

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tabrecta 150 mg Filmtabletten
Tabrecta 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tabrecta 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Capmatinibdihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 150 mg Capmatinib.

Tabrecta 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Capmatinibdihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 200 mg Capmatinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Tabrecta 150 mg Filmtabletten

Hellorange-braune, ovale, gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „DU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Ungefähre Größe: 18,3 mm (Länge) x 7,3 mm (Breite).

Tabrecta 200 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale, gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „LO“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Ungefähre Größe: 20,3 mm (Länge) x 8,1 mm (Breite).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tabrecta als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tabrecta sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Tabrecta muss auf Grundlage des Nachweises von genetischen Veränderungen, die zu *MET*ex14-Skipping führen, in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit Hilfe eines validierten Tests erfolgen. Wird in einer Plasmaprobe keine genetische Veränderung nachgewiesen, sollte Tumorgewebe untersucht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tabrecta beträgt 400 mg oral zweimal täglich, mit oder ohne Nahrung.

Die Behandlung sollte auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen aus der Therapie zieht.

Wenn die Einnahme von Tabrecta versäumt wurde oder Erbrechen auftritt, sollte der Patient die Einnahme der Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen.

Dosisanpassungen

Tabelle 1 zeigt das empfohlene Schema für die Dosisreduktion zum Management von Nebenwirkungen auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit.

Tabelle 1 Dosisreduktionsschema für Tabrecta

Dosisstufe	Dosierung und Einnahmeschema	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	400 mg zweimal täglich	Zwei 200 mg Tabletten / zweimal täglich
Erste Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich	Zwei 150 mg Tabletten / zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg zweimal täglich	Eine 200 mg Tablette / zweimal täglich

Geringere Tabrecta-Dosierungen als 200 mg zweimal täglich wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Empfehlungen für die Dosisanpassung von Tabrecta bei Nebenwirkungen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2 Dosisanpassung von Tabrecta zum Management von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Jeglicher Schweregrad, behandlungsassoziiert	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Isolierte Erhöhung von ALT und/oder AST gegenüber dem Ausgangsgrad ohne gleichzeitige Erhöhung des Gesamtbilirubins	Grad 3 (> 5,0 bis ≤ 20,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang der ALT/AST auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta in derselben Dosis wieder aufnehmen, andernfalls mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1.
	Grad 4 (> 20,0 x ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Gleichzeitige Erhöhung von ALT und/oder AST sowie des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse	Bei Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 x ONG mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 2 x ONG, unabhängig vom Ausgangsgrad	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Isolierter Anstieg des Gesamtbilirubins gegenüber dem Ausgangsgrad ohne gleichzeitige Erhöhung von ALT und/oder AST	Grad 2 (> 1,5 bis ≤ 3,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Bilirubins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta in derselben Dosis wieder aufnehmen, andernfalls mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1.
	Grad 3 (> 3,0 bis ≤ 10,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Bilirubins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 wieder aufnehmen, andernfalls Tabrecta dauerhaft absetzen.
	Grad 4 (> 10,0 x ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.

Anstieg des Serumkreatinins	Grad 2 (> 1,5 bis ≤ 3,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Serumkreatinins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad die Behandlung mit Tabrecta mit derselben Dosis wieder aufnehmen.
	Grad 3 (> 3,0 bis ≤ 6,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Serumkreatinins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 wieder aufnehmen.
	Grad 4 (> 6,0 x ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Erbrechen	Grad 2	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Tabrecta mit derselben Dosis wieder aufnehmen.
	Grad 3	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 2 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 2 die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 wieder aufnehmen.
	Grad 4	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 2 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 2 die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 wieder aufnehmen.

Andere Nebenwirkungen	Grad 2	Dosisstufe beibehalten. Falls nicht verträglich, ein vorübergehendes Aussetzen von Tabrecta bis zum Abklingen erwägen, dann die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 wieder aufnehmen.
	Grad 3	Tabrecta bis zum Abklingen vorübergehend aussetzen, dann die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 wieder aufnehmen.
	Grad 4	Tabrecta dauerhaft absetzen.
<p>Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ONG, obere Normgrenze. Einstufung der Schweregrade gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Ausgangsgrad = Grad bei Behandlungsbeginn.</p>		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da Tabrecta bei diesen Patienten nicht untersucht wurde. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tabrecta bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tabrecta wird oral zweimal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen. Patienten mit Schluckschwierigkeiten wird empfohlen, Tabrecta zusammen mit Nahrung einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Untersuchung des Status von METex14-Skipping-Veränderungen

Wenn das Vorliegen von Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mittels gewebebasierter oder Blutplasma-basierter Proben festgestellt werden soll, ist es wichtig, einen gut validierten und robusten Test zu verwenden, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Zu den in klinischen Studien verwendeten Testkriterien siehe Abschnitt 5.1.

Interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD)/Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu ILD/Pneumonitis gekommen, die tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.8). Bei jedem Patienten mit neuen oder sich verschlimmernden pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), sollte eine sofortige Untersuchung durchgeführt werden. Tabrecta sollte bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis sofort ausgesetzt und, wenn keine andere mögliche Ursache für ILD/Pneumonitis ermittelt wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkungen auf die Leber

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu Transaminase-Erhöhungen gekommen (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktionswerte (einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin) sollten vor Beginn der Behandlung, während der ersten 3 Behandlungsmonate alle 2 Wochen und danach einmal im Monat bzw. wie klinisch angezeigt erhoben werden. Bei Patienten, bei denen eine Erhöhung der Transaminasen- oder Bilirubinwerte festgestellt wird, sollten häufigere Tests erfolgen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss Tabrecta vorübergehend ausgesetzt, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhungen der Pankreasenzyme

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu Erhöhungen der Amylase- und Lipasewerte gekommen (siehe Abschnitt 4.8). Die Amylase- und Lipasewerte sollten bei Behandlungsbeginn gemessen und während der Behandlung mit Tabrecta regelmäßig überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss Tabrecta vorübergehend ausgesetzt, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Embryofetale Toxizität

Basierend auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass Tabrecta bei Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund seiner Fetotoxizität und Teratogenität den Feten schädigen kann (siehe Abschnitt 4.6). Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter sind über das mögliche Risiko für den Fetus aufzuklären, wenn Tabrecta während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von Tabrecta schwanger werden sollte. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Tabrecta ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein könnten oder die schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis Kondome verwenden.

Risiko einer Photosensibilität

Basierend auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien besteht unter Behandlung mit Tabrecta ein mögliches Risiko von Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 5.3). In der Studie GEOMETRY mono-1 wurde empfohlen, dass Patienten während der Behandlung mit Tabrecta die unmittelbare Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung begrenzen und folgende Schutzmaßnahmen ergreifen: Verwendung von Sonnenschutzmittel an exponierten Körperstellen, Tragen von schützender Kleidung und Sonnenbrille. Diese Maßnahmen sollten über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis fortgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Es besteht ein Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen, von denen Tabrecta betroffen ist oder die durch Tabrecta verursacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Capmatinib durchläuft einen Metabolismus über CYP3A4-Enzyme und Aldehydoxidase. Das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen über Aldehydoxidase wurde nicht untersucht, da es keine bestätigten klinisch relevanten Inhibitoren gibt.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Tabrecta

Starke CYP3A-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Capmatinib mit dem starken CYP3A-Inhibitor Itraconazol (200 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 42 %, ohne dass die C_{max} von Capmatinib im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib zunahm. Während einer gemeinsamen Anwendung von Tabrecta und starken CYP3A-Inhibitoren sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Dies gilt unter anderem für Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Verapamil und Voriconazol.

Starke CYP3A-Induktoren

Bei gesunden Probanden verringerte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Capmatinib mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin (600 mg einmal täglich über 9 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 67 % und die C_{max} um 56 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib. Eine Verringerung der Capmatinib-Exposition kann die antitumorale Aktivität von Tabrecta herabsetzen. Die gemeinsame Anwendung von Tabrecta mit starken CYP3A-Induktoren, unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) sollte vermieden werden. Es sollte ein alternatives Arzneimittel in Betracht gezogen werden, das kein oder nur ein minimales Potenzial einer CYP3A-Induktion aufweist.

Moderate CYP3A-Induktoren

Simulationen mit physiologie-basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modellen sagten voraus, dass die gemeinsame Anwendung einer Dosis von 400 mg Capmatinib mit dem moderaten CYP3A-Induktor Efavirenz (600 mg täglich über 20 Tage) im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib zu einer Abnahme der AUC_{0-12h} von Capmatinib um 44 % und der C_{max} im Steady-State um 34 % führt. Eine Verringerung der Capmatinib-Exposition kann die antitumorale Aktivität von Tabrecta herabsetzen. Bei gemeinsamer Anwendung von Tabrecta mit moderaten CYP3A-Induktoren ist Vorsicht geboten.

