

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Табректа, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Табректа, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество – капматиниб.

Табректа, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг капматиниба (в виде дигидрохлорида моногидрата).

Табректа, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг капматиниба (в виде дигидрохлорида моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Табректа, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, коричневато-розового цвета, без риски, с гравировкой «DU» на одной стороне и «NVR» на другой.

Табректа, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной

оболочкой, коричневато-желтого цвета, без риски, с гравировкой «ЛО» на одной стороне и «NVR» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Табректа показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с «пропуском» 14 экзона в гене MET.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Для терапии препаратом Табректа пациентов следует отбирать на основании наличия в их опухолевой ткани или образцах плазмы MET-аномалии в виде мутации с пропуском 14-го экзона, что должно быть подтверждено валидированным методом анализа. Если мутация в гене MET, приводящая к пропуску 14 экзона, не обнаружена в образцах плазмы, следует проверить опухолевую ткань (если это возможно).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Табректа составляет 400 мг внутрь 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи.

Препарат следует продолжать применять, основываясь на индивидуальной безопасности и переносимости, и до тех пор, пока пациент получает от лечения клиническую пользу.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы препарата Табректа или рвоты, возникшей после приема препарата, пациент не должен компенсировать эту дозу, а следующую дозу препарата принять в запланированное для этого время.

Коррекция дозы

Рекомендуемый алгоритм уменьшения дозы для купирования нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на основе индивидуальной безопасности и переносимости приведен в таблице 1.

Таблица 1 Алгоритм уменьшения дозы препарата Табректа

Уровень дозы	Доза и схема применения	Число и дозировка таблеток
Начальная доза	400 мг 2 раза в сутки	Две таблетки 200 мг / 2 раза в сутки
Первое уменьшение дозы	300 мг 2 раза в сутки	Две таблетки 150 мг / 2 раза в сутки
Второе уменьшение дозы	200 мг 2 раза в сутки	Одна таблетка 200 мг / 2 раза в сутки

Пациентам, не способным переносить дозу 200 мг внутрь 2 раза в сутки, препарат Табректа следует окончательно отменить.

Рекомендации по коррекции дозы препарата Табректа в случае возникновения НЛР приведены в таблице 2.

Таблица 2 Коррекция дозы препарата Табректа для купирования нежелательных лекарственных реакций

Нежелательная лекарственная реакция	Степень тяжести	Коррекция дозы
Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) / пневмонит	Любой степени, имеется связь с терапией	Окончательно отменить препарат Табректа.
Изолированное повышение активности АЛТ и (или) АСТ относительно исходного уровня, без одновременного повышения уровня общего билирубина	Степень 3 (от $> 5,0$ до $\leq 20,0 \times \text{ВГН}$)	Временно отменить препарат Табректа до тех пор, пока степень повышения активности АЛТ/АСТ не восстановится до исходного уровня. Если восстановление до исходного уровня происходит в течение 7 дней, возобновить прием препарата Табректа в той же дозе; в противном случае возобновить прием препарата Табректа в уменьшенной дозе, как указано в таблице 1.
	Степень 4 ($> 20,0 \times \text{ВГН}$)	Окончательно отменить препарат Табректа.
Повышение активности АЛТ и (или) АСТ одновременно с повышением общего	Если у пациента активность АЛТ и (или) АСТ	Окончательно отменить препарат Табректа.

Нежелательная лекарственная реакция	Степень тяжести	Коррекция дозы
билирубина, в отсутствие холестаза или гемолиза	повышается до $> 3 \times \text{ВГН}$ и при этом общий билирубин повышается до $> 2 \times \text{ВГН}$, то, какой бы ни была степень нарушения на исходном уровне	
Изолированное повышение общего билирубина относительно исходного уровня, без одновременного повышения активности АЛТ и (или) АСТ	Степень 2 (от $> 1,5$ до $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$)	Временно отменить препарат Табректа до тех пор, пока степень повышения билирубина не восстановится до исходного уровня. Если восстановление до исходного уровня происходит в течение 7 дней, возобновить прием препарата Табректа в той же дозе; в противном случае возобновить прием препарата Табректа в уменьшенной дозе, как указано в таблице 1.
	Степень 3 (от $> 3,0$ до $\leq 10,0 \times \text{ВГН}$)	Временно отменить препарат Табректа до тех пор, пока степень повышения билирубина не восстановится до исходного уровня. Если восстановление до исходного уровня происходит в течение 7 дней, возобновить прием препарата Табректа в уменьшенной дозе, как указано в таблице 1; в противном случае окончательно отменить препарат Табректа.
	Степень 4 ($> 10,0 \times \text{ВГН}$)	Окончательно отменить препарат Табректа.
Другие неблагоприятные	Степень 2	Оставить дозу без

Нежелательная лекарственная реакция	Степень тяжести	Коррекция дозы
побочные реакции		изменения. В отсутствие переносимости, рассмотреть вопрос о временной отмене препарата Табректа до тех пор, пока не произойдет восстановления до исходного уровня, затем возобновить прием препарата Табректа в уменьшенной дозе, как указано в таблице 1.
	Степень 3	Временно отменить препарат Табректа до тех пор, пока не произойдет восстановления до исходного уровня, затем возобновить прием препарата Табректа в уменьшенной дозе, как указано в таблице 1.
	Степень 4	Окончательно отменить препарат Табректа.
<p>Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ВГН – верхняя граница нормы.</p> <p>Степень тяжести по критериям СТСАЕ ред. 4.03 (СТСАЕ — Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений).</p> <p>Исходный уровень – уровень на начало терапии.</p>		

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет или старше корректировать дозу препарата не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность, так как препарат Табректа у пациентов этой категории не изучали. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек корректировать дозу не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени корректировать дозу не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Табректа у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Табректа следует принимать внутрь 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует глотать целиком (перед проглатыванием таблетки нельзя разламывать, разжевывать или измельчать).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к капматинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) / пневмонит

У пациентов, получавших препарат Табректа, отмечались случаи ИЗЛ / пневмонита (некоторые с летальным исходом) (см. раздел 4.8). У любого пациента, у которого впервые возникли или усугубились легочные симптомы, указывающие на ИЗЛ / пневмонит (например, одышка, кашель, лихорадка), следует незамедлительно определить причину таких симптомов. У пациентов с подозрением на ИЗЛ / пневмонит следует незамедлительно приостановить терапию препаратом Табректа и окончательно отменить препарат, если не будут установлены другие причины, которые могли вызвать ИЗЛ / пневмонит (см. раздел 4.2).

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших препарат Табректа, отмечались случаи повышения активности аминотрансфераз (см. раздел 4.8). Лабораторные показатели функции печени (в том числе активность АЛТ и АСТ и уровень общего билирубина) следует определять до начала терапии, каждые 2 недели в первые 3 месяца терапии, а затем 1 раз в месяц по клиническим

показаниям; у пациентов, у которых выявлено повышение активности аминотрансфераз или уровня билирубина, эти показатели следует определять чаще. В зависимости от степени тяжести нежелательной лекарственной реакции, следует временно отменить препарат Табректа, уменьшить его дозу либо окончательно отменить его (см. раздел 4.2).

Гиперчувствительность

В ходе клинического исследования GEOMETRY mono-1 у пациентов, получавших препарат Табректа, не было зарегистрировано случаев выраженной гиперчувствительности. В других клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Табректа, сообщалось о случаях выраженной гиперчувствительности (см. раздел 4.8). Клинические симптомы включали пирексию, озноб, зуд, сыпь, снижение артериального давления, тошноту и рвоту. В зависимости от степени тяжести нежелательной лекарственной реакции следует временно приостановить прием или полностью прекратить прием препарата Табректа.

