

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tabrecta 150 mg filmovertrukne tabletter

Tabrecta 200 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Tabrecta 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder capmatinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 150 mg capmatinib.

### Tabrecta 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder capmatinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg capmatinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

### Tabrecta 150 mg filmovertrukne tabletter

Lys orangebrun, oval, buet, filmovertrukken tablet med skrå kanter, uden delekærv, præget med "DU" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 18,3 mm (længde) x 7,3 mm (bredde).

### Tabrecta 200 mg filmovertrukne tabletter

Gul, oval, buet, filmovertrukken tablet med skrå kanter, uden delekærv, præget med "LO" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 20,3 mm (længde) x 8,1 mm (bredde).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Tabrecta som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), der udviser ændringer, som fører til, mesenkymal-epitelial transitionsfaktorgen exon 14 (METex14) *skipping*, som kræver systemisk behandling efter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinbaseret kemoterapi.

## 4.2 Dosering og administration

Behandling med Tabrecta bør påbegyndes af en læge som har erfaring med brugen af anticancerbehandlinger.

Patienterne skal udvælges til behandling med Tabrecta baseret på tilstedeværelsen af genetiske ændringer, der fører til en METex14 *skipping* mutation i tumorvæv- eller plasmaprøver ved hjælp af en valideret test. Hvis der ikke bliver påvist en genetisk ændring i en plasmaprøve, bør der udføres en test på en tumorvævsprøve (se pkt. 4.4 og 5.1).

### Dosering

Den anbefalede dosis af Tabrecta er 400 mg oralt to gange dagligt med eller uden mad.

Behandlingen skal fortsættes baseret på sikkerhed og tolerabilitet for den enkelte patient og så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen.

Hvis en dosis Tabrecta er blevet glemt eller der kastes op, må patienten ikke tage en ny dosis som erstatning, men skal tage den næste dosis på det planlagte tidspunkt.

### Dosisændringer

Den anbefalede plan for dosisreduktion til håndtering af bivirkninger baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet er angivet i tabel 1.

**Tabel 1 Skema over dosisreduktion for Tabrecta**

| Dosisniveau           | Dosis og skema          | Antal tabletter og tabletstyrke        |
|-----------------------|-------------------------|----------------------------------------|
| Startdosis            | 400 mg to gange dagligt | To 200 mg-tabletter / to gange dagligt |
| Første dosisreduktion | 300 mg to gange dagligt | To 150 mg-tabletter / to gange dagligt |
| Anden dosisreduktion  | 200 mg to gange dagligt | En 200 mg-tablet / to gange dagligt    |

Tabrecta-doser under 200 mg dagligt er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Anbefalinger vedrørende dosisjusteringer af Tabrecta ved bivirkninger er angivet i tabel 2.

**Tabel 2 Dosisændring af Tabrecta til håndtering af bivirkninger**

| Bivirkning                                                                                            | Sværhedsgrad                           | Dosisændring                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis                                                            | Uanset grad, hvis behandlingsrelateret | Seponér Tabrecta permanent.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Isolerede stigninger i ALAT og/eller ASAT fra <i>baseline</i> uden samtidig stigning i totalbilirubin | Grad 3 (>5,0 til ≤20,0 x ULN)          | Afbryd behandling med Tabrecta midlertidigt indtil ALAT/ASAT falder til <i>baseline</i> -niveau.<br>Hvis værdierne falder til <i>baseline</i> inden for 7 dage, genoptages behandlingen med Tabrecta ved samme dosis, ellers genoptages behandlingen med Tabrecta ved en reduceret dosis i henhold til tabel 1. |
|                                                                                                       | Grad 4 (>20,0 x ULN)                   | Seponér Tabrecta permanent.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                   |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kombinerede stigninger i ALAT og/eller ASAT med samtidig stigning i totalbilirubin, uden kolestase eller hæmolyse | Hvis patienten udvikler ALAT og/eller ASAT >3 x ULN sammen med totalbilirubin >2 x ULN, uanset sværhedsgraden ved <i>baseline</i> | Seponér Tabrecta permanent.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Isoleret forhøjet niveau af totalbilirubin fra <i>baseline</i> uden samtidig stigning i ALAT og/eller ASAT        | Grad 2 (>1,5 til ≤3,0 x ULN)                                                                                                      | Afbryd behandling med Tabrecta midlertidigt indtil bilirubin falder til <i>baseline</i> -niveau.<br>Hvis værdierne falder til <i>baseline</i> inden for 7 dage, genoptages behandlingen med Tabrecta ved samme dosis, ellers genoptages behandlingen med Tabrecta ved en reduceret dosis i henhold til tabel 1. |
|                                                                                                                   | Grad 3 (>3,0 til ≤10,0 x ULN)                                                                                                     | Afbryd behandling med Tabrecta midlertidigt indtil bilirubin falder til <i>baseline</i> -niveau.<br>Hvis værdierne falder til <i>baseline</i> inden for 7 dage, genoptages behandlingen med Tabrecta ved en reduceret dosis i henhold til tabel 1, ellers seponeres Tabrecta permanent.                         |
|                                                                                                                   | Grad 4 (>10,0 x ULN)                                                                                                              | Seponér Tabrecta permanent.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Forhøjet serumkreatinin                                                                                           | Grad 2 (>1,5 til ≤3,0 x ULN)                                                                                                      | Afbryd behandling med Tabrecta midlertidigt indtil serumkreatinin falder til <i>baseline</i> -niveau.<br>Hvis værdierne falder til <i>baseline</i> , genoptages behandlingen med Tabrecta på samme dosisniveau.                                                                                                 |
|                                                                                                                   | Grad 3 (>3,0 til ≤6,0 x ULN)                                                                                                      | Afbryd behandling med Tabrecta midlertidigt indtil serumkreatinin falder til <i>baseline</i> -niveau.<br>Hvis værdierne falder til <i>baseline</i> , genoptages behandlingen med Tabrecta ved en reduceret dosis i henhold til tabel 1.                                                                         |
|                                                                                                                   | Grad 4 (>6,0 x ULN)                                                                                                               | Seponér Tabrecta permanent.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |        |                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opkastning                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Grad 2 | Afbryd Tabrecta midlertidigt, indtil der ses bedring til grad $\leq 1$ .<br>Hvis patienten opnår bedring til grad $\leq 1$ , genoptages behandlingen med Tabrecta på samme dosisniveau.                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Grad 3 | Afbryd Tabrecta midlertidigt, indtil der ses bedring til grad $\leq 2$ .<br>Hvis patienten opnår bedring til grad $\leq 2$ , genoptages behandlingen med Tabrecta ved en reduceret dosis i henhold til tabel 1.        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Grad 4 | Afbryd Tabrecta midlertidigt, indtil der ses bedring til grad $\leq 2$ .<br>Hvis patienten opnår bedring til grad $\leq 2$ , genoptages behandlingen med Tabrecta ved en reduceret dosis i henhold til tabel 1.        |
| Andre bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                                          | Grad 2 | Fasthold dosisniveau. Hvis patienten ikke tolererer Tabrecta, så overvej at afbryde behandlingen indtil der ses bedring og derefter genoptages behandlingen med Tabrecta ved en reduceret dosis i henhold til tabel 1. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Grad 3 | Afbryd behandlingen med Tabrecta midlertidigt indtil der ses bedring, og genoptag så behandlingen med Tabrecta ved en reduceret dosis i henhold til tabel 1.                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Grad 4 | Seponer Tabrecta permanent.                                                                                                                                                                                            |
| Forkortelser: ALAT, alaninaminotransferase; ASAT, aspartataminotransferase; ULN, øvre normalgrænse.<br>Gradsinddeling i henhold til CTCAE Version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ).<br><i>Baseline</i> = tidspunktet for påbegyndelse af behandlingen. |        |                                                                                                                                                                                                                        |