Mittel, die den pH-Wert des Magens erhöhen

Capmatinib zeigt eine pH-abhängige Löslichkeit und wird *in vitro* bei steigendem pH-Wert schwer löslich. Bei gesunden Probanden verringerte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Capmatinib zusammen mit dem Protonenpumpenhemmer Rabeprazol (20 mg einmal täglich über 4 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 25 % und die C_{max} um 38 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib. Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Capmatinib und Arzneimitteln, die die Magensäure reduzieren, sind unwahrscheinlich, da die gemeinsame Anwendung von Rabeprazol keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Capmatinib-Exposition zeigte.

Wirkung von Tabrecta auf andere Arzneimittel

Substrate von CYP-Enzymen

Bei gemeinsamer Anwendung von Capmatinib mit dem sensitiven CYP1A2-Substrat Koffein wurde eine mäßige CYP1A2-Hemmung beobachtet. Die gemeinsame Anwendung von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) und Koffein führte zu einer Erhöhung der AUC_{inf} von Koffein um 134 %. Sollte Capmatinib zusammen mit CYP1A2-Substraten verabreicht werden, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie Theophyllin und Tizanidin, kann eine Verminderung der Dosis des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels erforderlich sein.

Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Capmatinib und CYP3A-Substraten sind unwahrscheinlich, da die gemeinsame Anwendung von Capmatinib keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Midazolam-Exposition (CYP3A-Substrat) zeigte.

Substrate von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

Bei Krebspatienten führte die gemeinsame Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit mehreren Dosen von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) zu einem Anstieg der AUC_{inf} von Digoxin um 47 % und der C_{max} um 74 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Digoxin. Bei Krebspatienten führte die gemeinsame Anwendung von Rosuvastatin, einem BCRP-Substrat, mit mehreren Dosen von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) zu einem Anstieg der AUC_{inf} von Rosuvastatin um 108 % und der C_{max} um 204 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Rosuvastatin. Die gemeinsame Anwendung von Tabrecta mit einem P-gp- oder BCRP-Substrat kann zu einer Zunahme der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen dieser Substrate führen. Vorsicht ist geboten, wenn Tabrecta gemeinsam mit P-gp-Substraten (Digoxin, Dabigatranetexilat, Colchicin, Sitagliptin, Saxagliptin und Posaconazol) oder BCRP-Substraten (Methotrexat, Rosuvastatin, Pravastatin, Mitoxantron und Sulfasalazin) angewendet wird. Wenn Capmatinib gemeinsam mit P-gp- oder BCRP-Substraten angewendet wird, die eine geringe therapeutische Breite haben, kann eine Verminderung der Dosis des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methode, die zu einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 % führt).

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein könnten oder schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis Kondome verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Capmatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Capmatinib während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann. Tabrecta darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Capmatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Tabrecta ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Capmatinib oder seine Metaboliten nach Anwendung von Tabrecta in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Capmatinib oder seine Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern sollte das Stillen während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Capmatinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Mit Capmatinib wurden keine tierexperimentellen Fertilitätsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tabrecta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind peripheres Ödem (67,5 %), Übelkeit (44,4 %), Fatigue (34,4 %), erhöhter Kreatininspiegel im Blut (33,8 %), Erbrechen (25,0 %), Dyspnoe (22,5 %), verminderter Appetit (21,3 %) und Rückenschmerzen (20,6 %). Die häufigsten Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 sind peripheres Ödem (14,4 %), erhöhter Lipasespiegel (9,4 %), ALT erhöht (8,1 %), Fatigue (8,1 %), Dyspnoe (6,9 %) und erhöhter Amylasespiegel (5,6 %).

Bei 35 von 160 Patienten (21,9 %), die Tabrecta erhielten, wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei > 2 % der Patienten auftraten, gehörten Dyspnoe (5,6 %), ILD/Pneumonitis (5,0 %), Cellulitis (3,1 %) und peripheres Ödem (2,5 %).