Повышение активности ферментов поджелудочной железы

У пациентов, получавших препарат Табректа, наблюдалось повышение уровней амилазы и липазы (см. раздел 4.8). У пациентов следует проводить мониторинг повышения уровня липазы и амилазы перед началом лечения, а затем на регулярной основе.

В зависимости от тяжести нежелательных реакций следует временно приостановить прием, снизить дозу или полностью прекратить прием препарата Табректа (см. раздел 4.2).

Эмбриофетальная токсичность

Согласно результатам исследований на животных и исходя из механизма действия препарата Табректа, данный препарат в случае его применения у беременных женщин может оказывать вредное воздействие на плод. Пероральное введение капматиниба беременным крысам и кроликам в период органогенеза вызывало эмбриофетальную токсичность и оказывало тератогенное действие. Беременных женщин и женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует предупреждать о возможном риске для плода в случае применения препарата Табректа во время беременности или в случае наступления беременности на фоне терапии препаратом Табректа. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, ведущие половую жизнь, должны применять

эффективные методы контрацепции как во время терапии препаратом Табректа, так и в течение по крайней мере 7 дней после его последнего применения. Мужчины, половые партнерши которых являются беременными, либо у них имеется подозрение на беременность или возможно наступление беременности, должны использовать презервативы как во время терапии препаратом Табректа, так и в течение по крайней мере 7 дней после его последнего применения (см. раздел 4.6).

Риск фотосенсибилизации

По данным исследований на животных, при применении препарата Табректа имеется потенциальный риск возникновения реакций фотосенсибилизации (см. раздел 5.3). В исследовании GEOMETRY mono-1 пациентам во время терапии препаратом Табректа было рекомендовано соблюдать меры предосторожности и избегать воздействия ультрафиолетового света, в частности пользоваться солнцезащитными средствами или защитной одеждой (см. раздел 5.1). Пациентов следует предупреждать о необходимости ограничивать время пребывания в зоне прямого ультрафиолетового излучения во время терапии препаратом Табректа.

Содержание натрия

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на препарат Табректа

Сильные ингибиторы изоферментов CYP3A

У здоровых добровольцев, однократно принимавших капматиниб в дозе 200 мг одновременно с сильным ингибитором изоферментов CYP3A интраконазолом (в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней), AUC_{inf} капматиниба была на 42% выше, чем у добровольцев, принимавших только капматиниб; при этом C_{max} капматиниба не менялась. Применение препарата Табректа одновременно с сильным ингибитором изоферментов CYP3A может увеличивать частоту и тяжесть нежелательных лекарственных реакций,

вызываемых препаратом Табректа. Пациенты должны пристально следить за нежелательными лекарственными реакциями на фоне применения препарата Табректа одновременно с сильными ингибиторами изоферментов CYP3A, включая кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол но не ограничиваясь только ими.

Сильные индукторы изоферментов CYP3A

У здоровых добровольцев, однократно принимавших капматиниб в дозе 400 мг одновременно с сильным индуктором изоферментов CYP3A рифампицином (в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 9 дней), AUC_{inf} капматиниба была на 67% ниже, а C_{max} на 56% ниже, чем у добровольцев, принимавших только капматиниб. Уменьшение экспозиции капматиниба может приводить к снижению противоопухолевой активности препарата Табректа. Следует избегать применения препарата Табректа одновременно с сильными индукторами изоферментов CYP3A, включая карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), но не ограничиваясь только ими. Следует рассмотреть вопрос о применении других лекарственных препаратов, у которых способность к индукции CYP3A отсутствует или минимальна.

Умеренные индукторы изоферментов CYP3A

Результаты фармакокинетического моделирования на основе физиологии (PBPK) говорят о том, что в случае применения капматиниба в дозе 400 мг одновременно с умеренным индуктором изоферментов CYP3A эфавирензом (в дозе 600 мг/сут в течение 20 дней) AUC_{0-12h} капматиниба была бы на 44% ниже, а C_{max} в стационарном состоянии на 34% ниже, чем в случае применения капматиниба в отдельности. Уменьшение экспозиции капматиниба может приводить к снижению противоопухолевой активности препарата Табректа. В случае применения препарата Табректа одновременно с умеренными индукторами изоферментов CYP3A следует соблюдать осторожность.

Препараты, повышающие интрагастральный pH

Растворимость капматиниба зависит от pH, и, по данным исследования *in vitro*, по мере увеличения pH он становится плохо растворимым. Лекарственные препараты, повышающие интрагастральный pH (например, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, антацидные средства), могут влиять на растворимость капматиниба и уменьшать его биодоступность. У здоровых добровольцев, однократно принимавших капматиниб в дозе 600 мг одновременно с ингибитором протонной помпы рабепразолом (в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней), AUC_{inf} капматиниба была на 25% ниже, а C_{max} на 38% ниже, чем у добровольцев, принимавших только капматиниб. Клинически значимые межлекарственные взаимодействия между капматинибом и лекарственными препаратами, повышающими интрагастральный pH, маловероятны, поскольку одновременный прием рабепразола не оказал клинически значимого влияния на экспозицию капматиниба.

Влияние препарата Табректа на другие лекарственные препараты

Субстраты изоферментов CYP

У онкологических пациентов, принимавших кофеин (маркерный субстрат изофермента CYP1A2) одновременно с капматинибом (400 мг 2 раза в сутки в течение нескольких дней), AUC_{inf} кофеина была на 134% выше, чем у пациентов, принимавших кофеин в отдельности; при этом значение C_{max} кофеина никак не менялось. Применение препарата Табректа одновременно с субстратами изофермента CYP1A2 может увеличивать частоту и тяжесть нежелательных лекарственных реакций, вызываемых этими субстратами. Если невозможно избежать применения препарата Табректа одновременно с субстратами изофермента CYP1A2, минимальное изменение концентрации которых может привести к серьезным нежелательным реакциям (в частности, теофиллином и тизанидином, но не ограничиваясь только ими), дозу субстрата изофермента CYP1A2 следует уменьшить, как указано в утвержденной инструкции по его применению.

У онкологических пациентов, принимавших мидазолам (субстрат изоферментов CYP3A) одновременно с капматинибом (400 мг 2 раза в сутки в течение нескольких дней), клинически значимого увеличения экспозиции мидазолама по сравнению с приемом мидазолама в отдельности не наблюдалось (AUC_{inf} увеличивалась на 9%, а C_{max} - на 22%).

Возникновение клинически значимых лекарственных взаимодействий между капматинибом и субстратами изоферментов CYP3A представляется маловероятным, так как прием капматиниба в качестве сопутствующего препарата не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию мидазолама (субстрата изоферментов CYP3A).

Субстраты P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

У онкологических пациентов, принимавших дигоксин (субстрат P-gp) одновременно с капматинибом (400 мг 2 раза в сутки в течение нескольких дней), AUC_{inf} дигоксина была на 47% выше, а C_{max} на 74% выше, чем у пациентов, принимавших дигоксин в отдельности.

У онкологических пациентов, принимавших розувастатин (субстрат BCRP) одновременно с капматинибом (400 мг 2 раза в сутки в течение нескольких дней), AUC_{inf} розувастатина была на 108% выше, а C_{max} на 204% выше, чем у пациентов, принимавших розувастатин в отдельности. Применение препарата Табректа одновременно с субстратами P-gp или BCRP может увеличивать частоту и тяжесть нежелательных лекарственных реакций, вызываемых этими субстратами. В случае применения препарата Табректа одновременно с субстратами P-gp или BCRP следует соблюдать осторожность. Если невозможно избежать применения препарата Табректа одновременно с субстратами P-gp или BCRP, минимальное изменение концентрации которых может привести к серьезным нежелательным реакциям, дозу субстрата P-gp или BCRP следует уменьшить, как указано в утвержденной инструкции по его применению.