### Særlige populationer

#### Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

#### Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da Tabrecta ikke er blevet undersøgt hos disse patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatrisk population

Tabrectas sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Tabrecta bør tages oralt to gange dagligt med eller uden mad. Patienter med synkebesvær anbefales at tage Tabrecta sammen med mad. Tabletterne bør synkes hele for at sikre, at den fulde dosis administreres.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Vurdering af forekomst af METex14 skipping

Når der anvendes vævs- eller plasmabaserede prøver til at påvise tilstedeværelsen af de ændringer, der fører til METex14 *skipping*, er det vigtigt, at en pålidelig og robust test anvendes for at undgå falsk-negative eller falsk-positive resultater. Se pkt. 5.1 for de testkarakteristika, der er anvendt i de kliniske forsøg.

### Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

ILD/pneumonitis, som kan være letal, er forekommet hos patienter i behandling med Tabrecta (se pkt. 4.8). Alle patient med nye eller forværrede lungesymptomer, der kan være tegn på ILD/pneumonitis (fx dyspnø, hoste, feber), skal straks udredes. Tabrecta bør afbrydes omgående hos patienter med formodet ILD/pneumonitis og seponeres permanent, hvis der ikke identificeres andre potentielle årsager til ILD/pneumonitis (se pkt. 4.2).

### Leverpåvirkning

Forhøjet transaminase er forekommet hos patienter, der blev behandlet med Tabrecta (se pkt. 4.8). Der bør udføres leverfunktionstest (inklusive ALAT, ASAT og totalbilirubin) før behandlingsstart, hver 2. uge i de første 3 måneder af behandlingen og derefter én gang om måneden eller som klinisk indiceret, med hyppigere test hos patienter, som udvikler forhøjet transaminase eller bilirubin. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad skal Tabrecta afbrydes midlertidigt, dosisreduceres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

### Forhøjede pankreasenzzymer

Forhøjede amylase- og lipaseniveauer er forekommet hos patienter, der blev behandlet med Tabrecta (se pkt. 4.8). Amylase og lipase skal monitoreres ved *baseline* og regelmæssigt under behandlingen med Tabrecta. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad skal Tabrecta afbrydes midlertidigt, dosisreduceres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

### Embryoføtal toksicitet

Baseret på fund fra dyreforsøg og lægemidlets virkningsmekanisme kan Tabrecta forårsage fosterskader, hvis det administreres til gravide kvinder, som følge af lægemidlets føtotoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 4.6). Gravide kvinder og kvinder i den fertile alder bør informeres om den potentielle risiko for fosteret, hvis Tabrecta anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager Tabrecta. Seksuelt aktive kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraktion under behandlingen med Tabrecta og i mindst 7 dage efter den sidste dosis. Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder bør verificeres, før behandling med Tabrecta påbegyndes.

Mandlige patienter med seksualpartnere, der er gravide, eller som kan være eller blive gravide, bør anvende kondom under behandlingen med Tabrecta og i mindst 7 dage efter den sidste dosis.

#### Risiko for fotosensitivitet

Baseret på fund fra dyreforsøg er der en potentiel risiko for fotosensitivitetsreaktioner med Tabrecta (se pkt. 5.3). I studiet GEOMETRY mono-1 blev det anbefalet, at patienterne begrænsede direkte eksponering for ultraviolet lys under behandling med Tabrecta, og at de tog følgende beskyttende forholdsregler: brugen af solcreme på blottagte dele af kroppen, brugen af beskyttende beklædning og solbriller. Disse foranstaltninger skal fortsættes i mindst 7 dage efter sidste dosis.

#### Interaktion med andre lægemidler

Der er risiko for lægemiddelinteraktioner med Tabrecta, hvor Tabrecta kan påvirke effekten af andre lægemidler eller effekten af Tabrecta kan blive påvirket af andre lægemidler (se pkt. 4.5).

#### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Capmatinib metaboliseres via CYP3A4-enzymet og aldehydoxidase. Risikoen for lægemiddelinteraktion via aldehydoxidase er ikke blevet vurderet, da der ikke er nogen bekræftede klinisk relevante hæmmere.

#### Andre lægemidlers virkning på Tabrecta

##### Potente CYP3A-hæmmere

Hos raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af én enkelt dosis på 200 mg capmatinib sammen med den stærke CYP3A-hæmmer itraconazol (200 mg én gang dagligt i 10 dage) capmatinibs  $AUC_{inf}$  med 42 % uden ændring i capmatinibs  $C_{max}$  sammenlignet med administration af capmatinib alene. Patienterne bør monitoreres nøje for bivirkninger ved samtidig administration af Tabrecta og stærke CYP3A-hæmmere, inklusive, men ikke begrænset til, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil og voriconazol.

##### Potente CYP3A-induktorer

Hos raske forsøgspersoner nedsatte samtidig administration af en enkelt dosis på 400 mg capmatinib sammen med den stærke CYP3A-induktor rifampicin (600 mg én gang dagligt i 9 dage) capmatinibs  $AUC_{inf}$  med 67 % og nedsatte  $C_{max}$  med 56 % sammenlignet med administration af capmatinib alene. Fald i eksponeringen for capmatinib kan reducere Tabrectas antitumoraktivitet. Samtidig administration af Tabrecta med stærke CYP3A-induktorer, inklusive, men ikke begrænset til, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin og prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), bør undgås. Et alternativt lægemiddel uden eller med minimalt potentiale til at inducere CYP3A bør overvejes.

##### Moderate CYP3A-induktorer

Simuleringer med fysiologisk baserede farmakokinetiske (PBPK) modeller forudsagde, at samtidig administration af en dosis på 400 mg capmatinib og den moderate CYP3A-induktor efavirenz (600 mg dagligt i 20 dage) ville resultere i en 44 % reduktion i capmatinibs  $AUC_{0-12h}$  og en 34 % reduktion i  $C_{max}$  ved steady-state sammenlignet med administration af capmatinib alene. Fald i eksponeringen for capmatinib kan reducere Tabrectas antitumoraktivitet. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af Tabrecta og moderate CYP3A-induktorer.

#### Stoffer, der øger ventriklens pH-værdi

Capmatinib udviser pH-afhængig opløselighed og bliver dårligt opløseligt, efterhånden som pH stiger *in vitro*. Hos raske forsøgspersoner nedsatte samtidig administration af en enkelt dosis på 600 mg capmatinib sammen med protonpumpehæmmeren rabeprazol (20 mg én gang dagligt i 4 dage) capmatinibs AUC<sub>inf</sub> med 25 % og nedsatte C<sub>max</sub> med 38 % sammenlignet med administration af capmatinib alene. Det er usandsynligt, at der vil opstå klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem capmatinib og mavesyrenedsættende midler, da samtidig administration af rabeprazol ikke havde nogen klinisk betydningsfuld virkning på eksponeringen for capmatinib.

