepatócitos humanos primários.

Populações especiais

- Pacientes geriátricos

No estudo A2201 (GEOMETRY mono-1), 61% dos 373 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e 18% tinham 75 anos de idade ou mais. Não foi observada nenhuma diferença de modo geral na segurança e na eficácia entre eles e pacientes mais jovens.

- Idade/sexo/raça/peso corporal

A análise farmacocinética populacional mostrou que não há efeito clinicamente relevante de idade/sexo/raça/peso corporal na exposição sistêmica do capmatinibe.

- Insuficiência renal

Com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 207 pacientes com função renal normal (depuração de creatinina [CLcr] \geq 90 ml/min), 200 pacientes com insuficiência renal leve (CLcr de 60 a 89 ml/min) e 94 pacientes com insuficiência renal moderada (CLcr 30 a 59 ml/min), o comprometimento renal leve ou moderado não teve efeito clinicamente significativo na exposição do capmatinibe. Tabrecta® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal severa (CLcr 15 a 29 mL/min) (vide item 8. Posologia e modo de usar).

- Insuficiência hepática

Foi realizado um estudo em participantes não oncológicos com vários graus de insuficiência hepática, com base na classificação de *Child-Pugh*, usando uma dose única de 200 mg de capmatinibe. A média geométrica da exposição sistêmica (ASC_{inf}) do capmatinibe diminuiu em aproximadamente 23% e 9% em participantes com insuficiência hepática leve (N = 6) e moderada (N = 8), respectivamente, e aumentou em aproximadamente 24% em participantes com insuficiência hepática severa (N = 6) em comparação com participantes com função hepática normal (N = 9). A $C_{m\acute{a}x}$ diminuiu em aproximadamente 28% e 17% em participantes com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente, em comparação com participantes com função hepática normal, enquanto a $C_{m\acute{a}x}$ foi similar (aumentou em 2%) em participantes com insuficiência hepática severa em comparação com participantes com função hepática normal (vide item 8. Posologia e modo de usar). A insuficiência hepática leve, moderada ou grave não teve efeito clinicamente significativo na exposição do capmatinibe.

Dados não clínicos de segurança

- Toxicidade de doses repetidas

Estudos de toxicidade de doses repetidas realizados em ratos e macacos *cynomolgus* revelaram os seguintes órgãos ou sistemas alvos: pâncreas, cérebro/sistema nervoso central (SNC), fígado e potencialmente o rim.

Foram observados achados reversíveis no pâncreas de ratos e macacos em estudos de 28 dias e 13 semanas, incluindo vacuolização de células acinares pancreáticas e/ou apoptose sem inflamação, ocasionalmente acompanhada por aumento da amilase ou lipase. Em ratos, doses de 60 mg/kg/dia ou superiores em machos e 30 mg/kg/dia ou superiores em fêmeas mostraram alterações pancreáticas reversíveis de baixo grau em estudos de 28 dias e/ou 13 semanas. Em macacos, os achados pancreáticos incluíram apoptose reversível de células acinares de baixo grau em todos os grupos com maior amilase sérica na dose elevada de 150 mg/kg/dia no estudo de 28 dias e aumentos na amilase e lipase em um pequeno número de animais a 75 mg/kg/dia no estudo de 13 semanas.

Sinais indicativos de toxicidade no SNC (como tremores e/ou convulsões) e achados histopatológicos de vacuolização da substância branca no tálamo foram observados em ratos na dose de 60 mg/kg/dia para fêmeas e 120 mg/kg/dia para

machos em um estudo de toxicidade de 28 dias (em doses $\geq 2,2$ vezes a exposição humana com base na ASC na dose clínica de 400 mg duas vezes ao dia). Além disso, os resultados de um estudo de toxicidade de 13 semanas em ratos reproduziram os efeitos no SNC e achados histopatológicos no cérebro, e também demonstraram que os efeitos no SNC e lesões cerebrais foram reversíveis. Não foram observados sinais de toxicidade no SNC ou anormalidades cerebrais em estudos com macacos *cynomolgus*.

Pequenas alterações nas enzimas hepáticas séricas (ALT, AST e/ou SDH) foram observadas em vários estudos diferentes em ratos e macacos. Essas alterações foram restritas a elevações altamente variáveis, mínimas a leves, sem resposta clara à dose. Essas elevações das enzimas hepáticas foram observadas principalmente na ausência de qualquer correlação histológica no fígado, com exceção do estudo de 13 semanas em macacos, que mostrou uma infiltração neutrofilica subcapsular reversível mínima a leve associada com necrose de células únicas em machos na dose de 75 mg/kg/dia.