Взаимодействие с пищей

Препарат Табректа можно применять вне зависимости от приема пищи (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, ведущие половую жизнь, должны применять эффективные методы контрацепции (методы, обеспечивающие частоту наступления беременности менее 1%) как во время терапии препаратом Табректа, так и в течение по крайней мере 7 дней после его последнего применения. Мужчины, половые

партнерши которых являются беременными, либо у них имеется подозрение на беременность или возможно наступление беременности, должны использовать презервативы как во время терапии препаратом Табректа, так и в течение по крайней мере 7 дней после его последнего применения.

Беременность

Согласно результатам исследований на животных и исходя из механизма действия препарата Табректа, данный препарат в случае его применения у беременных женщин может оказывать вредное воздействие на плод. Надежных и хорошо контролируемых исследований у беременных, которые бы позволяли сделать вывод о связанном с препаратом риске, не проводилось. Пероральное введение капматиниба беременным крысам и кроликам в период органогенеза вызывало эмбриофетальную токсичность и оказывало тератогенное действие (см. раздел 5.3). Беременных женщин и женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует предупреждать о возможном риске для плода в случае применения препарата Табректа во время беременности или в случае наступления беременности на фоне терапии препаратом Табректа.

До начала терапии препаратом Табректа у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует определить статус беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли капматиниб в грудное молоко после применения препарата Табректа у человека. Данные по влиянию капматиниба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или на выработку молока отсутствуют. Поскольку у детей, находящихся на грудном вскармливании, могут возникать нежелательные лекарственные реакции, во время терапии препаратом Табректа и в течение по крайней мере 7 дней после его последнего применения не рекомендуется кормить грудью.

Фертильность

Данные по влиянию капматиниба на фертильность человека отсутствуют. Исследования по изучению влияния капматиниба на фертильность у животных не проводили.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Табректа не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Табректа оценивали у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ в рамках ключевого мультикогортного проспективного нерандомизированного открытого исследования II фазы (GEOMETRY mono-1) во всех когортах (N=373), вне зависимости от предшествующей терапии или статуса МЕТ-аномалии (мутации и/или амплификации). Медиана длительности применения препарата Табректа по всех когортах составила 17,9 недель (диапазон: от 0,4 до 281,0 недель). Из пациентов, получавших препарат Табректа, 36,7% получали препарат не менее 6 месяцев, а 21,7% — не менее 1 года.

Серьезные нежелательные явления (НЯ) вне зависимости от связи с терапией были отмечены у 198 пациентов (53,1%), получавших препарат Табректа. К числу серьезных НЯ (вне зависимости от связи с терапией), отмеченных у >2% пациентов, относились одышка (6,7%), пневмония (5,9%), плевральный выпот (4,3%), ухудшение общего физического состояния (2,9%) и рвота (2,4%).

Четырнадцать пациентов (3,8%) умерли на фоне применения препарата Табректа по причинам, отличным от основного злокачественного новообразования. В одном из этих случаев была подтверждена связь смерти с терапией (смерть наступила от пневмонита).

По причине НЯ (вне зависимости от его связи с терапией) препарат Табректа был окончательно отменен 65 пациентам (17,4%). К числу наиболее частых НЯ ($\geq 0,5\%$), требовавших окончательной отмены препарата Табректа, относились периферический отек (2,1%), пневмонит (1,6%), повышенная утомляемость (1,3%), повышенная активность АЛТ (0,8%), повышенная активность АСТ (0,8%), повышенный уровень креатинина в крови (0,8%), тошнота (0,8%), пневмония (0,8%), рвота (0,8%), повышенный уровень билирубина в крови (0,5%), рак молочной железы (0,5%), сердечная недостаточность (0,5%), ухудшение общего физического состояния (0,5%), интерстициальное заболевание легких (0,5%),

повышенная активность липазы (0,5%), организующаяся пневмония (0,5%) и плевральный выпот (0,5%).

Временная отмена препарата по причине нежелательного явления (вне зависимости от его связи с терапией) потребовалась 211 пациентам (56,6%), получавших препарат Табректа. К числу нежелательных явлений (вне зависимости от связи с терапией), которые потребовали временной отмены терапии у >2% пациентов, получавших препарат Табректа, относились периферический отек (11,0%), повышенный уровень креатинина в крови (8,3%), тошнота (6,2%), повышенная активность липазы (5,6%), рвота (5,6%), повышенная активность АЛТ (4,8%), одышка (4,6%), пневмония (4,3%), повышенная активность амилазы (3,8%), повышенная активность АСТ (3,2%), астения (2,4%) и повышенный уровень билирубина в крови (2,1%).

Уменьшение дозы по причине нежелательного явления (вне зависимости от его связи с терапией) потребовалось 98 пациентам (26,3%), получавших препарат Табректа. К числу нежелательных явлений (вне зависимости от связи с терапией), которые потребовали уменьшения дозы у >2% пациентов, получавших препарат Табректа, относились периферический отек (9,1%), повышенная активность АЛТ (3,2%) и повышенный уровень креатинина в крови (2,1%).

Наиболее частыми НЛР, которые отмечались с частотой $\geq 20\%$ (все степени) у пациентов, получавших препарат Табректа, были периферический отек, тошнота, повышенная утомляемость, рвота, повышенный уровень креатинина в крови, одышка и пониженный аппетит. Наиболее частыми НЛР степени 3 или 4, которые отмечались с частотой $\geq 5\%$ у пациентов, получавших препарат Табректа, были периферический отек, повышенная утомляемость, одышка, повышенная активность АЛТ и повышенная активность липазы.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмечавшиеся в клинических исследованиях (таблица 3), представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA. Внутри каждого системно-органного класса нежелательные лекарственные реакции приведены в порядке уменьшения их частоты. Кроме того, для каждой нежелательной лекарственной реакции приведена соответствующая ей категория частоты в соответствии со следующими обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто

($\geq 1/1000, < 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов (N=373), получавших препарат Табректа в исследовании GEOMETRY mono-1

Нежелательная лекарственная реакция	Все степени n (%)	Категория частоты	Степень 3/4 n (%)	Категория частоты
Инфекции и инвазии				
Флегмона	11 (2,9)	Часто	4 (1,1)*	Часто
Нарушения метаболизма и питания				
Пониженный аппетит	80 (21,4)	Очень часто	4 (1,1)*	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Одышка	93 (24,9)	Очень часто	25 (7,0)	Часто
Кашель	62 (16,6)	Очень часто	2 (0,5)*	Нечасто
ИЗЛ / пневмонит	17 (4,6)	Часто	7 (1,9)*	Часто
Желудочно-кишечные нарушения				
Тошнота	170 (45,6)	Очень часто	9 (2,4)*	Часто
Рвота	106 (28,4)	Очень часто	9 (2,4)*	Часто
Запор	70 (18,8)	Очень часто	3 (0,8)*	Нечасто
Диарея	69 (18,5)	Очень часто	2 (0,5)*	Нечасто
Острый панкреатит	1 (0,3)	Нечасто	1 (0,3)*	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд ¹	36 (9,7)	Часто	1 (0,3)*	Нечасто
Сыпь ²	32 (8,6)	Часто	2 (0,5)*	Нечасто
Крапивница	5 (1,3)	Часто	2 (0,5)*	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Острое поражение почек ³	5 (1,3)	Часто	1 (0,3)*	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Периферический отек ⁴	212 (56,8)	Очень часто	39 (10,5)*	Очень часто
Повышенная утомляемость ⁵	127 (34,0)	Очень часто	30 (8,0)*	Часто
Боль в спине	63 (16,9)	Очень часто	3 (0,8)*	Нечасто