#### Tabrectas virkning på andre lægemidler

##### Substrater af CYP-enzymet

Der blev observeret moderat hæmning af CYP1A2, når capmatinib blev administreret sammen med det følsomme CYP1A2-substrat koffein. Samtidig administration af capmatinib (400 mg to gange dagligt) med koffein øgede koffeins AUC<sub>inf</sub> med 134 %. Hvis capmatinib administreres sammen med CYP1A2-substrater med snævert terapeutisk indeks, fx theophyllin og tizanidin, kan det være nødvendigt at reducere dosis af det lægemiddel, der administreres samtidigt.

Det er usandsynligt, at der vil opstå klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem capmatinib og CYP3A-substrater, da samtidig administration af capmatinib ikke havde nogen klinisk betydningsfuld virkning på eksponeringen for midazolam (et CYP3A-substrat).

##### Substrater af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistens protein (BCRP)

Hos cancerpatienter øgede samtidig administration af digoxin (P-gp-substrat) med flere doser capmatinib (400 mg to gange dagligt) digoxins AUC<sub>inf</sub> med 47 % og øgede C<sub>max</sub> med 74 % sammenlignet med administration af digoxin alene. Hos cancerpatienter øgede samtidig administration af rosuvastatin (BCRP-substrat) og flere doser capmatinib (400 mg to gange dagligt) rosuvastatins AUC<sub>inf</sub> med 108 % og øgede C<sub>max</sub> med 204 % sammenlignet med administration af rosuvastatin alene. Samtidig administration af Tabrecta og et P-gp- eller BCRP-substrat kan øge incidensen og sværhedsgraden af disse substraters bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af Tabrecta og P-gp (digoxin, dabigatranetexilat, colchicin, sitagliptin, saxagliptin og posaconazol) eller BCRP-substrater (methotrexat, rosuvastatin, pravastatin, mitoxantron og sulfasalazin). Hvis capmatinib administreres sammen med P-gp- eller BCRP-substrater med snævert terapeutisk indeks, kan det være nødvendigt at reducere dosis af det påvirkede lægemiddel.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Seksuelt aktive kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception (metoder, som resulterer i mindre end 1 % graviditet) under behandlingen med Tabrecta og i mindst 7 dage efter den sidste dosis.

Mandlige patienter med seksualpartnere, der er gravide, eller som kan være eller blive gravide, bør anvende kondom i forbindelse med samleje under behandlingen med Tabrecta og i mindst 7 dage efter den sidste dosis.

#### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af capmatinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baseret på fund fra dyreforsøg og lægemidlets virkningsmekanisme er capmatinib under mistanke for at medføre medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditeten. Tabrecta bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med capmatinib.

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder bør verificeres før behandling med Tabrecta opstartes.

## Amning

Det er ukendt, om capmatinib eller dets metabolitter udskilles i human mælk efter administration af Tabrecta. Data for udskillelse af capmatinib eller dets metabolitter i mælk hos dyr er utilstrækkelige. En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn skal amningen ophøre under behandling med Tabrecta og i mindst 7 dage efter den sidste dosis.

## Fertilitet

Der foreligger ingen humane fertilitetsdata om capmatinib. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende fertilitet med capmatinib.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Tabrecta påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er perifert ødem (68,1 %), kvalme (45,0 %), træthed (35,6 %), forhøjet blodkreatinin (35,0 %), opkastning (25,6 %), dyspnø (23,8 %), nedsat appetit (21,9 %) og rygsmerter (21,3 %). De mest almindelige grad 3 eller 4 bivirkninger er perifert ødem (17,5 %), forhøjet lipase (9,4 %), træthed (8,8 %), forhøjet ALAT (8,1 %), dyspnø (6,9 %) og forhøjet amylase (5,6 %).

Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 38 ud af 160 patienter (23,8 %), som fik Tabrecta. Alvorlige bivirkninger hos >2 % af patienterne omfattede dyspnø (6,3 %), ILD/pneumonitis (5,0 %), cellulitis (3,1 %) og perifert ødem (3,1 %).

Dosisafbrydelser blev rapporteret hos 84 ud af 160 patienter (52,5 %). Bivirkninger, der krævede dosisafbrydelse, omfattede perifert ødem (16,9 %), forhøjet blodkreatinin (13,1 %), forhøjet lipase (8,1 %), kvalme (8,1 %), forhøjet ALAT (6,3 %), forhøjet amylase (5,6 %), træthed (5,6 %), opkastning (5,6 %), dyspnø (4,4 %), forhøjet blodbilirubin (3,1 %) og forhøjet ASAT (3,1 %).

Dosisreduktioner blev rapporteret hos 53 ud af 160 patienter (33,1 %). Bivirkninger, der krævede dosisreduktioner, omfattede perifert ødem (18,8 %), forhøjet ALAT (5,0 %), forhøjet blodkreatinin (3,8 %), træthed (3,1 %) og kvalme (2,5 %).

Permanent seponering blev rapporteret hos 22 ud af 160 patienter (13,8 %). De hyppigste bivirkninger, der førte til permanent seponering af Tabrecta, var ILD/pneumonitis (3,8 %), perifert ødem (2,5 %), forhøjet ASAT (1,9 %), træthed (1,9 %), forhøjet ALAT (1,3 %), forhøjet blodbilirubin (1,3 %), dyspnø (1,3 %), forhøjet lipase (1,3 %), forhøjet amylase (0,6 %), forhøjet blodkreatinin (0,6 %) og urticaria (0,6 %).

#### Bivirkningstabel

Tabrectas sikkerhedsprofil blev vurderet hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC i et pivotalt, globalt, prospektivt, ikke-randomiseret, åbent, fase II-multikohortestudie (GEOMETRY mono-1) på tværs af alle kohorter (N=373), uanset tidligere behandling eller MET-dysreguleringsstatus (mutation og/eller amplifikation). Hyppigheden af bivirkninger er baseret på hyppigheden af bivirkninger uanset årsag, identificeret hos 160 patienter med METex14 *skipping* mutationer, der fik capmatinib i den anbefalede dosis, hvorimod hyppigheden af ændringer af laboratorieparametre er baseret på forværring fra baseline med mindst 1 grad (gradering i henhold til CTCAE version 4.03). Sikkerhedsprofilen for hele gruppen af patienter i GEOMETRY mono-1 (N=373) og for patienter med METex14 *skipping* mutationer (N=160) er sammenlignelig. Den

mediane varighed af eksponering for capmatinib på tværs af MET-muterede kohorter var 34,9 uger (interval: 0,4 til 269,6 uger). Blandt de patienter, der fik capmatinib, blev 55,0 % eksponeret i mindst 6 måneder, og 36,3 % blev eksponeret i mindst ét år.