Foram observadas alterações histopatológicas nos rins em um estudo de 28 dias em macacos em que estavam presentes depósitos leves a moderados de material amofílico e similar a cristais cercados por células gigantes multinucleadas dentro do interstício renal e/ou lúmen tubular em doses de 75 mg/kg/dia e superiores. No entanto, em um estudo de 13 semanas em macacos, não foram observados precipitados renais ou toxicidade renal em nenhuma dose testada (até 75 mg/kg/dia). Exames complementares de acompanhamento sobre a identidade do material similar a cristais indicaram que o material não é capmatinibe ou seu metabólito, mas sim precipitados de fosfato de cálcio.

Não ocorreram efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em estudos de toxicologia geral conduzidos em ratos e macacos em doses que resultaram em exposições de até aproximadamente 3,6 vezes a exposição humana com base na ASC na dose clínica de 400 mg duas vezes ao dia.

- **Segurança farmacológica**

Estudos farmacológicos de segurança com o capmatinibe indicaram ausência de efeitos significativos no SNC e nas funções respiratórias em ratos e ausência de efeito sobre a função cardiovascular em macacos. O capmatinibe inibiu a corrente de potássio hERG em 50% a 18,7 microM.

- **Carcinogenicidade e mutagenicidade**

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o capmatinibe.

O capmatinibe não foi mutagênico no ensaio bacteriano de mutação reversa *in vitro* (teste Ames) e não causou aberrações cromossômicas no ensaio de aberrações cromossômicas *in vitro* em linfócitos do sangue periférico humano. O capmatinibe não foi clastogênico no teste de micronúcleo de medula óssea *in vivo* em ratos.

- **Fotossensibilidade**

Ensaio de fotossensibilização *in vitro* e *in vivo* com o capmatinibe sugeriram que ele tem potencial para fotossensibilização. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) para fotossensibilização *in vivo* foi de 30 mg/kg/dia ($C_{\text{máx}}$ de 14.000 ng/ml), cerca de 2,9 vezes a $C_{\text{máx}}$ humana a 400 mg duas vezes ao dia.

- **Toxicidade reprodutiva**

Para informações sobre toxicidade reprodutiva, consulte o item 5. Advertências e Precauções - Gravidez, lactação e homens e mulheres potencialmente férteis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

DPI/pneumonite, que pode ser fatal, ocorreu em pacientes tratados com Tabrecta® (vide item 9. Reações adversas). Uma investigação imediata deve ser realizada em qualquer paciente com novos ou piora dos sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite (por exemplo, dispneia, tosse, febre). Tabrecta® deve ser suspenso imediatamente em pacientes com suspeita de DPI/pneumonite e permanentemente descontinuado se não forem identificadas outras possíveis causas de DPI/pneumonite (vide item 8. Posologia e modo de usar).

Efeitos hepáticos

Elevações de transaminase ocorreram em pacientes tratados com Tabrecta® (vide item 9. Reações adversas). Os testes de função hepática (incluindo ALT, AST e bilirrubina total) devem ser realizados antes do início do tratamento, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento e, depois, uma vez por mês ou conforme clinicamente indicado, com testes mais frequentes em pacientes que apresentarem elevações de transaminases ou bilirrubina. Com base na severidade

da reação adversa ao medicamento, interrompa temporariamente, reduza a dose ou descontinue o Tabrecta[®] permanentemente (vide item 8. Posologia e modo de usar).

Elevações de enzimas pancreáticas

Ocorreram elevações nos níveis de amilase e lipase em pacientes tratados com Tabrecta[®] (vide item 9. Reações adversas). Amilase e lipase devem ser monitoradas no início e regularmente durante o tratamento com Tabrecta[®]. Com base na gravidade da reação adversa, suspenda temporariamente, reduza a dose ou descontinue permanentemente Tabrecta[®] (vide item 8. Posologia e modo de usar).

Reações de hipersensibilidade

Não foram reportados casos de hipersensibilidade grave em pacientes tratados com Tabrecta[®] no estudo GEOMETRY mono-1. Nos outros estudos clínicos, foram relatados casos de hipersensibilidade grave em pacientes tratados com Tabrecta[®] (vide item 9. Reações adversas). Os sintomas clínicos incluíam pirexia, calafrios, prurido, erupção cutânea, diminuição da pressão arterial, náuseas e vômito. Com base na gravidade da reação adversa, suspenda temporariamente ou descontinue permanentemente o tratamento com Tabrecta[®].