Нежелательная лекарственная реакция	Все степени n (%)	Категория частоты	Степень 3/4 n (%)	Категория частоты
Некардиогенная боль в груди ⁶	53 (14,2)	Очень часто	7 (1,9)*	Часто
Пирексия ⁷	53 (14,2)	Очень часто	3 (0,8)*	Нечасто
Снижение массы тела	41 (11,0)	Очень часто	2 (0,5)*	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные†				
Пониженный уровень альбумина	262 (72,0)	Очень часто	7 (1,9)*	Часто
Повышенный уровень креатинина	237 (65,1)	Очень часто	2 (0,5)*	Нечасто
Повышенная активность аланинаминотрансферазы	142 (39,1)	Очень часто	34 (9,4)	Часто
Повышенная активность амилазы	121 (33,6)	Очень часто	17 (4,7)	Часто
Повышенная активность липазы	103 (28,7)	Очень часто	33 (9,2)	Часто
Повышенная активность аспартатаминотрансферазы	100 (27,5)	Очень часто	21 (5,8)	Часто
Пониженный уровень фосфата	94 (25,9)	Очень часто	16 (4,4)	Часто
Пониженный уровень натрия	86 (23,6)	Очень часто	22 (6,0)	Часто
Повышенный билирубин	29 (8,0)	Часто	4 (1,1)*	Часто

¹ Термин «зуд» включает в себя зуд и аллергический зуд.

² Термин «сыпь» включает в себя сыпь, макулярную сыпь, макулопапулезную сыпь, эритематозную сыпь и везикулярную сыпь.

³ Термин «острое поражение почек» включает в себя острое поражение почек и почечную недостаточность.

⁴ Термин «периферический отек» включает в себя периферический отек, отечность периферических тканей и перегрузку жидкостью.

⁵ Термин «повышенная утомляемость» включает в себя повышенную утомляемость и астению.

⁶ Термин «некардиогенная боль в груди» включает в себя дискомфорт в области груди, скелетно-мышечную боль в груди, некардиогенную боль в груди и боль в груди.

⁷ Термин «пирексия» включает в себя пирексию и повышенную температуру тела.

* НЛР степени 4 в исследовании GEOMETRY mono-1 отмечено не было.

† Степень выраженности согласно критериям CTCAE версии 4.03. Частоту оценивали на основании данных по ухудшению лабораторных показателей относительно исходного уровня. Знаменатель, использованный для расчета частоты, варьировал от 359 до 364 в зависимости от числа пациентов, для которых имелось исходное значение показателя и по крайней мере одно значение после начала терапии.

Нежелательные лекарственные реакции, выявленные в ходе клинических и пострегистрационных исследований

Гиперчувствительность отмечалась в других клинических исследованиях (категория частоты: нечасто), пострегистрационном опыте применения и программах расширенного доступа для препарата Табректа.

Описание отдельных нежелательных реакций

ИЗЛ/пневмонит

ИЗЛ/пневмонит любой степени был отмечен у 17 из 373 пациентов (4,6%), получавших препарат Табректа в исследовании GEOMETRY mono-1. ИЗЛ/пневмонит степени 3 был отмечен у 7 пациентов (1,9%), а пневмонит с летальным исходом был отмечен у 1 пациента (0,3%). ИЗЛ/пневмонит возник у 9 из 173 пациентов (5,2%), ранее получавших лучевую терапию, и у 8 из 200 пациентов (4,0%), которые не получали лучевую терапию. Восьми пациентам (2,1%) препарат Табректа был отменен по причине ИЗЛ/пневмонита. В большинстве случаев ИЗЛ/пневмонит возникал в течение первых 3 месяцев терапии. Медиана времени до начала ИЗЛ/пневмонита степени 3 или выше составила 7,9 недель (диапазон: от 0,7 до 88,4 недель).

Гепатотоксичность

Повышенная активность АЛТ/АСТ любой степени была отмечена у 55 из 373 пациентов (14,7%), получавших препарат Табректа в исследовании GEOMETRY mono-1. Повышенная активность АЛТ/АСТ степени 3 или 4 была отмечена у 26 из 373 пациентов (7,0%), получавших препарат Табректа. Трем пациентам (0,8%) препарат Табректа был отменен по причине повышенной активности АЛТ/АСТ. В большинстве случаев активность АЛТ/АСТ повышалась в течение первых 3 месяцев терапии. Медиана времени до повышения активности АЛТ/АСТ степени 3 или выше составила 7,6 недель (диапазон: 2,1 до 201,6 недель).

Повышение активности ферментов поджелудочной железы

Повышение активности амилазы/липазы любой степени было зарегистрировано у 52 из

373 пациентов (13,9%), получавших препарат Табректа в исследовании GEOMETRY mono-

1. Повышенная активность амилазы/липазы степени 3 или 4 была отмечена у 32 из 373 пациентов (8,6%), получавших препарат Табректа. Трем пациентам (0,8%) препарат Табректа был отменен по причине повышенной активности амилазы/липазы. Медиана времени до повышения активности амилазы/липазы степени 3 или выше составила 8,5 недель (диапазон: от 0,1 до 135,0 недель).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21846
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях были получены лишь ограниченные данные по передозировке препарата Табректа. За пациентами следует пристально наблюдать на предмет признаков или симптомов нежелательных лекарственных реакций, а в случае подозрения на передозировку следует начинать поддерживающие мероприятия и симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код ATХ: L01EX17

Механизм действия

Капматиниб — высокоизбирательный и мощный ингибитор рецепторной тирозинкиназы MET. Высокая избирательность капматиниба по отношению к MET была

продемонстрирована с использованием двух различных скрининговых панелей; при этом коэффициент избирательности при сравнении с более чем 400 другими киназами или мутантными вариантами киназ составил примерно 1000 раз или выше. В переносимых дозах капматиниб вызывал регрессию опухолей в моделях с ксенотрансплантатами опухолей, происходящих из рака легкого с мутацией MET с пропуском 14-го экзона, с амплификацией MET или другими MET-аномалиями. Капматиниб подавляет фосфорилирование MET (как аутофосфорилирование, так и фосфорилирование, запускаемое лигандом MET, фактором роста гепатоцитов [HGF]), опосредованное MET фосфорилирование исходящих сигнальных белков и выживание MET-зависимых опухолевых клеток.

Фармакодинамические эффекты

Капматиниб вызывал регрессию опухоли в нескольких моделях с ксенотрансплантатами опухолей, в том числе в модели с ксенотрансплантатом рака легкого, клетки которого экспрессировали мутантный вариант MET с пропуском 14-го экзона. Взаимосвязь между фармакодинамикой и эффективностью изучали в модели опухоли из мышиных клеток S114, в которой глубокая регрессия сопровождалась подавлением более чем на 90% фосфорилирования MET в большей части периода применения препарата.

Электрофизиология сердца

В случае применения препарата Табректа в рекомендованной дозе клинически значимого удлинения интервала QT, вызванного капматинибом, не наблюдалось.