Bivirkningerne fra kliniske forsøg (tabel 3) er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først. Hyppighedskategorierne for de enkelte bivirkninger er desuden baseret på følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 3 Bivirkninger hos patienter (N=160), med METex14 *skipping* mutationer i studiet GEOMETRY mono-1**

| Bivirkning                                                     | Alle grader<br>Hyppighedskategori | Alle grader % | Grad 3/4<br>% |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>                      |                                   |               |               |
| Cellulitis                                                     | Almindelig                        | 5,6           | 2,5*          |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>                                 |                                   |               |               |
| Nedsat appetit                                                 | Meget almindelig                  | 21,9          | 1,3*          |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>                         |                                   |               |               |
| Dyspnø                                                         | Meget almindelig                  | 23,8          | 6,9*          |
| Hoste                                                          | Meget almindelig                  | 17,5          | 0,6*          |
| ILD/pneumonitis <sup>1</sup>                                   | Almindelig                        | 7,5           | 4,4*          |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                       |                                   |               |               |
| Opkastning                                                     | Meget almindelig                  | 25,6          | 0,6*          |
| Kvalme                                                         | Meget almindelig                  | 45,0          | 0,6*          |
| Diarré                                                         | Meget almindelig                  | 16,9          | -             |
| Forstoppelse                                                   | Meget almindelig                  | 13,1          | 1,3*          |
| <b>Immunsystemet</b>                                           |                                   |               |               |
| Overfølsomhed <sup>†</sup>                                     | Ikke almindelig                   | 0,3           | 0,3           |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                    |                                   |               |               |
| Pruritus                                                       | Meget almindelig                  | 10,6          | 0,6*          |
| Udslæt <sup>2</sup>                                            | Meget almindelig                  | 10,0          | -             |
| Urticaria                                                      | Almindelig                        | 2,5           | 0,6*          |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> |                                   |               |               |
| Perifert ødemer <sup>3</sup>                                   | Meget almindelig                  | 68,1          | 17,5*         |
| Pyreksi <sup>4</sup>                                           | Meget almindelig                  | 11,9          | 1,3*          |
| Træthed <sup>5</sup>                                           | Meget almindelig                  | 35,6          | 8,8*          |
| Rygsmærter                                                     | Meget almindelig                  | 21,3          | 1,3*          |
| Vægttab                                                        | Meget almindelig                  | 12,5          | -             |
| Ikke kardielle brystsmærter <sup>6</sup>                       | Almindelig                        | 9,4           | 1,3*          |

| Undersøgelser                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                              |      |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| Nedsat albumin                                                                                                                                                | Meget almindelig                                                                                                                                                                             | 78,3 | 1,9* |
| Forhøjet kreatinin                                                                                                                                            | Meget almindelig                                                                                                                                                                             | 74,5 | 0,6* |
| Øget alaninaminotransferase                                                                                                                                   | Meget almindelig                                                                                                                                                                             | 45,9 | 11,5 |
| Øget amylase                                                                                                                                                  | Meget almindelig                                                                                                                                                                             | 37,2 | 7,1  |
| Øget lipase                                                                                                                                                   | Meget almindelig                                                                                                                                                                             | 33,3 | 11,5 |
| Øget aspartataminotransferase                                                                                                                                 | Meget almindelig                                                                                                                                                                             | 33,8 | 5,7  |
| Nedsat fosfat                                                                                                                                                 | Meget almindelig                                                                                                                                                                             | 30,1 | 4,5  |
| Nedsat natrium                                                                                                                                                | Meget almindelig                                                                                                                                                                             | 22,9 | 4,5  |
| Forhøjet bilirubin                                                                                                                                            | Almindelig                                                                                                                                                                                   | 8,3  | 0,6* |
| 1                                                                                                                                                             | ILD/pneumonitis omfatter de foretrukne termer for ILD, pneumonitis og <i>organising pneumonia</i> .                                                                                          |      |      |
| 2                                                                                                                                                             | Udslæt inkluderer de foretrukne termer for udslæt, makulopapulært udslæt og vesikulært udslæt.                                                                                               |      |      |
| 3                                                                                                                                                             | Perifert ødem omfatter de foretrukne termer perifert ødem og perifer hævelse.                                                                                                                |      |      |
| 4                                                                                                                                                             | Pyreksi omfatter de foretrukne termer forhøjet kropstemperatur og pyreksi.                                                                                                                   |      |      |
| 5                                                                                                                                                             | Træthed omfatter de foretrukne termer træthed og asteni.                                                                                                                                     |      |      |
| 6                                                                                                                                                             | Ikke kardielle brystmerter omfatter de foretrukne termer for ubehag i brystet, muskuloskeletale brystmerter og ikke kardielle brystmerter.                                                   |      |      |
| *                                                                                                                                                             | Der blev ikke rapporteret nogen bivirkninger af grad 4 i GEOMETRY mono-1 hos patienter med METex14 <i>skipping</i> mutationer.                                                               |      |      |
| †                                                                                                                                                             | Overfølsomhed er set hos patienter med solide tumorer behandlet med Tabrecta monoterapi (N=580). Overfølsomhed er også set efter markedsføring og i udvidede adgangsprogrammer med Tabrecta. |      |      |
| Der blev rapporteret tilfælde af akut nyreskade (n=1), nyresvigt (n=4) og akut pankreatitis (n=1) i gruppen af MET-amplificerede patienter i GEOMETRY mono-1. |                                                                                                                                                                                              |      |      |

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### ILD/pneumonitis

ILD/pneumonitis uanset grad blev rapporteret hos 12 ud af 160 patienter (7,5 %). ILD/pneumonitis af grad 3 blev rapporteret hos 7 patienter (4,4 %), med et tilfælde af behandlingsrelateret pneumonitis med dødelig udgang (0,6 %) og et tilfælde af *organising pneumonia* (0,6 %). ILD/pneumonitis forekom hos 6 ud af 63 patienter (9,5 %) med tidligere strålebehandling i anamnesen og 6 ud af 97 patienter (6,2 %), som ikke tidligere havde fået strålebehandling. Hos 6 patienter (3,8 %) blev Tabrecta seponeret på grund af ILD/pneumonitis. ILD/pneumonitis forekom oftest inden for de første ca. 3 måneder af behandlingen. Mediantiden til indtræden af ILD/pneumonitis af grad 3 eller højere var 7,9 uger (interval: 0,7 til 88,4 uger).

#### Leverpåvirkning

Forhøjet ALAT/ASAT uanset grad blev rapporteret hos 24 ud af 160 patienter (15,0 %). Forhøjet ALAT/ASAT af grad 3 eller 4 blev observeret hos 13 ud af 160 patienter (8,1 %), som blev behandlet med Tabrecta. Hos 3 patienter (1,9 %) blev Tabrecta seponeret på grund af forhøjet ALAT/ASAT. Forhøjet ALAT/ASAT forekom oftest inden for de første ca. 3 måneder af behandlingen. Mediantiden til indtræden af forhøjet ALAT/ASAT af grad 3 eller højere var 6,4 uger (interval: 2,1 til 17,9 uger).

#### Forhøjede pankreasenzzymer

Forhøjet amylase/lipase uanset grad blev rapporteret hos 27 ud af 160 patienter (16,9 %). Forhøjet amylase/lipase af grad 3 eller 4 blev rapporteret hos 18 ud af 160 patienter (11,3 %), der blev behandlet med Tabrecta. Hos 3 patienter (1,9 %) blev Tabrecta seponeret på grund af forhøjet amylase/lipase. Mediantiden til indtræden af forhøjet amylase/lipase af grad 3 eller højere var 10,1 uger (interval: 2,3 til 68,0 uger).