Über eine Unterbrechung der Behandlung wurde bei 81 von 160 Patienten (50,6 %) berichtet. Eine Unterbrechung der Behandlung wurde wegen folgender Nebenwirkungen erforderlich: peripheres Ödem (15,0 %), erhöhter Kreatininspiegel im Blut (11,3 %), erhöhter Lipasespiegel (8,1 %), Übelkeit (8,1 %), ALT erhöht (6,3 %), Fatigue (5,6 %), erhöhter Amylasespiegel (5,0 %), Erbrechen (5,0 %), Dyspnoe (3,8 %), erhöhter Bilirubinspiegel im Blut (3,1 %) und AST erhöht (3,1 %).

Über Dosisreduktionen wurde bei 49 von 160 Patienten (30,6 %) berichtet. Zu den Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion erforderlich machten, gehörten peripheres Ödem (16,3 %), ALT erhöht (5,0 %), erhöhter Kreatininspiegel im Blut (3,8 %), Fatigue (3,1 %) und Übelkeit (2,5 %).

Bei 19 von 160 Patienten (11,9 %) wurde die Behandlung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen von Tabrecta führten, waren ILD/Pneumonitis (3,8 %), peripheres Ödem (2,5 %), ALT erhöht (1,3 %), AST erhöht (1,3 %), erhöhter Bilirubinspiegel im Blut (1,3 %), erhöhter Kreatininspiegel im Blut (1,3 %), erhöhter Lipasespiegel (1,3 %), erhöhter Amylasespiegel (0,6 %), Fatigue (0,6 %) und Urtikaria (0,6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Tabrecta wurde bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Rahmen einer pivotalen, globalen, prospektiven, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit mehreren Kohorten (GEOMETRY mono-1) über alle Kohorten (N = 373) hinweg beurteilt, unabhängig von der vorherigen Behandlung und vom Status der *MET*-Dysregulation (Mutation und/oder Amplifikation). Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten der bei 160 Patienten mit *MET*ex14-Skipping-Mutationen, die Capmatinib in der empfohlenen Dosierung erhielten, festgestellten unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache. Die Häufigkeiten für Änderungen von Laborparametern basieren auf einer Verschlechterung gegenüber dem Ausgangsgrad um mindestens einen Grad (Einstufung gemäß CTCAE Version 4.03). Das Sicherheitsprofil für alle Patienten (N = 373) der GEOMETRY mono-1 ist vergleichbar mit dem der Patienten mit *MET*ex14-Skipping-Mutationen (N = 160). Die mediane Dauer der Capmatinib-Exposition betrug über alle *MET*-mutierten Kohorten hinweg 34,9 Wochen (Spanne: 0,4 bis 195,7 Wochen). Von den Patienten, die Capmatinib erhielten, wurden 55,0 % mindestens 6 Monate lang und 36,3 % mindestens ein Jahr lang behandelt.

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Tabelle 3) sind nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den häufigsten. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3 Nebenwirkungen bei Patienten (N = 160) mit *MET*ex14-Skipping-Mutationen in der Studie GEOMETRY mono-1 (Stichtag der Datenerhebung: 30. Aug. 2021)