Toxicidade embriofetal

Com base nos achados de estudos em animais e em seu mecanismo de ação, Tabrecta[®] pode causar danos ao feto quando administrado a gestantes. A administração oral de capmatinibe a ratas e coelhas prenhes durante o período de organogênese resultou em fetotoxicidade e teratogenicidade. Mulheres grávidas e mulheres potencialmente férteis devem ser avisadas sobre o risco potencial para o feto se Tabrecta[®] for usado durante a gestação ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando Tabrecta[®]. Mulheres potencialmente férteis e sexualmente ativas devem usar contracepção eficaz durante o tratamento com Tabrecta[®] e por pelo menos 7 dias após a última dose. Pacientes do sexo masculino com parceiras sexuais que estejam grávidas, possivelmente grávidas ou que possam engravidar devem usar preservativos durante o tratamento com Tabrecta[®] e por pelo menos 7 dias após a última dose (vide item 5. Advertências e Precauções - Gravidez, lactação e homens e mulheres potencialmente férteis).

Risco de fotossensibilidade

Com base nos resultados de estudos em animais, existe um possível risco de reações de fotossensibilidade com Tabrecta[®] (vide item 2. Características farmacológicas - Dados não clínicos de segurança). No GEOMETRY mono-1, foi recomendado que os pacientes usassem medidas de precaução contra a exposição ultravioleta, como o uso de protetor solar ou roupas de proteção durante o tratamento com Tabrecta[®]. Os pacientes devem ser aconselhados a limitar a exposição ultravioleta direta durante o tratamento com Tabrecta[®].

Gravidez, lactação e homens e mulheres potencialmente férteis

- Gravidez

Resumo dos riscos

Com base nos achados de estudos em animais e em seu mecanismo de ação, Tabrecta[®] pode causar danos ao feto quando administrado a gestantes. Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes para informar um risco associado ao produto. A administração oral de capmatinibe a ratas e coelhas prenhes durante o período de organogênese resultou em fetotoxicidade e teratogenicidade. Foram observados redução dos pesos fetais e aumento das incidências de malformações fetais em ratas e coelhas após exposição pré-natal ao capmatinibe na exposição em humanos ou abaixo dela, na dose máxima recomendada para humanos (MRHD) de 400 mg duas vezes ao dia com base na área sob a curva (ASC) (consulte o item Dados). Mulheres grávidas e mulheres potencialmente férteis devem ser avisadas sobre o risco potencial para o feto se Tabrecta[®] for usado durante a gestação ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando o Tabrecta[®].

Dados

Dados em animais

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, os animais prenhes receberam doses orais de capmatinibe de, no máximo, 30 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia, respectivamente, durante o período de organogênese. A 30 mg/kg/dia em ratos e 60 mg/kg/dia em coelhos, a exposição sistêmica materna (ASC) foi de aproximadamente 1,4 e 1,5 vez, respectivamente, a exposição em humanos na MRHD de 400 mg duas vezes ao dia.

Em ratos, a toxicidade materna (ganho de peso corporal reduzido e consumo de alimentos) foi observada na dose de 30 mg/kg/dia. Os efeitos fetais incluíram redução do peso fetal, ossificação irregular/incompleta e aumento das incidências de malformações fetais (por exemplo, flexão anormal/rotação irregular para dentro das patas posteriores/anteriores, membros anteriores finos, ausência/redução da flexão nas articulações do úmero/ulna, língua

estreita ou pequena) em doses ≥ 10 mg/kg/dia (com exposição materna sistêmica de 0,56 vez a exposição em humanos na MRHD de 400 mg duas vezes ao dia).

Em coelhos, não foram detectados efeitos maternos em doses de, no máximo, 60 mg/kg/dia. Os efeitos fetais incluíram lobos pulmonares pequenos com ≥ 5 mg/kg/dia (com exposição sistêmica em 0,016 vez a exposição em humanos na MRHD de 400 mg duas vezes ao dia) e redução dos pesos fetais, ossificação irregular/incompleta e aumento das incidências de malformações fetais (por exemplo, flexão anormal/rotação irregular das patas posteriores/anteriores, membros anteriores/posteriores finos, ausência/redução de flexão nas articulações do úmero/ulna, lobos pulmonares pequenos, língua estreita ou pequena) na dose de 60 mg/kg/dia (com exposição sistêmica em 1,5 vez a exposição em humanos na MRHD de 400 mg duas vezes ao dia).

Tabrecta[®] pertence à categoria B de risco na gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Resumo dos riscos

Não se sabe se o capmatinibe é transferido para o leite humano após a administração de Tabrecta[®]. Não existem dados sobre os efeitos do capmatinibe nas crianças amamentadas ou na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas ao medicamento graves em crianças amamentadas, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Tabrecta[®] e por pelo menos 7 dias após a última dose.