### Perifert ødem

Perifert ødem blev rapporteret hos 109 ud af 160 patients (68,1 %). Denne bivirkning dækker over de foretrukne termer af perifert ødem, som var den hyppigste med 65,6 % og perifer hævelse som blev observeret hos 4,4 % af patienterne. Forhøjet perifert ødem af grad 3 eller 4 blev rapporteret hos 28 ud af 160 patienter (17,5 %), der blev behandlet med Tabrecta. Hos fire patienter (2,5 %) blev Tabrecta seponeret på grund af perifert ødem. Mediantiden til indtræden af forhøjet perifert ødem af grad 3 eller højere var 30,1 uger (interval: 1,4 til 219,1 uger).

### Særlige populationer

#### Eldre

Ud af de 160 patienter med METex14 *skipping* mutationer i GEOMETRY mono-1 studiet, der fik 400 mg capmatinib to gange dagligt, var 85 % i alderen 65 år eller derover, og 4,4 % var 85 år eller derover. Forekomsten af grad  $\geq 3$  bivirkninger steg med alderen. Behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger var hyppigere hos patienter i alderen  $\geq 65$  til  $< 75$  år (23,2 %) og patienter i alderen  $\geq 85$  år (28,6 %) sammenlignet med patienter i alderen  $\geq 75$  til  $< 85$  år (8,5 %) og patienter yngre end 65 år (8,3 %), selvom denne sammenligning er begrænset af få patienter i alderen  $\geq 85$  år.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med overdosering i kliniske forsøg med Tabrecta. Patienterne bør monitoreres nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og der skal iværksættes generelle understøttende tiltag og symptomatisk behandling i tilfælde af mistanke om overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX17.

#### Virkningsmekanisme

Capmatinib er en hæmmer af MET-receptor tyrosinkinase. Capmatinib hæmmer MET-fosforylering (både autofosforylering og fosforylering udløst af liganden hepatocyt-vækstfaktor [HGF]), MET-medieret fosforylering af *downstream*-signalproteiner samt proliferation og overlevelse af MET-afhængige cancerceller.

#### Farmakodynamisk virkning

#### Kardiel elektrofysiologi

Capmatinib forlængede ikke QT-intervallet i klinisk relevant omfang efter administration af Tabrecta ved den anbefalede dosis.

#### Detektion af forekomsten af METex14 skipping

I GEOMETRY mono-1 blev MET exon 14 *skipping* mutationer identificeret ved hjælp af en kvalitativ *real-time* PCR test (RT-PCR) designet til at detektere exon 14-slettet MET mRNA fra formalinfixeret paraffinindlejret humant væv. Testen er indiceret som en hjælp til at udvælge patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis tumorer har en MET-mutation, der forårsager *in-frame deletion* af hele exon 14 (141 baser) i mRNA, til behandling med capmatinib.

## Klinisk virkning og sikkerhed

Capmatinibs virkning til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med en MET exon 14 (METex14) *skipping* mutation blev undersøgt i det prospektive, ikke-randomiserede, åbne fase II-multikohortestudie GEOMETRY mono-1. Patienterne (N=373) blev inkluderet i studiekohorter på baggrund af tidligere behandling og MET-dysreguleringsstatus (mutation og/eller amplifikation). Patienter med en METex14 *skipping* mutation (N=160) blev inkluderet i de MET-muterede kohorter uanset MET-amplifikation. Den påviste effekt af capmatinib er baseret på kohorte 4 og 6, som inkluderede 100 tidligere behandlede patienter.

I de MET-muterede kohorter skulle egnede NSCLC-patienter have epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) af vildtypen (for exon 19-deletioner og exon 21 L858R-substitutionsmutationer) og negativ status for anaplastisk lymfomkinase (ALK) og en METex14 *skipping* mutation med mindst én målbar læsion som defineret ud fra *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1 sammen med *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status (PS) 0 til 1. Patienter med symptomatiske metastaser i centralnervesystemet (CNS), som var neurologisk ustabile eller havde behov for stigende doser af steroider inden for de foregående 2 uger for at behandle CNS-symptomer, patienter med klinisk signifikant ukontrolleret hjertesygdom eller patienter, som tidligere var blevet behandlet med en MET- eller HGF-hæmmer, kunne ikke deltage i studiet.

I de MET-muterede kohorter blev i alt 100 tidligere behandlede voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med en METex14 *skipping* mutation inkluderet og behandlet med Tabrecta. Patienterne var blevet behandlet med 1 eller 2 tidligere systemiske behandlingslinjer for fremskreden sygdom, bortset fra 3 patienter (3,0 %), som havde modtaget 3 tidligere linjer, før de fik capmatinib. Den mediane varighed af eksponering for capmatinib var 27,9 uger.

Patienterne fortsatte behandlingen indtil dokumenteret sygdomsprogression eller intolerans over for behandlingen, eller indtil investigator vurderede, at patienten ikke længere havde nogen klinisk gavn.

De demografiske karakteristika for tidligere behandlede patienter var 56 % kvinder, medianalderen var 70 år (interval: 49 til 90 år), 29 % var i alderen 75 år eller derover, 73 % var hvide, 24 % var asiater, 1,0 % var sorte, 59 % havde aldrig røget, 37 % var tidligere rygere. 78 % havde adenokarcinom, 26 % havde ECOG PS 0, 73 % havde ECOG PS 1, og 17 % havde CNS-metastaser. Størstedelen af patienterne (62 %) havde stadium IV sygdom. 91 % af patienterne havde tidligere fået kemoterapi, 86 % havde tidligere fået platinbaseret kemoterapi, 32 % havde tidligere fået immunterapi, og 16 % havde fået 2 tidligere systemiske behandlinger.

Studiets primære endepunkt var samlet responsrate (ORR) som blev vurderet af en blindet uafhængig komite (BIRC) i henhold til RECIST version 1.1. Det centrale sekundære endepunkt var varigheden af respons (DOR) ifølge BIRC.

Effektresultater fra studiet GEOMETRY mono-1 for tidligere behandlede NSCLC-patienter med en METex14 *skipping* mutation er opsummeret i tabel 4.

**Tabel 4** Effektræsultater vurderet af BIRC hos tidligere behandlede NSCLC-patienter med en METex14 *skipping* mutation, som fik Tabrecta i GEOMETRY mono-1 (sidste patient sidste besøg: 16. maj 2023)

| Effektparametre                                                                                                                                                                                               | Samlet tidligere behandlet population (N=100) | Kohorte 4* (2/3L) N=69 | Kohorte 6 (2L) N=31 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Samlet responsrate<sup>a</sup> (95 % CI)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                   | 44,0 % (34,1; 54,3)                           | 40,6 % (28,9; 53,1)    | 51,6 % (33,1; 69,8) |
| Komplet respons (CR), n (%)                                                                                                                                                                                   | 1 (1,0)                                       | 1 (1,4)                | 0 (0,0)             |
| Partielt respons (PR), n (%)                                                                                                                                                                                  | 43 (43,0)                                     | 27 (39,1)              | 16 (51,6)           |
| <b>Varighed af respons<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                        |                                               |                        |                     |
| Antal patienter med respons, n                                                                                                                                                                                | 44                                            | 28                     | 16                  |
| Median, måneder (95 % CI) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                        | 9,72 (5,62;12,98)                             | 9,72 (5,55, 12,98)     | 9,05 (4,17; 27,60)  |
| Forkortelser: CI: konfidensinterval;<br>ORR: CR+PR<br><sup>a</sup> Vurderet ud fra RECIST v1.1.<br><sup>b</sup> Clopper og Pearson eksakt binomialt 95 % CI.<br><sup>c</sup> Baseret på Kaplan-Meier-estimat. |                                               |                        |                     |