Nebenwirkung	Alle Grade Häufigkeitskategorie	Alle Grade (%)	Grad 3/4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Cellulitis	Häufig	4,4	2,5*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	Sehr häufig	21,3	1,3*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	Sehr häufig	22,5	6,9*
Husten	Sehr häufig	17,5	0,6*
ILD/Pneumonitis ¹	Häufig	7,5	4,4*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erbrechen	Sehr häufig	25,0	0,6*
Übelkeit	Sehr häufig	44,4	0,6*
Diarrhoe	Sehr häufig	15,6	-
Obstipation	Sehr häufig	13,1	1,3*
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit [†]	Gelegentlich	0,3	0,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	Sehr häufig	10,6	0,6*
Hautausschlag ²	Häufig	9,4	-
Urtikaria	Häufig	2,5	0,6*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Peripheres Ödem ³	Sehr häufig	67,5	14,4*
Pyrexie	Sehr häufig	10,6	1,3*
Fatigue ⁴	Sehr häufig	34,4	8,1*
Rückenschmerzen	Sehr häufig	20,6	1,3*
Gewichtsabnahme	Sehr häufig	12,5*	-
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs ⁵	Häufig	9,4	1,3*
Untersuchungen			
Albumin erniedrigt	Sehr häufig	78,3	1,9*
Kreatinin erhöht	Sehr häufig	74,5	0,6*
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	45,9	11,5
Amylase erhöht	Sehr häufig	37,2	7,1
Lipase erhöht	Sehr häufig	33,3	11,5
Aspartataminotransferase erhöht	Sehr häufig	33,8	5,7
Phosphat erniedrigt	Sehr häufig	30,1	4,5
Natrium erniedrigt	Sehr häufig	22,3	4,5
Bilirubin erhöht	Häufig	8,3	0,6*
1	ILD/Pneumonitis umfasst die bevorzugten Begriffe ILD, Pneumonitis und organisierende Pneumonie.		
2	Hautausschlag umfasst die bevorzugten Begriffe Ausschlag, Ausschlag makulopapulös und blasiger Hautausschlag.		
3	Peripheres Ödem umfasst die bevorzugten Begriffe peripheres Ödem und periphere Schwellung.		
4	Fatigue umfasst die bevorzugten Begriffe Fatigue und Asthenie.		
5	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs umfasst die bevorzugten Begriffe Brustkorbbeschwerden, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen und Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs.		
*	In GEOMETRY mono-1 wurde über keine Nebenwirkungen des Grades 4 bei Patienten mit <i>MET</i> ex14-Skipping-Mutationen berichtet.		
†	Überempfindlichkeit wurde bei Patienten mit soliden Tumoren, die mit Tabrecta als Monotherapie behandelt wurden (N = 580), beobachtet. Überempfindlichkeit wurde auch nach der Markteinführung und in „expanded access programmes“/ „compassionate use programmes“ mit Tabrecta beobachtet.		
In GEOMETRY mono-1 wurde bei <i>MET</i> -amplifizierten Patienten über Fälle von akuter Nierenschädigung (n = 1), Nierenversagen (n = 4) und akuter Pankreatitis (n = 1) berichtet.			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

ILD/Pneumonitis

Bei 12 von 160 Patienten (7,5 %) wurde eine ILD/Pneumonitis jeglichen Grades gemeldet. Über eine ILD/Pneumonitis des Grades 3 wurde bei 7 Patienten (4,4 %) berichtet, mit einem Fall einer behandlungsbedingten Pneumonitis (0,6 %) mit tödlichem Ausgang und einem Fall einer organisierenden Pneumonie (0,6 %) mit tödlichem Ausgang. Eine ILD/Pneumonitis trat bei 6 von 63 Patienten (9,5 %) mit vorausgegangener Strahlentherapie und bei 6 von 97 Patienten (6,2 %) ohne vorausgegangene Strahlentherapie auf. Bei 6 Patienten (3,8 %) wurde Tabrecta wegen einer ILD/Pneumonitis abgesetzt. Eine ILD/Pneumonitis entwickelte sich meistens innerhalb von rund 3 Monaten nach Behandlungsbeginn. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer ILD/Pneumonitis des Grades 3 oder höher betrug 7,0 Wochen (Spanne: 0,7 bis 88,4 Wochen).

Wirkungen auf die Leber

Bei 24 von 160 Patienten (15,0 %) wurde eine ALT-/AST-Erhöhung jeglichen Grades gemeldet. Eine ALT-/AST-Erhöhung der Grade 3 oder 4 wurde bei 13 von 160 Patienten (8,1 %) unter Tabrecta beobachtet. Bei 2 Patienten (1,3 %) wurde Tabrecta aufgrund einer ALT-/AST-Erhöhung abgesetzt. Eine ALT-/AST-Erhöhung trat meistens innerhalb von rund 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer ALT-/AST-Erhöhung des Grades 3 oder höher betrug 6,4 Wochen (Spanne: 2,1 bis 17,9 Wochen).

Erhöhungen der Pankreasenzyme

Bei 27 von 160 Patienten (16,9 %) wurde eine Erhöhung der Amylase/Lipase jeglichen Grades gemeldet. Eine Erhöhung der Amylase/Lipase der Grade 3 oder 4 wurde bei 18 der 160 mit Tabrecta behandelten Patienten (11,3 %) beobachtet. Bei 3 Patienten (1,9 %) wurde Tabrecta wegen einer Erhöhung der Amylase/Lipase abgesetzt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Erhöhung der Amylase/Lipase des Grades 3 oder höher betrug 10,1 Wochen (Spanne: 2,3 bis 68,0 Wochen).