- Homens e mulheres potencialmente férteis

Testes de gravidez

O status de gravidez de mulheres potencialmente férteis deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Tabrecta[®].

Contraceção

Mulheres

Mulheres potencialmente férteis e sexualmente ativas devem usar contracepção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento com Tabrecta[®] e por pelo menos 7 dias após a última dose.

Homens

Pacientes do sexo masculino com parceiras sexuais grávidas, possivelmente grávidas ou que possam engravidar devem usar preservativos durante o tratamento com Tabrecta[®] e por pelo menos 7 dias após a última dose.

Infertilidade

Não há dados sobre o efeito do capmatinibe sobre a fertilidade humana. Não foram realizados estudos de fertilidade com o capmatinibe em animais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outros medicamentos em Tabrecta[®] - Inibidores potentes do CYP3A

Em participantes saudáveis, a administração concomitante de uma dose única de 200 mg de capmatinibe com o inibidor potente de CYP3A itraconazol (200 mg uma vez ao dia, por 10 dias) aumentou a ASC_{inf} do capmatinibe em 42%, sem nenhuma alteração na $C_{máx}$ do capmatinibe em comparação com a administração apenas de capmatinibe. Os pacientes devem ser monitorados de perto para reações adversas a medicamento durante a coadministração de Tabrecta[®] com inibidores potentes do CYP3A, incluindo, entre outros, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil e voriconazol.

- Indutores potentes do CYP3A

Em participantes saudáveis, a administração concomitante de uma dose única de 400 mg de capmatinibe com a rifampicina, um indutor potente do CYP3A (600 mg uma vez ao dia, por 9 dias), diminuiu a ASC_{inf} do capmatinibe em 67% e diminuiu a $C_{máx}$ em 56% em comparação com a administração apenas de capmatinibe. Deve-se evitar a coadministração de Tabrecta[®] com indutores potentes do CYP3A, incluindo, entre outros, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*). Deve-se considerar uma medicação alternativa sem potencial ou com potencial mínimo de induzir CYP3A.

- Indutores moderados do CYP3A

As simulações usando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) previram que a administração concomitante de uma dose de 400 mg de capmatinibe com o indutor moderado do CYP3A efavirenz (600 mg uma vez ao dia, por 20

dias) resultaria em uma diminuição de 44% na ASC_{0-12h} do capmatinibe e em uma diminuição de 34% na $C_{m\acute{a}x}$ em estado de equilíbrio em comparação com a administração apenas de capmatinibe. Deve-se ter cautela durante a coadministração de Tabrecta[®] com indutores moderados do CYP3A.

- Agentes que aumentam o pH gástrico

O capmatinibe demonstra solubilidade dependente do pH e se torna pouco solúvel à medida que o pH aumenta *in vitro*. Agentes inibidores da secreção de ácido gástrico (por exemplo, inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor de H_2 , antiácidos) podem alterar a solubilidade do capmatinibe e reduzir sua biodisponibilidade. Em participantes saudáveis, a administração concomitante de uma dose única de 600 mg de capmatinibe com o inibidor da bomba de prótons rabeprazol (20 mg uma vez ao dia, por 4 dias) diminuiu a ASC_{inf} do capmatinibe em 25% e diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ em 38% em comparação com a administração apenas de capmatinibe. Deve-se ter cautela durante a coadministração de Tabrecta[®] com inibidores da bomba de prótons. Como alternativa, um antagonista do receptor de H_2 ou antiácido pode ser tomado. Tabrecta[®] deve ser tomado pelo menos 3 horas antes ou 6 horas depois de um antagonista do receptor de H_2 . Tabrecta[®] deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas após um antiácido.

Efeito de Tabrecta[®] em outros medicamentos- Substratos de enzimas CYP

Em pacientes com câncer, a administração concomitante de cafeína (substrato de sonda de CYP1A2) com doses múltiplas de capmatinibe (400 mg duas vezes ao dia) aumentou a ASC_{inf} da cafeína em 134%, sem nenhuma alteração na $C_{m\acute{a}x}$ da cafeína em comparação com a administração apenas da cafeína. Se a coadministração for inevitável entre Tabrecta[®] e os substratos de CYP1A2 onde alterações mínimas da concentração podem levar à reações adversas graves a medicamento, incluindo, entre outros, teofilina e tizanidina, diminuir a dose do substrato de CYP1A2 de acordo com a informação de prescrição aprovada.