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tabrecta i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af malignt lungeneoplasme (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Capmatinib udviste dosisproportionale stigninger i systemisk eksponering ( $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$ ) på tværs af det testede dosisområde (200 til 400 mg to gange dagligt). *Steady state* forventes opnået ca. 3 dage efter oral dosering af 400 mg capmatinib to gange dagligt, med en geometrisk middelakkumuleringsratio på 1,39 (variationskoefficient (CV): 42,9 %). Inter-individuel variation i  $C_{max}$  og  $AUC_{tau}$  blev estimeret at være henholdsvis 38 % og 40 %.

#### Absorption

Hos mennesker er absorptionen hurtig efter oral administration af capmatinib. Under fastende forhold blev de maksimale plasmaniveauer af capmatinib ( $C_{max}$ ) nået ca. 1-2 timer ( $T_{max}$ ) efter en oral dosis på 400 mg capmatinib-tabletter hos kræftpætienter. Efter fødeindtagelse er  $T_{max}$  ca. 4 til 6 timer. Absorptionen af capmatinib-tabletter efter oral administration estimeres at være over 70 %.

#### Virkning af fødeindtagelse

Fødeindtagelse ændrer ikke capmatinibs biotilgængelighed i klinisk betydningsfuld grad. Tabrecta kan administreres sammen med eller uden mad (se pkt. 4.2).

Når capmatinib blev administreret sammen med mad til raske forsøgspersoner, øgede oral administration af en enkelt dosis på 600 mg sammen med et måltid med højt fedtindhold capmatinibs  $AUC_{inf}$  med 46 % og ændrede ikke  $C_{max}$  sammenlignet med administration under fastende forhold. Et fedtfattigt måltid hos raske forsøgspersoner havde ingen klinisk betydningsfuld virkning på eksponeringen for capmatinib.

Når capmatinib blev administreret som 400 mg to gange dagligt til kræftpatienter, var eksponeringen ( $AUC_{0-12h}$ ) sammenlignelig efter administration af capmatinib sammen med mad og under fastende forhold.

### Fordeling

Capmatinib bindes 96 % til humane plasmaproteiner, uafhængigt af koncentrationen. Det tilsyneladende gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}/F$ ) er 164 liter hos kræftpatienter.

Blod-til-plasma-forholdet var 1,5 (koncentrationsinterval på 10 til 1.000 ng/ml), men faldt ved højere koncentrationer til 0,9 (koncentration på 10.000 ng/ml), hvilket tyder på en mætning af distributionen til erythrocytter.

Capmatinib passerer blod/hjerne-barrieren (se pkt. 5.3).

### Biotransformation

*In vitro*- og *in vivo*-forsøg tydede på, at capmatinib hovedsageligt udskilles via metabolisme drevet af cytokrom P450 (CYP) 3A4 (40 til 50 %) og aldehydoxidase (40 %). Capmatinibs biotransformation sker hovedsageligt ved metaboliske fase I-reaktioner, inklusive C-hydroxylering, laktamdannelse, N-oxidering, N-dealkylering, carboxylsyredannelse og kombinationer heraf. Fase II-reaktioner omfatter glukuronidering af oxygenerede metabolitter. Den mest hyppigste radioaktive komponent i plasma er uomdannet capmatinib (42,9 % af radioaktivitet  $AUC_{0-12h}$ ). Den væsentligste cirkulerende metabolit, M16 (CMN288), er farmakologisk inaktiv og udgør 21,5 % af radioaktiviteten i plasma  $AUC_{0-12h}$ .

### Elimination

Den effektive eliminationshalveringstid (beregnet ud fra den geometriske middelakkumuleringsratio) for capmatinib er 6,54 timer. Den geometriske middelværdi af den tilsyneladende orale *clearance* ( $CL_{ss}/F$ ) ved steady state for capmatinib var 19,8 liter/time.

Capmatinib elimineres hovedsageligt via metabolisme og efterfølgende fækal udskillelse. Efter en enkelt oral administration af [ $^{14}C$ ]-capmatinib-kapsel til raske forsøgspersoner blev 78 % af den totale radioaktivitet genfundet i fæces og 22 % i urinen. Udskillelse af uomdannet capmatinib i urinen er ubetydelig.

### Særlige populationer

#### Ældre

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt mellem patienter i alderen 65 og 75 år eller derover og yngre patienter.

#### Virkning på alder, køn, race og legemsvægt

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at der ikke er nogen klinisk relevant virkning af alder, køn, race eller legemsvægt på den systemiske eksponering for capmatinib.

#### Nedsat nyrefunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse, som omfattede 207 patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance [ $CL_{Cr}$ ]  $\geq 90$  ml/min), 200 patienter med let nedsat nyrefunktion ( $CL_{Cr}$  60 til 89 ml/min) og 94 patienter med moderat nedsat nyrefunktion ( $CL_{Cr}$  30 til 59 ml/min), havde let eller moderat nedsat nyrefunktion ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen for capmatinib. Tabrecta er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{Cr}$  15 til 29 ml/min) (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

Der blev udført et forsøg med forsøgspersoner uden kræft med forskellige grader af nedsat leverfunktion baseret på Child-Pugh-klassifikation ved brug af en enkeltdosis capmatinib på 200 mg. Den geometriske gennemsnitlige systemiske eksponering ( $AUC_{inf}$ ) for capmatinib blev reduceret med ca. 23 % og 9 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let (N=6) og moderat (N=8) nedsat leverfunktion og øget med ca. 24 % hos forsøgspersoner med svært (N=6) nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion (N=9). Let, moderat eller svært nedsat leverfunktion havde ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen for capmatinib.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Eksponerings/responsforholdet for capmatinib og tidsforløbet for det farmakodynamiske respons kendes ikke.

### In vitro-vurdering af lægemiddelinteraktionspotentiale

#### Interaktioner mellem enzymer og Tabrecta

*In vitro*-forsøg har vist, at capmatinib hæmmer CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Capmatinib viste også svag induktion af CYP2B6 og CYP2C9 i dyrkede humane hepatocytter. Simuleringer ved hjælp af PBPK-modeller forudsagde, at capmatinib administreret i en dosis på 400 mg to gange dagligt sandsynligvis ikke vil forårsage klinisk relevant interaktion via CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19.

#### Interaktioner mellem transportører og Tabrecta

Baseret på *in vitro*-data er capmatinib et substrat af P-gp, men ikke et BCRP- eller multifarmakoresistens-associeret substrat (MRP2). Capmatinib er ikke et substrat for transportører, der er involveret i aktiv hepatisk optagelse i primære humane hepatocytter.

Baseret på *in vitro*-data viste capmatinib og dets hovedmetabolit CMN288 reversibel hæmning af de renale transportører MATE1 og MATE2K. Capmatinib kan hæmme MATE1 og MATE2K i klinisk relevante koncentrationer.