Peripheres Ödem

Bei 108 von 160 Patienten (67,5 %) wurde ein peripheres Ödem jeglichen Grades gemeldet. Diese Nebenwirkung umfasst die bevorzugten Begriffe peripheres Ödem, welches mit 65,0 % am häufigsten war, und periphere Schwellung, welche bei 4,4 % der Patienten auftrat. Peripheres Ödem der Grade 3 oder 4 wurde bei 23 von 160 mit Tabrecta behandelten Patienten (14,4 %) gemeldet. Bei 4 Patienten (2,5 %) wurde Tabrecta aufgrund eines peripheren Ödems abgesetzt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines peripheren Ödems des Grades 3 oder höher betrug 24,3 Wochen (Spanne: 1,4 bis 86,9 Wochen).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 160 Patienten mit *METex14*-Skipping-Mutationen in der Studie GEOMETRY mono-1, die 400 mg Capmatinib zweimal täglich erhielten, waren 85 % 65 Jahre alt oder älter, und 4,4 % waren 85 Jahre alt oder älter. Das Auftreten von Ereignissen der Grade ≥ 3 wurde mit dem Alter häufiger. Bei Patienten im Alter von ≥ 65 bis < 75 Jahren (22 %) sowie von ≥ 85 Jahren (28,6 %) waren behandlungsbedingte schwerwiegende Ereignisse häufiger im Vergleich zu Patienten zwischen ≥ 75 bis < 85 Jahren (8,5 %) sowie Patienten, die jünger als 65 Jahre alt waren (8,3 %). Die Vergleichbarkeit ist allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl der Patienten von ≥ 85 Jahren begrenzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien mit Tabrecta liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung vor. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX17.

Wirkmechanismus

Capmatinib ist ein Inhibitor der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase. Capmatinib hemmt die MET-Phosphorylierung (sowohl die Autophosphorylierung als auch die durch den Liganden Hepatozyten-Wachstumsfaktor [HGF] ausgelöste Phosphorylierung), die MET-vermittelte Phosphorylierung von nachgeschalteten Signalproteinen sowie die Proliferation und das Überleben von MET-abhängigen Krebszellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Capmatinib induzierte nach Gabe von Tabrecta in der empfohlenen Dosis keine klinisch relevante Verlängerung des QT-Intervalls.

Feststellung des METex14-Skipping-Status

MET-Exon 14-Skipping-Mutationen wurden in GEOMETRY mono-1 mit Hilfe eines qualitativen *real-time* PCR-Tests (RT-PCR) nachgewiesen, der darauf ausgelegt war, die Deletion von MET-Exon 14 auf mRNA-Ebene aus Formalin-fixiertem, Paraffin-eingebettetem menschlichen Gewebe nachzuweisen. Der Test ist angezeigt, um Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) für die Behandlung mit Capmatinib auszuwählen, deren Tumoren eine *In-frame*-Deletion des gesamten Exon 14 (141 Basen) in der mRNA des MET-Gens aufweisen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Capmatinib bei der Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer MET-Exon 14 (*METex14*)-Skipping-Mutation wurde im Rahmen der Studie GEOMETRY mono-1 beurteilt, einer prospektiven, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit mehreren Kohorten. Die Patienten (N = 373) wurden auf Grundlage ihrer vorherigen Behandlung und Art der MET-Dysregulation (Mutation und/oder Amplifikation) in die Studienkohorten aufgenommen. Patienten mit einer *METex14*-Skipping-Mutation (N = 160) wurden unabhängig von einer MET-Amplifikation in die Kohorten mit MET-Mutation aufgenommen. Der Nachweis der Wirksamkeit von Capmatinib basiert auf den Kohorten 4 und 6, in denen 100 vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden.

In den Kohorten mit MET-Mutation mussten geeignete NSCLC-Patienten den Wildtypstatus des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) (für Exon-19-Deletionen und Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen), einen negativen ALK-Status (anaplastische Lymphom-Kinase) und eine *METex14*-Skipping-Mutation sowie mindestens eine messbare Läsion gemäß den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) Version 1.1 und einen Leistungsstatus (*performance status*, PS) von 0 bis 1 der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) aufweisen. Nicht für die Studie geeignet waren Patienten mit symptomatischen Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), die neurologisch instabil waren oder deren ZNS-Symptomatik innerhalb der letzten 2 Wochen erhöhte Steroiddosen erforderte, sowie Patienten mit klinisch signifikanter unkontrollierter Herzerkrankung und Patienten, die mit einem MET- oder HGF-Inhibitor vorbehandelt waren.