В клинических исследованиях, в которых препарат применяли в дозе 400 мг 2 раза в сутки, удлинения интервала QTcF до > 500 мс ни у одного пациента выявлено не было. Анализ зависимости длины интервала QT от концентрации показал, что при среднем стационарном значении C_{max} , достигаемом на фоне применения препарата в дозе 400 мг 2 раза в сутки, расчетное среднее удлинение интервала QTcF составило 1,33 мс с верхней границей 90%-ного доверительного интервала (ДИ) 2,58 мс.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Табректа для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией MET с пропуском 14-го экзона была показана в

ключевом проспективном мультикогортном нерандомизированном открытом исследовании II фазы GEOMETRY mono-1. Пациентов (N=373) включали в исследуемые когорты исходя из терапии, которую они получали ранее, и статуса MET-аномалии (мутации и/или амплификации). Пациентов с мутациями MET (N=160) включали в когорты пациентов с мутацией MET вне зависимости от статуса амплификации MET. Пациентов без мутаций MET включали в когорты MET-амплификации в зависимости от уровня амплификации MET.

В когортах пациентов с мутацией MET у подходящих пациентов должен был присутствовать рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) дикого типа (в отношении делеций 19-го экзона и мутаций по типу замены L858R в 21-м экзоне) и отсутствовать киназа анапластической лимфомы (ALK); кроме того, у них должен был иметься НМРЛ с мутацией MET с наличием по крайней мере одного измеряемого очага поражения, как определено в Критериях оценки ответа на лечение солидных опухолей (RECIST) ред. 1.1, а показатель общего состояния (ПОС) по шкале Многоцентровой онкологической исследовательской группой Востока США (ECOG) должен был составлять 0 или 1.

Пациенты с клинически выраженным метастазами в центральной нервной системе (ЦНС), которые были неврологически нестабильными или которым требовались повышенные дозы кортикоステроидов в первые 2 недели для коррекции симптомов со стороны ЦНС, пациенты с клинически значимым неконтролируемым заболеванием сердца, а также пациенты, ранее получавшие любой ингибитор MET или HGF, не подходили для участия в исследовании.

Пациенты продолжали получать терапию до возникновения документированного прогрессирования заболевания, непереносимости терапии или до тех пор, пока исследователь не пришел к выводу, что пациент более не получает клинической пользы от терапии.

Первичной конечной точкой в этом исследовании являлась общая частота ответа (ОЧО), определенная «заслепленным» независимым наблюдательным комитетом (ЗНК) по критериям RECIST 1.1. Ключевой вторичной конечной точкой служила длительность ответа (ДО), определенная ЗНК. Дополнительными вторичными конечными точками являлись время до наступления ответа (ВНЯ), выживаемость без прогрессирования

заболевания (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и частота контроля заболевания (ЧКЗ).

Данные по эффективности для пациентов, ранее не получавших лечения, и для пациентов, ранее получавших лечение, анализировали независимо.

Анализ эффективности (дата отсечения данных 15 апреля 2019)

В когорту пациентов с мутацией MET были включены 97 взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией MET с пропуском 14-го экзона, как показал анализ РНК, проведенный в центральной лаборатории в рамках исследования; все эти пациенты получали препарат Табректа. В когорту 5b были включены 28 пациентов, ранее не получавших лечения. В когорту 4 были включены 69 пациентов, ранее получавшие 1 или 2 линии системной терапии по поводу распространенного заболевания.

Демографические показатели исследуемой популяции с мутацией MET были следующими: 60% женщин, медиана возраста — 71 год (диапазон: от 49 до 90 лет), 82% пациентов в возрасте 65 лет или старше, 75% белых, 24% азиатов, 0% негров, 60% никогда ранее не курили, у 80% имелась adenокарцинома, у 24% ПОС по шкале ECOG составлял 0, у 75% ПОС по шкале ECOG составлял 1, у 12% имелись метастазы в ЦНС. В когорте пациентов, ранее уже получавших лечение (N=69), 94% пациентов получали химиотерапию, 88% — химиотерапию на основе препаратов платины, 28% — иммунотерапию, а 23% — 2 линии системной терапии.

Результаты оценки эффективности в исследовании GEOMETRY mono-1 для пациентов с НМРЛ, у которых имелась мутация MET, представлены в таблице 4 (как для пациентов, ранее не получавших лечения, так и для пациентов, уже получавших лечение). Первичная конечная точка (ОЧО), определенная ЗНК, удовлетворялась вне зависимости от линии терапии; тем самым было подтверждено, что препарат Табректа эффективен для лечения пациентов с НМРЛ с мутацией MET, как не получавших лечения ранее, так и уже получавших его.

В обеих когортах пациентов с мутацией MET ответ (по оценке ЗНК) у большинства пациентов (у 68,4% пациентов, ранее не получавших лечения, и у 82,1% пациентов, ранее уже получавших его) возникал в течение 7 недель после начала терапии. Результаты анализа ответов, основанных на оценке ЗНК, существенно не отличались от результатов

анализа ответов, основанных на оценке исследователя.

Таблица 4 Ранее нелеченный и ранее леченный местнораспространенный или метастатический НМРЛ с мутацией МЕТ: данные по эффективности для пациентов, получавших препарат Табректа в исследовании GEOMETRY mono-1 (дата отсечения данных 15 апреля 2019)

Показатели эффективности	Пациенты, ранее не получавшие лечения Когорта 5b N=28	Пациенты, ранее получившие лечение Когорта 4 N=69
Общая частота ответа^a (95% ДИ)^b	67,9% (47,6, 84,1)	40,6% (28,9, 53,1)
Полный ответ (ПО), n (%)	1 (3,6)	0 (0,0)
Частичный ответ (ЧО), n (%)	18 (64,3)	28 (40,6)
Длительность ответа^a		
Число пациентов, ответивших на терапию (n)	19	28
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	11,14 (5,55, НПО)	9,72 (5,55, 12,98)
Пациенты с ДО > 6 месяцев	68,4%	64,3%
Пациенты с ДО > 12 месяцев	36,8%	21,4%
Частота контроля заболевания^a (95% ДИ)^b	96,4% (81,7, 99,9)	78,3% (66,7, 87,3)
Выживаемость без прогрессирования^a		
Число событий, n (%)	17 (60,7)	55 (79,7)
Прогрессирование заболевания (ПЗ), n (%)	14 (50,0)	49 (71,0)
Смерть, n (%)	3 (10,7)	6 (8,7)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	9,69 (5,52, 13,86)	5,42 (4,17, 6,97)
Общая выживаемость		
Число событий, n (%)	13 (46,4)	44 (63,8)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	15,24 (12,22, НПО)	13,57 (8,61, 21,19)

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; НПО – не подлежит оценке.

ЧОО: ПО+ЧО.

ЧКЗ: ПО+ЧО+СЗ +Не-ПО/Не ПЗ.

^a Определено по критериям RECIST ред. 1.1.

^b Точный биномиальный 95% ДИ Клоппера — Пирсона.

^c Основано на оценке Каплана-Мейера

Исходы, сообщаемые пациентами (дата отсечения данных 06 января 2020)

Пациенты с мутацией МЕТ из когорты 4 и когорты 5b заполняли опросники по исходам,

сообщаемым пациентами (ИСО) (EORTC-QLQ C30 [C30], EORTC QLQ LC13 [LC13] и EQ-5D-5L).

В целом, изменения в балльных оценках ИСО относительно исходного уровня в большинстве случаев сохранялись с течением времени как у пациентов, ранее не получавших лечения (когорта 5b), так и у пациентов, уже получавших лечение в прошлом (когорта 4), из чего следует, что у пациентов с НМРЛ с мутацией МЕТ ни симптомы, ни качество жизни не ухудшались. На фоне применения капматиниба отмечалось клинически значимое улучшение кашля и увеличивалось время до ухудшения симптомов со стороны легких; при этом качество жизни (КЖ) не ухудшалось.