Em pacientes com câncer, a administração concomitante de midazolam (substrato de CYP3A) com doses múltiplas de capmatinibe (400 mg duas vezes ao dia) não causou nenhum aumento clinicamente significativo na exposição ao midazolam (aumento de 9% na ASC_{inf} e aumento de 22% na $C_{m\acute{a}x}$) em comparação com a administração apenas de midazolam. É improvável que ocorram interações medicamentosas clinicamente relevantes entre o capmatinibe e os substratos de CYP3A, uma vez que a coadministração de capmatinibe não teve efeito clinicamente significativo na exposição de midazolam (um substrato de CYP3A).

- Substratos de glicoproteína P (P-gp) e proteína resistente ao câncer de mama (BCRP)

Em pacientes com câncer, a administração concomitante de digoxina (substrato de P-gp) com doses múltiplas de capmatinibe (400 mg duas vezes ao dia) aumentou a ASC_{inf} de digoxina em 47% e aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ em 74% em comparação com a administração apenas de digoxina. Em pacientes com câncer, a administração concomitante de rosuvastatina (substrato da BCRP) com doses múltiplas de capmatinibe (400 mg duas vezes ao dia) aumentou a ASC_{inf} da rosuvastatina em 108% e aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ em 204% em comparação com a administração apenas de rosuvastatina. Se a coadministração for inevitável entre Tabrecta[®] e os substratos de P-gp ou BCRP onde alterações mínimas da concentração podem levar à reações adversas graves a medicamento, diminuir a dose do substrato de P-gp ou BCRP de acordo com a informação de prescrição aprovada.

Interações medicamentosas com alimentos e bebidas

Tabrecta[®] pode ser administrado com ou sem alimentos (vide itens 8. Posologia e modo de usar e 3. Características farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade. Armazenar o produto na embalagem original.

O prazo de validade de Tabrecta[®] é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Características do medicamento

Tabrecta[®] 150 mg: comprimido revestido de cor marrom-alaranjado claro, ovaloide, curvado com bordas chanfradas, não sulcado, com gravações em relevo com “DU” de um lado e “NVR” do outro.

Tabrecta[®] 200 mg: comprimido revestido amarelo, ovaloide, curvado, com bordas chanfradas, não sulcado, com gravações em relevo com “LO” de um lado e “NVR” do outro.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Seleção de pacientes

Os pacientes devem ser selecionados para tratamento com Tabrecta® com base na presença da mutação de omissão do éxon 14 de MET em amostras tumorais ou plasma por meio de um teste validado. Se uma mutação de omissão do éxon 14 de MET não for detectada em uma amostra de plasma, o tecido tumoral deve ser testado, se possível.

Posologia

População-alvo geral

A dose recomendada de Tabrecta® é de 400 mg, por via oral, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos (vide item 2. Características farmacológicas).

Duração do tratamento

O tratamento deve ser continuado com base na segurança e tolerância individuais e enquanto o paciente estiver obtendo benefícios clínicos da terapia.

Modificações de dose para reações adversas ao medicamento

O cronograma de redução de dose recomendado para o tratamento de reações adversas ao medicamento (RAMs) com base na segurança e tolerância individuais está listado na Tabela 5.

Tabela 5. Cronograma de redução da dose de Tabrecta®

Nível de dose	Dose e horário	Número e potência dos comprimidos
Dose inicial	400 mg, duas vezes ao dia	Dois comprimidos de 200 mg/duas vezes ao dia
Redução da primeira dose	300 mg, duas vezes ao dia	Dois comprimidos de 150 mg/duas vezes ao dia
Redução da segunda dose	200 mg, duas vezes ao dia	Um comprimido de 200 mg/duas vezes ao dia

Tabrecta® deve ser descontinuado permanentemente em pacientes que não tolerarem 200 mg por via oral, duas vezes ao dia.

As recomendações para modificações da dose de Tabrecta® em função de RAMs são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Modificações de dose de Tabrecta® para o tratamento de reações adversas ao medicamento

Reação adversa ao medicamento	Gravidade	Modificação de dose
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Qualquer grau relacionada ao tratamento	Descontinue Tabrecta® permanentemente.
Elevações isoladas de ALT e/ou AST em relação ao valor basal, sem aumento concomitante da bilirrubina total	Grau 3 (> 5,0 a ≤ 20,0 × LSN)	Suspenda Tabrecta® temporariamente até a recuperação até o grau basal de ALT/AST. Se recuperado ao valor basal em até 7 dias, reinicie Tabrecta® na mesma dose. Caso contrário, reinicie Tabrecta® com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 5.
	Grau 4 (> 20,0 × LSN)	Descontinue Tabrecta® permanentemente.
Elevações combinadas na ALT e/ou AST com aumento da bilirrubina total concomitante, sem colestase ou hemólise	Se o paciente desenvolver ALT e/ou AST > 3 × LSN, com bilirrubina total > 2 × LSN, independentemente do grau basal	Descontinue Tabrecta® permanentemente.
Elevação isolada da bilirrubina total em relação ao valor basal, sem aumento concomitante da ALT e/ou AST	Grau 2 (> 1,5 a ≤ 3,0 × LSN)	Suspenda Tabrecta® temporariamente até a recuperação até o grau basal de bilirrubina. Se recuperado ao valor basal em até 7 dias, reinicie Tabrecta® na mesma dose. Caso