Baseret på *in vitro*-data viste capmatinib reversibel hæmning af de hepatiske optagelsestransportører OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. Capmatinib forventes dog ikke at forårsage klinisk relevant hæmning af OATP1B1-, OATP1B3- og OCT1-optagstransportører baseret på den koncentration, der opnås ved den terapeutiske dosis. Capmatinib hæmmer ikke de renale transportører OAT1 eller OAT3. Capmatinib hæmmer ikke MRP2-hæmmer *in vitro*.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Toksicitet efter gentagne doser

Tegn, der tydede på CNS-toksicitet (såsom tremor og/eller kramper), og histopatologiske fund af vakuolering af hvid substans i thalamus/caudat/putamen-regionerne i midthjernen, blev observeret hos rotter ved doser  $\geq 2,9$  gange eksponeringen af den humane kliniske eksponering baseret på AUC ved en dosis på 400 mg to gange dagligt. Der blev ikke observeret tegn på CNS-toksicitet eller hjerneabnormiteter i forsøg med cynomolgusaber. Relevansen for mennesker af CNS-fund hos rotter kendes ikke.

Capmatinib krydsede blod/hjerne-barrieren hos rotter med et hjerne/blod-eksponeringsforhold ( $AUC_{inf}$ ) på ca. 9 %.

Der blev set en reversibel, minimal til let subkapsulær neutrofil infiltration i forbindelse med enkeltcellenekrose i leveren hos hanaber, som blev behandlet i 13 uger med dosisniveauer på  $\geq 4,7$  gange eksponeringen af den humane kliniske eksponering baseret på AUC ved en dosis på 400 mg to gange dagligt.

## Genotoksicitet

Capmatinib er ikke genotoksisk baseret på standardiserede *in vitro* og *in vivo* tests.

## Reproduktionstoksicitet

I forsøg vedrørende embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner var capmatinib teratogent og føtotoxisk ved dosisniveauer, der ikke fremkaldte maternel toksicitet. Hos rotter blev der observeret nedsat fostervægt og øget incidens af kuld og fostre med misdannelser i lemmerne ved maternel eksponering på  $\geq 0,89$  gange eksponeringen af den forventede kliniske eksponering (baseret på AUC). Hos kaniner sås misdannelser i lemmer, lunger og tunge ved maternel eksponering på  $\geq 0,025$  gange eksponeringen af den forventede kliniske eksponering.

## Fotosensitivitet

*In vitro*- og *in vivo*-fotosensibiliseringsanalyser med capmatinib tydede på, at capmatinib har potentiale for fotosensibilisering.

# **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

## **6.1 Hjælpemidler**

### Tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Mannitol  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Silica, kolloid vandfri  
Natriumlaurylsulfat

### Filmovertrek

#### *Tabrecta 150 mg filmovertrukne tabletter*

Hydroxypropylcellulose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Talcum  
Gul jernoxid (E172)  
Rød jernoxid (E172)  
Sort jernoxid (E172)

#### *Tabrecta 200 mg filmovertrukne tabletter*

Hydroxypropylcellulose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Talcum  
Gul jernoxid (E172)

## **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVDC-blisterkort (polyvinylchlorid/polyethylen/polyvinylidenchlorid) med aluminiumsfolielåg.

Pakningerne indeholder 60 eller 120 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1650/001-004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

20. juni 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Tyskland

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A  
540472 Targu Mures  
Rumænien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

#### **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tabrecta 150 mg filmovertrukne tabletter  
capmatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder capmatinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 150 mg capmatinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1650/001

60 tabletter

EU/1/22/1650/002

120 tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tabrecta 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTERE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tabrecta 150 mg tabletter  
capmatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tabrecta 200 mg filmovertrukne tabletter  
capmatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder capmatinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg capmatinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1650/003

60 tabletter

EU/1/22/1650/004

120 tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tabrecta 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTERE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tabrecta 200 mg tabletter  
capmatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

**Tabrecta 150 mg filmoovertrukne tabletter**

**Tabrecta 200 mg filmoovertrukne tabletter**  
capmatinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tabrecta
3. Sådan skal du tage Tabrecta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

### **Hvad Tabrecta er**

Tabrecta indeholder det aktive stof capmatinib, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes proteinkinasehæmmere.

### **Anvendelse**

Tabrecta er et lægemiddel, der anvendes til behandling af voksne med en type lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Det anvendes, hvis lungekræften er fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk) og skyldes en ændring (mutation) i et gen, der danner et enzym kaldet MET.

Din tumor eller dit blod vil blive testet for visse mutationer i dette gen. Hvis testresultatet er positivt, vil behandlingen med Tabrecta sandsynligvis virke på din kræftsygdom.

### **Sådan virker Tabrecta**

Tabrecta hjælper med at bremse eller stoppe væksten og spredningen af din lungekræft, hvis den skyldes en mutation i et gen, der danner MET.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Tabrecta virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig, så tal med lægen eller apotekspersonalet.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tabrecta**

### **Tag ikke Tabrecta**

- hvis du er allergisk over for capmatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tabrecta (angivet i punkt 6).

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Tabrecta:

- hvis du har eller har haft lunge- eller vejtrækningsproblemer, bortset fra din lungekræft.
- hvis du har eller har haft problemer med leveren.
- hvis du har eller har haft problemer med bugspytkirtlen.

Begræns ophold i direkte sollys eller kunstigt ultraviolet lys (UV), mens du tager Tabrecta. Brug solcreme og solbriller, gå med tøj der dækker huden, og undgå solbadning, mens du tager Tabrecta og i mindst 7 dage efter, at du er holdt op med at tage det.

Fortæl det med det samme til din læge, apotekspersonalet eller en sygeplejerske, hvis du har en overfølsomhedsreaktion under behandling med Tabrecta:

- Symptomer på en overfølsomhedsreaktion kan være udslæt, nældefeber, feber, åndedrætsbesvær eller lavt blodtryk.

## Overvågning under din behandling med Tabrecta

Lægen vil tage blodprøver, før du starter behandlingen med Tabrecta for at kontrollere din levers og bugspytkirtels funktion. Lægen vil fortsætte med at kontrollere din levers og bugspytkirtels funktion under behandlingen med Tabrecta.

## Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år, da det endnu ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

## Brug af andre lægemidler sammen med Tabrecta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det er især vigtigt, at du fortæller, hvis du tager følgende lægemidler:

- lægemidler til behandling af krampeanfald, såsom carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- prikbladet perikon (også kaldet *Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel til behandling af depression og andre tilstande
- lægemidler til behandling af tuberkulose, såsom rifampicin
- antibiotika til behandling af bakterieinfektioner, såsom telithromycin, clarithromycin
- lægemidler til behandling af svampeinfektioner, såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- lægemidler til behandling af hiv/aids, såsom ritonavir (enten alene eller i kombination med lopinavir), saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- lægemidler til behandling af leverbetændelse (hepatitis), såsom telaprevir
- lægemidler til behandling af depression, såsom nefazodon
- lægemidler til behandling af for højt blodtryk eller hjerteproblemer, såsom verapamil
- lægemidler til behandling af vejtrækningsproblemer, såsom theophyllin
- lægemidler til behandling af muskelspasmer, såsom tizanidin
- lægemidler til behandling af hjerteproblemer, såsom digoxin
- lægemidler til behandling af blodpropper, såsom dabigatranetexilat
- lægemidler til behandling af urinsyreigt, såsom colchicin
- lægemidler til behandling af diabetes, såsom sitagliptin, saxagliptin
- lægemidler til behandling af for højt kolesteroltal, såsom rosuvastatin, pravastatin
- lægemidler til behandling af visse former for kræft eller autoimmune sygdomme, såsom methotrexat, mitoxantron
- sulfasalazin, et lægemiddel der bruges til at behandle betændelsestilstande i tarmen og leddegigt

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om, hvorvidt et lægemiddel, du tager, er omfattet af ovenstående liste.