Улучшение (ослабление) кашля отмечалось вскоре после начала терапии; при этом значимое улучшение наблюдалось во всех циклах терапии (среднее изменение относительно исходного уровня на неделе 7: когорта 5b: -13,0 [39,9], когорта 4: -8,2 [28,4]; на неделе 25: когорта 5b -15,6 [33,0], когорта 4: -6,0 [31,5]; на неделе 43: когорта 5b: -28,2 [26,7], когорта 4: -10,5 [27,3]). Частота отсутствия кашля через 6 месяцев составила 83,1% (95% ДИ: 67,2, 91,8) для пациентов, ранее уже получавших лечение (когорта 4), и 95,2% (95% ДИ: 70,7, 99,3) для пациентов, ранее не получавших лечения (когорта 5b) [LC13].

Медиана времени до окончательного ухудшения (согласно методологии Каплана-Мейера) показателя по шкале общего состояния здоровья / КЖ составила 12,39 месяцев (95% ДИ: 4,21, 19,35) для пациентов, ранее уже получавших лечение (когорта 4), и 16,62 месяцев (95% ДИ: 9,66, НПО) для пациентов, ранее не получавших лечения (когорта 5b) [C30]. Медиана времени до окончательного ухудшения кашля и боли в груди не подлежала оценке. Медиана времени до окончательного ухудшения одышки составила 22,11 месяцев (95% ДИ: 9.89, NE) в когорте 4 и 19,35 месяцев (95% ДИ: 12.42, NE) в когорте 5b [LC13].

Анализ эффективности (дата отсечения данных 30 августа 2021)

Анализ эффективности основан на данных 60 взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией МЕТ с пропуском 14-го экзона, ранее не получавших лечения и включенных в когорту 5b (28 пациентов) и когорту 7 (32 пациента).

Также анализ эффективности включает данные 100 пациентов (когорта 4 и 6), ранее получавших системную терапию по поводу распространенного заболевания. В когорту 4

были включены пациенты, ранее получавшие 2 или 3 линии терапии (69 пациентов). В когорту 6 были включены пациенты, ранее получавшие 2 линии системной терапии (31 пациент). Все пациенты имели подтверждённую мутацию MET с пропуском 14-го экзона и получали терапию препаратом Табректа.

Демографические показатели исследуемой популяции с мутацией MET, включая дополнительные когорты 6 и 7, были следующими: 61% женщин, медиана возраста — 71 год (диапазон: от 48 до 90 лет), 85% пациентов в возрасте 65 лет или старше, 77% белых, 19% азиатов, 1,3% негров, 61% никогда ранее не курили, у 83% имелась аденокарцинома, у 25% ПОС по шкале ECOG составлял 0, у 74% ПОС по шкале ECOG составлял 1, у 16% имелись метастазы в ЦНС. В когорте пациентов, ранее уже получавших лечение (N=100), 91% пациентов получали химиотерапию, 86% — химиотерапию на основе препаратов платины, 32% — иммунотерапию, а 16% — 2 линии системной терапии.

Данные по эффективности, полученные в исследовании GEOMETRY mono-1 для пациентов с НМРЛ с мутацией MET, ранее не получавших лечения и уже получавших лечение в прошлом, представлены в таблицах 5 и 6 соответственно.

Во всех когортах пациентов с мутацией MET ответ (по оценке ЗННК) у большинства пациентов (у 65,9% пациентов, ранее не получавших лечения, и у 75,0% пациентов, ранее уже получавших его) возникал в течение 2 месяцев после начала терапии. Результаты анализа ответов, основанных на оценке ЗННК, существенно не отличались от результатов анализа ответов, основанных на оценке исследователя.

Таблица 5 Ранее нелеченный местнораспространенный или метастатический НМРЛ с мутацией MET: данные по эффективности для пациентов, получавших препарат Табректа в исследовании GEOMETRY mono-1 (дата отсечения данных: 30 августа 2021 г.)

Показатели эффективности	Пациенты, ранее не получавшие лечения	
	Когорта 5b N=28	Когорта 7 N=32
Общая частота ответа^a (95% ДИ)^b	67,9% (47,6, 84,1)	68,8% (50,0, 83,9)
Полный ответ (ПО), n (%)	2 (7,1)	1 (3,1)
Частичный ответ (ЧО), n (%)	17 (60,7)	21 (65,6)
Длительность ответа		

Число пациентов, ответивших на терапию (n)	19	22
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	12,58 (5,55, НПО)	16,59 (8,34, НПО)
Пациенты с ДО > 6 месяцев	68,4%	72,7%
Пациенты с ДО > 12 месяцев	47,4%	50,0%
Частота контроля заболевания^a (95% ДИ)^b	96,4% (81,7, 99,9)	100% (89,1, 100,0)
Выживаемость без прогрессирования^a		
Число событий, n (%)	18 (64,3)	19 (59,4)
Прогрессирование заболевания (ПЗ), n (%)	15 (53,6)	15 (46,9)
Смерть, n (%)	3 (10,7)	4 (12,5)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	12,42 (8,21, 23,39)	12,45 (6,87, 20,5)
Общая выживаемость		
Число событий, n (%)	17 (60,7)	13 (40,6)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	20,76 (12,42, НПО)	НПО (12,85, НПО)

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; НПО – не подлежит оценке. ЧОО: ПО+ЧО.
ЧКЗ: ПО+ЧО+СЗ +Не-ПО/Не ПЗ.

^a Определено по критериям RECIST ред. 1.1.

^b Точный биномиальный 95% ДИ Клоппера — Пирсона.

^c Основано на оценке Каплана-Мейера

Таблица 6 Ранее леченый местнораспространенный или метастатический НМРЛ с мутацией МЕТ: данные по эффективности для пациентов, получавших препарат Табректа в исследовании GEOMETRY mono-1 (дата отсечения данных: 30 августа 2021 г.)

Показатели эффективности	Пациенты, ранее получившие лечение Когорта 4 (2/3-я линия терапии) N=69	Пациенты, ранее получившие лечение Когорта 6 (2-я линия терапии) N=31
Общая частота ответа^a (95% ДИ)^b	40,6% (28,9, 53,1)	51,6% (33,1, 69,8)
Полный ответ (ПО), n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)
Частичный ответ (ЧО), n (%)	27 (39,1)	16 (51,6)
Длительность ответа^a		
Число пациентов, ответивших на терапию (n)	28	16
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	9,72 (5,55, 12,98)	9,05 (4,17, НПО)
Пациенты с ДО > 6 месяцев	64,3%	62,5%

Пациенты с ДО > 12 месяцев	32,1%	43,8%
Частота контроля заболевания^a (95% ДИ)^b	78,3% (66,7, 87,3)	90,3% (74,2, 98,0)
Выживаемость без прогрессирования^a		
Число событий, n (%)	60 (87,0)	23 (74,2)
Прогрессирование заболевания (ПЗ), n (%)	54 (78,3)	21 (67,7)
Смерть, n (%)	6 (8,7)	2 (6,5)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	5,42 (4,17, 6,97)	6,93 (4,17, 13,34)
Общая выживаемость		
Число событий, n (%)	53 (76,8)	17 (54,8)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^c	13,57 (8,61, 22,24)	24,28 (13,54, НПО)

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; НПО – не подлежит оценке.
ЧОО: ПО+ЧО.
ЧКЗ: ПО+ЧО+СЗ +Не-ПО/Не ПЗ.