Reação adversa ao medicamento	Gravidade	Modificação de dose
		contrário, reinicie Tabrecta [®] com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 5.
	Grau 3 (> 3,0 a ≤ 10,0 × LSN)	Suspenda Tabrecta [®] temporariamente até a recuperação até o grau basal de bilirrubina. Se recuperado ao valor basal em até 7 dias, reinicie Tabrecta [®] com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 5. Caso contrário, descontinue Tabrecta [®] permanentemente.
	Grau 4 (> 10,0 × LSN)	Descontinue Tabrecta [®] permanentemente.
Outras reações adversas ao medicamento	Grau 2	Mantenha o nível de dose. Se intolerável, considere suspender Tabrecta [®] temporariamente até a resolução. Depois, reinicie o Tabrecta [®] com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 5.
	Grau 3	Suspenda Tabrecta [®] temporariamente até a resolução. Depois, reinicie Tabrecta [®] com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 5.
	Grau 4	Descontinue Tabrecta [®] permanentemente.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; DPI, doença pulmonar intersticial; LSN, limite superior normal.

Classificação de acordo com os CTCAE versão 4.03 (CTCAE = Critérios terminológicos comuns para eventos adversos).

Basal = no momento do início do tratamento.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal severa, uma vez que Tabrecta[®] não foi estudado nesses pacientes. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide item 2. Características farmacológicas).

- Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou severa (vide item 2. Características farmacológicas).

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade)

A segurança e a eficácia de Tabrecta[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- Pacientes geriátricos (com 65 anos de idade ou mais)

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Modo de administração

Tabrecta[®] deve ser tomado por via oral, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser quebrados, mastigados ou triturados.

Se uma dose de Tabrecta[®] for esquecida ou ocorrer vômito, o paciente não deve compensar a dose, mas tomar a próxima dose no horário programado.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança (corte de dados: 30-Ago-2021)

A segurança de Tabrecta[®] foi avaliada em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático no Estudo A2201 de referência, global, prospectivo, de múltiplas coortes, não randomizado, aberto e de fase II (GEOMETRY mono-1) em todas as coortes (N = 373), independentemente de tratamento prévio ou estado de desregulação da MET (mutação e/ou amplificação). A duração mediana da exposição ao Tabrecta[®] em todas as coortes foi de 17,9 semanas (faixa: 0,4 a

281,0 semanas). Entre os pacientes que receberam Tabrecta[®], 36,7% foram expostos por pelo menos 6 meses e 21,7% foram expostos por pelo menos um ano.

Eventos adversos (EAs) graves, independentemente da causalidade, foram relatadas em 198 pacientes (53,1%) que receberam Tabrecta[®]. EAs graves independentemente da causalidade em > 2% dos pacientes incluíram dispneia (6,7%), pneumonia (5,9%), derrame pleural (4,3%), deterioração da saúde física geral (2,9%) e vômito (2,4%).

Catorze pacientes (3,8%) morreram durante o tratamento com Tabrecta[®] devido a outras causas que não a doença maligna subjacente. Uma dessas mortes foi confirmada como relacionada ao tratamento: pneumonite.

A descontinuação permanente de Tabrecta[®] devido a um EA, independentemente da causalidade, foi relatada em 65 pacientes (17,4%). Os EAs mais frequentes ($\geq 0,5\%$) que levaram à descontinuação permanente de Tabrecta[®] foram edema periférico (2,1%), pneumonite (1,6%), fadiga (1,3%), ALT elevada (0,8%), AST elevada (0,8%), aumento da creatinina sérica (0,8%), náusea (0,8%), pneumonia (0,8%), vômito (0,8%), bilirrubina sérica aumentada (0,5%), câncer de mama (0,5%), insuficiência cardíaca (0,5%), deterioração da saúde física geral (0,5%), DPI (0,5%), aumento da lipase (0,5%), pneumonia em organização (0,5%) e derrame pleural (0,5%).