Hvis du får ordineret et nyt lægemiddel, mens du er i behandling med Tabrecta, skal du fortælle om det til lægen.

### **Graviditet og amning**

Tabrecta kan skade dit ufødte barn. Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, vil din læge lave en graviditetstest, før du starter behandlingen med Tabrecta for at sikre, at du ikke er gravid. Du skal bruge sikker prævention, mens du tager Tabrecta, og i mindst 7 dage efter, at du er holdt op med at tage det, for at undgå at blive gravid. Spørg din læge om sikre præventionsmetoder.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid eller tror, at du er gravid, mens du tager Tabrecta. Lægen vil drøfte de mulige risici, der er ved at tage Tabrecta under graviditeten, med dig.

Hvis du er mand, og din partner er gravid eller kan blive gravid, skal du bruge kondom, mens du tager Tabrecta, og i mindst 7 dage efter, at du er holdt op med at tage det.

Det vides ikke, om Tabrecta går over i modermælken. Du må ikke amme, mens du tager Tabrecta og i mindst 7 dage efter, at du er holdt op med at tage det.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Tabrecta forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Tabrecta indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Tabrecta**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du må ikke overskride den anbefalede dosis, som lægen har ordineret.

### **Så meget Tabrecta skal du tage**

Den anbefalede dosis er 400 mg (to tabletter med 200 mg) indtaget gennem munden to gange dagligt med eller uden mad. Tag Tabrecta to gange dagligt på omkring samme tidspunkter hver dag, det vil hjælpe dig med at huske, hvornår du skal tage din medicin. Hvis du har svært ved at sluge tabletter, kan du tage Tabrecta sammen med mad.

Din læge vil fortælle dig, præcis hvor mange tabletter Tabrecta du skal tage. Lægen kan ændre din dosis under behandlingen med Tabrecta, hvis du får visse bivirkninger. Du må ikke selv ændre dosis uden at tale med lægen først.

Tabrecta-tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke deles, tygges eller knuses.

Hvis du kaster op, efter at du har taget Tabrecta, må du ikke tage flere Tabrecta-tabletter, før det er tid til den næste dosis.

### **Så længe skal du tage Tabrecta**

Fortsæt med at tage Tabrecta, så længe lægen siger, at du skal gøre det.

Dette er en længerevarende behandling, der muligvis kan vare i måneder eller år. Lægen vil overvåge din tilstand for at sikre sig, at behandlingen har den ønskede virkning.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage Tabrecta.

**Hvis du har taget for meget Tabrecta**

Kontakt omgående lægen eller hospitalet for at få rådgivning, hvis du har taget for mange tabletter, eller hvis en anden person ved et uheld er kommet til at tage din medicin. Vis pakken med Tabrecta. Lægebehandling kan være nødvendig.

**Hvis du har glemt at tage Tabrecta**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Vent i stedet, indtil det er tid til din næste dosis.

**Hvis du holder op med at tage Tabrecta**

Din læge kan midlertidigt eller permanent stoppe behandlingen med Tabrecta, hvis du får visse bivirkninger. Du må ikke selv stoppe med at tage lægemidlet, medmindre din læge siger, at du skal.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

**4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

Hvis du får nogle af de alvorlige bivirkninger, der er nævnt nedenfor, **skal du fortælle det til din læge med det samme**. De kan råde dig til at stoppe med at tage lægemidlet eller ændre din dosis.

**Meget almindelige:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Unormale blodprøveresultater, såsom et højt niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT), som kan være tegn på problemer med leveren
- Unormale blodprøveresultater, såsom et højt niveau af amylase og/eller lipase, som kan være tegn på problemer med bugspytkirtlen

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Unormale blodprøveresultater, såsom et højt niveau af bilirubin, som kan være tegn på problemer med leveren
- Hoste, feber, vejrtrækningsbesvær, åndenød eller hvæsende vejrtrækning, som kan være tegn på inflammation i lungerne (pneumonitis/lungebetændelse, interstitiel lungesygdom)
- Mindre hyppig vandladning eller mindre urinmængde end normalt, som kan være tegn på problemer med nyrerne (nyresvigt, akut nyreskade)

**Ikke almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- Kraftige smerter i den øvre del af maven, som kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis)
- Allergiske reaktioner (overfølsomhed), som kan være udslæt, nældefeber, åndedrætsbesvær eller lavt blodtryk

**Øvrige bivirkninger**

Øvrige bivirkninger er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, så fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

**Meget almindelige:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Hævede hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)
- Kvalme og/eller opkastning
- Træthed og/eller svækkelse (fatigue, asteni)
- Åndenød (dyspnø)
- Manglende appetit
- Rygsmerter
- Hoste
- Ændringer i afføringsmønsteret (diarré eller forstoppelse)

- Vægttab
- Feber (pyreksi)
- Kløe uden udslæt (pruritus)
- Hududslæt

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Smerter i brystkassen
- Smerter, ømhed, rødme, varme eller hævelse af huden, som kan være tegn på bakteriel hudinfektion (cellulitis)
- Kløe med udslæt (nældefeber/urticaria)

### **Unormale blodprøveresultater**

Under behandlingen med Tabrecta kan resultaterne af blodprøver være unormale, hvilket kan være tegn på problemer med nyrerne, leveren eller elektrolytterne. Disse omfatter følgende:

**Meget almindelige:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Lavt niveau af albumin i blodet
- Højt niveau af kreatinin i blodet (et stof, der udskilles i nyrerne)
- Lavt niveau af fosfat i blodet
- Lavt niveau af natrium i blodet

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) angivet i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Tabrecta indeholder

- Aktivt stof: capmatinib.
- Hver 150 mg filmovertrukket tablet indeholder capmatinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 150 mg capmatinib.
- Hver 200 mg filmovertrukket tablet indeholder capmatinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg capmatinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, natriumlaurylsulfat. (se "Tabrecta indeholder natrium" angivet i punkt 2).
  - Filmovertræk (150 mg): Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol; talcum, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172).
  - Filmovertræk (200 mg): Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol, talcum, gul jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Tabrecta 150 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er svagt orangebrune ovale tabletter. De har "DU" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 18,3 mm (længde) x 7,3 mm (bredde).

Tabrecta 200 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er gule ovale tabletter. De har "LO" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 20,3 mm (længde) x 8,1 mm (bredde).

Tabrecta filmovertrukne tabletter fås i blistere og i pakninger med 60 eller 120 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Tyskland

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A  
540472 Targu Mures  
Rumænien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>