^a Определено по критериям RECIST ред. 1.1.
^b Точный биномиальный 95% ДИ Клоппера — Пирсона.
^c Основано на оценке Каплана-Мейера

5.2. Фармакокинетические свойства

Системная экспозиция (AUC_{inf} и C_{max}) капматиниба увеличивалась пропорционально дозе в диапазоне изученных доз (от 200 до 400 мг 2 раза в сутки). Ожидалось, что стационарное состояние будет достигнуто по прошествии приблизительно 3 дней применения капматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки внутрь; при этом среднегеометрическое значение коэффициента кумуляции составило 1,39 (коэффициент вариации (КВ): 42,9%).

Абсорбция

У человека капматиниб быстро всасывается после приема внутрь. У онкологических пациентов максимальная концентрация капматиниба в плазме (C_{max}) достигалась приблизительно через 1–2 часа (T_{max}) после приема таблеток капматиниба в дозе 400 мг внутрь. По оценкам, степень всасывания капматиниба, принимаемого внутрь в виде таблеток, составляет более 70%.

Влияние пищи

Пища не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность капматиниба.

Препарат Табректа можно применять вне зависимости от приема пищи (см. раздел 4.2).

У здоровых испытуемых, однократно принимавших капматиниб в дозе 600 мг одновременно с пищей с высоким содержанием жира, AUC_{inf} капматиниба увеличивалась на 46% по сравнению с приемом капматиниба натощак; при этом какого-либо изменения C_{max} выявлено не было. Пища с низким содержанием жира клинически значимого влияния на экспозицию капматиниба у здоровых испытуемых не оказывала.

У онкологических пациентов, принимавших капматиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, экспозиция (AUC_{0-12h}) в случае приема капматиниба вместе с пищей и натощак была примерно одинаковой.

Распределение

Степень связывания капматиниба с белками человеческой плазмы составляет 96% и не зависит от концентрации. Каждый средний объем распределения в стационарном состоянии (Vss/F) у онкологических пациентов составляет 164 литра.

Отношение «кровь/плазма» составляло 1,5 (в диапазоне концентраций 10-1000 нг/мл), однако при более высоких концентрациях оно снижалось до 0,9 (при концентрации 10000 нг/мл), что говорит о насыщении распределения препарата по эритроцитам.

У крыс капматиниб проникал через гематоэнцефалический барьер, причем отношение экспозиций (AUC_{inf}) в головном мозге и крови составляло около 9%.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что капматиниб выводится главным образом за счет метаболизма, опосредованного изоферментами 3A4 цитохрома P450 (CYP) и альдегидоксидазой. Биотрансформация капматиниба происходит главным образом за счет реакций метаболизма I фазы, включая С-гидроксилирование, образование лактама, N-окисление, N-деалкилирование, образование карбоновой кислоты и их комбинации. Реакции II фазы включают глюкуронирование окисленных метаболитов. Радиоактивным компонентом, присутствующим в плазме в наибольшей концентрации, является капматиниб в неизмененном виде (42,9% AUC_{0-12h} для радиоактивности). Главный циркулирующий метаболит, M16 (CMN288), фармакологически неактивен, а на его долю приходится 21,5% от AUC_{0-12h} для радиоактивности в плазме.

Элиминация

Эффективный период полувыведения капматиниба (рассчитанный на основе

среднегеометрического значения коэффициента кумуляции) составляет 6,54 ч.

Среднегеометрическое значение кажущегося клиренса после приема внутрь в стационарном состоянии (CLss/F) составило 19,8 л/ч.

Капматиниб выводится главным образом за счет метаболизма и последующей экскреции с калом. После однократного приема внутрь [¹⁴C]-капматиниба 78% от введенной радиоактивной метки обнаруживалось в кале, а 22% – в моче. Экскреция капматиниба в неизмененном виде с мочой пренебрежимо мала.

Оценка способности к лекарственным взаимодействиям *in vitro*

Взаимодействия между ферментами и препаратом Табректа

Исследования *in vitro* показали, что капматиниб является ингибитором изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. У капматиниба также была обнаружена слабая способность индуцировать изофермент CYP2B6 и CYP2C9 в культуре человеческих гепатоцитов. Имитационное моделирование с использованием физиологически-ориентированных моделей фармакокинетики (PBPK) позволило предсказать, что в случае приема капматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки клинически значимое взаимодействие с изоферментами CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19 маловероятно.

Взаимодействия между транспортными белками и препаратом Табректа

По данным исследований *in vitro*, капматиниб обратимо подавляет активность транспортных белков, опосредующих захват лекарственных препаратов клетками печени (OATP1B1, OATP1B3 и OCT1). Однако исходя из концентраций капматиниба, достигаемых в случае его применения в терапевтической дозе, клинически значимое подавление активности транспортных белков OATP1B1, OATP1B3 и OCT1 не ожидается. Капматиниб не является ингибитором белка полирезистентности (MRP2) *in vitro*.

По данным исследований *in vitro*, капматиниб не является ингибитором почечных транспортных белков OAT1 или OAT3; вместе с тем, и капматиниб, и его основной метаболит CMN288 являются обратимыми ингибиторами почечных транспортных белков MATE1 и MATE2K. Капматиниб может подавлять активность белков MATE1 и MATE2K при клинически значимых концентрациях.

По данным исследований *in vitro*, капматиниб является субстратом P-grp и не является субстратом BCRP или MRP2. Капматиниб также не является субстратом транспортных

белков, участвующих в активном захвате лекарственных препаратов печенью, который осуществляется гепатоцитами.

Пациенты особых категорий

Пациенты пожилого возраста

В исследовании GEOMETRY mono-1 61% из 373 пациентов были в возрасте 65 лет или старше, а 18% пациентов были в возрасте 75 лет или старше. В целом, различий, касающихся безопасности или эффективности препарата, между этими пациентами и пациентами более молодого возраста выявлено не было.

Влияние возраста, пола, расы и массы тела

Анализ популяционной фармакокинетики показал, что клинически значимого влияния на системную экспозицию капматиниба возраст, пол, раса или масса тела не оказывают.

Пациенты с нарушением функции почек

По данным анализа популяционной фармакокинетики, который включал 207 пациенток с нормальной функцией почек (клиренс креатинина $[CL_{Cr}] > 90$ мл/мин), 200 пациенток с легкими нарушениями функции почек (CL_{Cr} от 60 до 89 мл/мин) и 94 пациента с умеренными нарушениями функции почек (CL_{Cr} от 30 до 59 мл/мин), легкие или умеренные нарушения функции почек клинически значимого влияния на экспозицию капматиниба не оказывают. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (CL_{Cr} от 15 до 29 мл/мин) препарат Табректа не изучали (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Было проведено исследование у неонкологических пациентов с различной степенью нарушения функции печени (согласно классификации Чайлд-Пью), которые однократно принимали капматиниб в дозе 200 мг. Среднегеометрическое значение системной экспозиции (AUC_{inf}) капматиниба у испытуемых с легкими ($N=6$) и умеренными ($N=8$) нарушениями функции печени было примерно на 23% и 9% ниже, чем у испытуемых с нормальной функцией печени ($N=9$), в то время как у испытуемых с тяжелыми нарушениями функции печени ($N=6$) это значение было примерно на 24% выше. C_{max} у испытуемых с легкими и умеренными нарушениями функции печени была соответственно приблизительно на 28% и 17% ниже, чем у испытуемых с нормальной функцией печени; при этом у испытуемых с тяжелыми нарушениями функции печени C_{max} была примерно

такой же (на 2% выше), что и испытуемых с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

Легкие, умеренные и тяжелые нарушения функции печени не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию капматиниба.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном применении

Исследования токсичности при многократном применении, проведенные у крыс и яванских макак, выявили следующие органы или системы, являющиеся мишенью действия капматиниба: поджелудочная железа, головной мозг/центральная нервная система (ЦНС), печень и, возможно, почки.