Interrupções da dose devido a um evento adverso, independentemente da causalidade, foram relatadas em 211 pacientes (56,6%) que receberam Tabrecta[®]. Os eventos adversos, independentemente da causalidade, que requerem interrupção da dose em > 2% dos pacientes que receberam Tabrecta[®] incluíram edema periférico (11,0%), aumento da creatinina no sangue (8,3%), náusea (6,2%), aumento da lipase (5,6%), vômito (5,6%), aumento de ALT (4,8%), dispneia (4,6%), pneumonia (4,3%), aumento de amilase (3,8%), aumento de AST (3,2%), astenia (2,4%) e aumento da bilirrubina sanguínea (2,1%).

Reduções de dose devido a um evento adverso, independentemente da causalidade, foram relatadas em 98 pacientes (26,3%) que receberam Tabrecta[®]. Os eventos adversos, independentemente da causalidade, que requerem reduções de dose em > 2% dos pacientes que receberam Tabrecta[®] incluíram edema periférico (9,1%), aumento da ALT (3,2%) e aumento da creatinina no sangue (2,1%).

As RAMs mais comuns relatadas com uma incidência $\geq 20\%$ (todos os graus) em pacientes que receberam Tabrecta[®] foram edema periférico, náusea, fadiga, vômito, aumento da creatinina sérica, dispneia e diminuição do apetite. As RAMs de grau 3 ou 4 mais comuns relatadas com uma incidência $\geq 5\%$ em pacientes que receberam Tabrecta[®] foram edema periférico, fadiga, dispneia, aumento de ALT e aumento da lipase.

Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento de estudos clínicos (Tabela 7) são listadas por classe de órgãos e sistemas do MedDRA. Em cada classe de órgãos e sistemas, as reações adversas ao medicamento são classificadas de acordo com a frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 7. Reações adversas ao medicamento em pacientes (N = 373) que receberam Tabrecta[®] no Estudo A2201 (GEOMETRY mono-1) (Corte de dados: 30-Ago-2021)

Reações adversas ao medicamento	Todos os graus n (%)	Categoria de frequência	Grau 3/4 n (%)	Categoria de frequência
Infecções e infestações				
Celulite	11 (2,9)	Comum	4 (1,1)*	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Diminuição do apetite	80 (21,4)	Muito comum	4 (1,1)*	Comum
Hipofosfatemia	24 (6,4)	Comum	9 (2,4)	Comum
Hiponatremia	23 (6,2)	Comum	14 (3,8)	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Dispneia	93 (24,9)	Muito comum	26 (7,0)	Comum
Tosse	62 (16,6)	Muito comum	2 (0,5)*	Incomum
DPI/pneumonite	17 (4,6)	Comum	7 (1,9)*	Comum

Reações adversas ao medicamento	Todos os graus n (%)	Categoria de frequência	Grau 3/4 n (%)	Categoria de frequência
Distúrbios gastrointestinais				
Náusea	170 (45,6)	Muito comum	9 (2,4)*	Comum
Vômito	106 (28,4)	Muito comum	9 (2,4)*	Comum
Constipação	70 (18,8)	Muito comum	3 (0,8)*	Incomum
Diarreia	69 (18,5)	Muito comum	2 (0,5)*	Incomum
Aumento da lipase	37 (9,9)	Comum	25 (6,7)	Comum
Aumento da amilase	36 (9,7)	Comum	15 (4,0)	Comum
Pancreatite aguda	1 (0,3)	Incomum	1 (0,3)*	Incomum
Distúrbios hepatobiliares				
Aumento da alanina aminotransferase	53 (14,2)	Muito comum	26 (7,0)	Comum
Hipoalbuminemia	47 (12,6)	Muito comum	5 (1,3)*	Comum
Aumento da aspartato aminotransferase	38 (10,2)	Muito comum	13 (3,5)*	Comum
Aumento da bilirrubina sérica	14 (3,8)	Comum	3 (0,8)*	Incomum
Afeções do tecido cutâneo e subcutâneo				
Prurido ¹	36 (9,7)	Comum	1 (0,3)*	Incomum
Erupção cutânea ²	32 (8,6)	Comum	2 (0,5)*	Incomum
Urticária	5 (1,3)	Comum	2 (0,5)*	Incomum
Distúrbios renais e urinários				
Aumento da creatinina sérica	101 (27,1)	Muito comum	1 (0,3)*	Incomum
Lesão renal aguda ³	5 (1,3)	Comum	1 (0,3)*	Incomum
Distúrbios gerais e problemas no local da administração				
Edema periférico ⁴	212 (56,8)	Muito comum	39 (10,5)*	Muito comum
Fadiga ⁵	127 (34,0)	Muito comum	30 (8,0)*	Comum
Dor nas costas	63 (16,9)	Muito comum	3 (0,8)*	Incomum
Dor torácica não cardíaca ⁶	53 (14,2)	Muito comum	7 (1,9)*	Comum
Pirexia ⁷	53 (14,2)	Muito comum	3 (0,8)*	Incomum
Diminuição do peso	41 (11,0)	Muito comum	2 (0,5)*	Incomum