В 28-дневном и 13-недельном исследованиях у крыс и обезьян наблюдались обратимые изменения в поджелудочной железе, в частности вакуолизация ацинарных клеток поджелудочной железы и (или) их апоптоз в отсутствие воспаления, что в ряде случаев сопровождалось повышением активности амилазы или липазы. У крыс, получавших препарат в дозе 60 мг/кг/сут или выше (самцы) и в дозе 30 мг/кг/сут или выше (самки), отмечались обратимые изменения в поджелудочной железе низкой степени выраженности в 28-дневном и (или) 13-недельном исследованиях. У обезьян изменения в поджелудочной железе включали обратимый апоптоз ацинарных клеток низкой степени выраженности во всех группах, причем в 28-дневном исследовании у животных, получавших препарат в высокой дозе (150 мг/кг/сут), эти изменения сопровождались повышенной активностью амилазы в сыворотке, а в 13-недельном исследовании у небольшого числа животных, получавших препарат в дозе 75 мг/кг/сут, наблюдалась повышенная активность амилазы и липазы.

У крыс, получавших препарат в дозе 60 мг/кг/сут (самки) и 120 мг/кг/сут (самцы) в 28-дневном исследовании токсичности, наблюдались признаки, указывающие на токсичность в отношении ЦНС (такие как трепор и/или конвульсии) и гистологические изменения в белом веществе таламуса (вакуолизация) (в дозах, которые в пересчете на экспозицию у человека, выраженную в AUC, в $\geq 2,2$ раза превышали клиническую дозу — 400 мг 2 раза в сутки). Эффекты в отношении ЦНС и гистологические изменения в головном мозге подтверждались данными 13-недельного исследования токсичности у крыс, в котором также была показана обратимость эффектов в отношении ЦНС и изменений в головном мозге. В исследованиях у яванских макак никаких признаков токсичности в

отношении ЦНС или изменений в головном мозге выявлено не было.

В нескольких исследованиях у крыс и обезьян были отмечены незначительные изменения в активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ или/или СДГ) в сыворотке. Эти изменения характеризовались высокой вариабельностью и минимальной или легкой степенью выраженности; явная зависимость этих изменений от дозы отсутствовала. Указанное повышение активности печеночных ферментов в большинстве случаев не сопровождалось никакими гистологическими изменениями в печени; исключение составляло 13-недельное исследование у обезьян, в котором у самцов, получавших препарат в дозе 75 мг/кг/сут, была выявлена обратимая субкапсулярная нейтрофильная инфильтрация минимальной или легкой степени, сопровождавшаяся некрозом отдельных клеток.

В 28-дневном исследовании у обезьян у самцов, получавших препарат в дозе 75 мг/кг/сут или выше, наблюдалась гистологические изменения в почках в виде слабо или умеренно выраженных отложений амфи菲尔ного, кристаллоподобного материала, окруженных многоядерными гигантскими клетками, внутри почечного интерстиция и (или) в просвете канальцев. Однако в 13-недельном исследовании у обезьян ни каких-либо отложений в почках, ни токсического действия на почки не наблюдалось ни для одной из изученных доз (до 75 мг/кг/сут). Дополнительные исследования кристаллоподобного материала показали, что он не содержит ни капматиниба, ни его метаболитов, а представляет собой отложения фосфата кальция.

В общих токсикологических исследованиях, в которых крысы и обезьяны получали препарат в дозах, превышавших клиническую дозу 400 мг 2 раза в сутки, до 3,6 раз (в пересчете на экспозицию у человека, выраженную в AUC), никаких эффектов на мужские или женские репродуктивные органы выявлено не было.

Фармакологическая безопасность

В исследованиях фармакологической безопасности капматиниба значимых эффектов препарата на ЦНС или показатели функции дыхания у крыс выявлено не было; у обезьян также не было выявлено никаких эффектов на сердечно-сосудистую функцию. Капматиниб подавлял калиевый ток, опосредованный hERG, на 50% в концентрации 18,7 микромоль/л.

Канцерогенное и мутагенное действие

Исследований канцерогенного действия для капматиниба не проводили.

В анализе *in vitro* на обратные мутации в бактериях (тест Эймса) мутагенного потенциала у капматиниба выявлено не было, а в анализе хромосомных aberrаций *in vitro* в культуре лимфоцитов из периферической крови человека не было обнаружено никаких хромосомных aberrаций, вызванных препаратом. В микроядерном тесте *in vivo* (в клетках костного мозга крысы) капматиниб не оказывал кластогенного действия.

Фотосенсибилизация

Результаты исследований фотосенсибилизации, проведенные *in vitro* и *in vivo*, указывали на то, что капматиниб может оказывать фотосенсибилизирующее действие. Доза, не вызывающая наблюдаемого нежелательного эффекта (NOAEL), в исследовании фотосенсибилизации *in vivo* составила 30 мг/кг/сут ($C_{max} = 14000$ нг/мл), что в расчете на C_{max} примерно в 2,9 раз превышает клиническую дозу 400 мг 2 раза в сутки.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях раннего и позднего эмбриогенеза у крыс и кроликов беременным животным перорально вводили капматиниб в период органогенеза в дозах до 30 мг/кг/сут и 60 мг/кг/сут соответственно.

Значения системной экспозиции (AUC) препарата у беременных крыс (для дозы 30 мг/кг/сут) и кроликов (60 мг/кг/сут) приблизительно в 1,4 и 1,5 раза соответственно превышали его экспозицию у людей, получавших препарат в максимальной рекомендованной дозе для человека (МРДЧ) 400 мг 2 раза в сутки.

У крыс токсичность для материнского организма (пониженный прирост веса и пониженное потребление пищи) наблюдалась для дозы 30 мг/кг/сут. Эффекты на плод включали пониженную массу плодов, нерегулярную/неполную оссификацию и повышенную частоту мальформаций плодов (например, атипичное сгибание/внутренняя мальротация задних/передних лап, тонкие кости передних конечностей, отсутствие сгибания/пониженное сгибание в суставах бедренных/локтевых костей, суженный или маленький язык) для доз >10 мг/кг/сут (системная экспозиция в организме матери при этой дозе составляла 0,56 от экспозиции у человека, получающего препарат в МРДЧ 400 мг 2 раза в сутки).

У кроликов никаких эффектов на материнский организм в дозах до 60 мг/кг/сут выявлено

не было. Эффекты на плод включали уменьшенный размер доли легкого при дозе >5 мг/кг/сут (системная экспозиция при этой дозе составляла 0,016 от экспозиции у человека, получающего препарат в МРДЧ 400 мг 2 раза в сутки), а также пониженную массу плодов, нерегулярную/неполную оссификацию и повышенную частоту мальформаций плодов (например, атипичное сгибание/мальротация задних/передних лап, тонкие кости передних/задних конечностей, отсутствие сгибания/пониженное сгибание в суставах бедренных/локтевых костей, уменьшенный размер долей легкого, суженный или маленький язык) для дозы 60 мг/кг/сут (системная экспозиция при этой дозе в 1,5 превышала экспозицию у человека, получающего препарат в МРДЧ 400 мг 2 раза в сутки).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол

Кросповидон (тип А)

Повидон К30

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

Табректа, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 4000

Тальк

Железа оксид желтый (Е172)

Железа оксид красный (Е172)

Железа оксид черный (Е172)

Табректа 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогоол 4000

Тальк

Железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 12 таблеток в блистер из ПХТФЭ/ПВХ/алюминиевой фольги.

По 5 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

Любое количество неиспользованного препарата или расходные материалы должны уничтожаться в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария/ Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21846
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001080)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02 августа 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Табректа доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>