¹ Prurido inclui termos preferidos (TPs) de prurido e prurido alérgico.
² Erupção cutânea inclui os termos TPs de erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea eritematosa e erupção cutânea vesicular.
³ Lesão renal aguda inclui TPs de lesão renal aguda e insuficiência renal.
⁴ Edema periférico inclui TPs de inchaço periférico, edema periférico e sobrecarga de fluidos.
⁵ Fadiga inclui TPs de fadiga e astenia.
⁶ Dor torácica não cardíaca inclui TPs de desconforto torácico, dor torácica musculoesquelética, dor torácica não cardíaca e dor torácica.
⁷ Pirexia inclui TPs de pirexia e aumento da temperatura corporal.
* Nenhuma RAM de grau 4 foi relatada no estudo A2201 (GEOMETRY mono-1).

Reações adversas de estudos clínicos e experiência pós-comercialização

Hipersensibilidade foi observada em outros estudos clínicos (categoria de frequência: Incomum), experiência pós-comercialização e programas de acesso expandido com Tabrecta®.

Descrição de reações adversas ao medicamento selecionadas (Corte de dados: 30-Ago-2021)

DPI/pneumonite

Algum grau de DPI/pneumonite foi relatado em 17 de 373 pacientes (4,6%) tratados com Tabrecta® no estudo A2201 (GEOMETRY mono-1). Foi relatada DPI/pneumonite de grau 3 em 7 pacientes (1,9%), com um evento fatal de pneumonite relatado em 1 paciente (0,3%). A DPI/pneumonite ocorreu em 9 de 173 pacientes (5,2%) com histórico de radioterapia anterior e em 8 de 200 pacientes (4,0%) que não receberam radioterapia prévia. Oito pacientes (2,1%) descontinuaram Tabrecta® devido a DPI/pneumonite. A DPI/pneumonite ocorreu principalmente nos primeiros 3 meses de tratamento. O tempo mediano até o início da DPI/pneumonite de grau 3 ou superior foi de 7,9 semanas (faixa: 0,7 a 88,4 semanas).

Efeitos hepáticos

Alguns graus de elevações de ALT/AST foram relatados em 55 de 373 pacientes (14,7%) tratados com Tabrecta[®] no estudo A2201 (GEOMETRY mono-1). Elevações de ALT/AST de grau 3 ou 4 foram observadas em 26 de 373 pacientes (7,0%) tratados com Tabrecta[®]. Três pacientes (0,8%) descontinuaram Tabrecta[®] devido a elevações de ALT/AST. Elevações de ALT/AST ocorreram principalmente nos primeiros 3 meses de tratamento. O tempo mediano até o início de elevações de ALT/AST de grau 3 ou superior foi de 7,6 semanas (faixa: 2,1 a 201,6 semanas).

Elevações de enzimas pancreáticas

Quaisquer elevações de grau de amilase/lipase foram relatadas em 52 de 373 pacientes (13,9%) tratados com Tabrecta[®] no Estudo A2201 (GEOMETRY mono 1). Elevações de amilase/lipase de Grau 3 ou 4 foram relatadas em 32 de 373 pacientes (8,6%) tratados com Tabrecta[®]. Três pacientes (0,8%) descontinuaram Tabrecta[®] devido a elevações de amilase/lipase. O tempo médio para o início de elevações de amilase/lipase de Grau 3 ou superior foi de 8,5 semanas (intervalo: 0,1 a 135,0 semanas).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há experiência limitada com superdosagem em estudos clínicos com Tabrecta[®]. Os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas ao medicamento, e medidas gerais de suporte e tratamento sintomático devem ser iniciadas em casos de suspeita de superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1178

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Produktions GmbH, Wehr, Alemanha.

Embalado por: Lek d.d., Lendava, Eslovênia.

[®] = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 15.08.22

2022-PSB/GLC-1299-s

VPS4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/10/2021	3976293211	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/08/2020	2793116201	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	07/06/2021	- NA	VP1	150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120
							- NA	VPS1	200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120
10/02/2022	0507149220	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2022	0507149220	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2022	- Para quê este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS2	200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120
30/03/2022	1448133220	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2022	1448133220	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2022	- Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120
							- Resultados de eficácia	VPS3	200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120

							<ul style="list-style-type: none"> - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas 		
06/09/2022	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2022	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2022	<ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP4	150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120
							<ul style="list-style-type: none"> - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Reações adversas 	VPS4	200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120