In den Kohorten mit *MET*-Mutation wurden insgesamt 100 vorbehandelte, erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation eingeschlossen und mit Tabrecta behandelt. Die Patienten waren wegen ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit 1 oder 2 vorherigen systemischen Therapielinien behandelt worden, mit Ausnahme von 3 Patienten (3,0 %), die 3 vorherige Therapielinien erhalten hatten, bevor sie Capmatinib erhielten. Die mediane Dauer der Capmatinib-Exposition betrug 27,9 Wochen.

Die Patienten führten die Behandlung fort, bis eine Tumorprogression dokumentiert wurde, die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder der Patient nach Ermessen des Prüfarztes keinen klinischen Nutzen mehr erfuhr.

Die vorbehandelten Patienten wiesen die folgenden demographischen Merkmale auf: 56 % Frauen, medianes Alter 70 Jahre (Spanne: 49 bis 90 Jahre), 29 % waren 75 Jahre alt und älter, 73 % Weiße, 24 % Asiaten, 1,0 % Schwarze, 59 % hatten nie geraucht, 37 % waren ehemalige Raucher, 78 % hatten ein Adenokarzinom, 26 % wiesen einen ECOG-PS von 0 auf, 73 % hatten einen ECOG-PS von 1 und 17 % hatten ZNS-Metastasen. Die Mehrzahl der Patienten (62 %) befand sich im Stadium IV der Erkrankung. 91 % der Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten, 86 % eine Platin-basierte Chemotherapie, 32 % eine Immuntherapie und 16 % hatten 2 vorherige systemische Therapien erhalten.

Der primäre Studienendpunkt war die Gesamtansprechrates (*overall response rate*, ORR), beurteilt durch eine verblindete unabhängige Gutachterkommission (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) anhand von RECIST 1.1. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), ermittelt durch die BIRC.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie GEOMETRY mono-1 für vorbehandelte NSCLC-Patienten mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse gemäß BIRC bei vorbehandelten NSCLC-Patienten mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation, die im Rahmen von GEOMETRY mono-1 Tabrecta erhielten (Stichtag der Datenerhebung: 30. Aug. 2021)

Wirksamkeitsparameter	Vorbehandelte Gesamtpopulation (N = 100)	Kohorte 4 (2/3L) N = 69	Kohorte 6 (2L) N = 31
Gesamtansprechrates^a (95 %-KI)^b	44,0 % (34,1; 54,3)	40,6 % (28,9; 53,1)	51,6 % (33,1; 69,8)
Komplette Remission (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Teilremission (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Dauer des Ansprechens^a			
Anzahl von Respondern, n	44	28	16
Median, Monate (95 %-KI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NA)
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; NA, nicht abschätzbar. ORR: CR+PR.			
^a Ermittelt anhand RECIST v1.1.			
^b Exaktes binomiales 95 %-Clopper-Pearson-KI.			
^c Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.			

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tabrecta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von malignen Neoplasien der Lunge gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Capmatinib zeigte im gesamten untersuchten Dosisbereich (200 bis 400 mg zweimal täglich) einen dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition (AUC_{inf} und C_{max}). Das Erreichen des *Steady-State* kann nach einer rund 3-tägigen oralen Behandlung mit Capmatinib 400 mg zweimal täglich erwartet werden, mit einem mittleren geometrischen Akkumulationsverhältnis von 1,39 (Variationskoeffizient (CV): 42,9 %). Die interindividuelle Variabilität von C_{max} und AUC_{tau} wurde auf 38 % bzw. 40 % geschätzt.

Resorption

Beim Menschen wird Capmatinib nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Im Nüchternzustand wurden die Spitzenspiegel von Capmatinib im Plasma (C_{max}) bei Krebspatienten nach einer oralen Dosis von 400 mg Capmatinib-Tabletten innerhalb von etwa 1 bis 2 Stunden erreicht (T_{max}). Nach einer Mahlzeit beträgt die T_{max} ungefähr 4-6 Stunden. Die Resorption aus Capmatinib-Tabletten nach oraler Gabe wird auf über 70 % geschätzt.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel besitzen keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Capmatinib. Tabrecta kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Anwendung von Capmatinib bei gesunden Probanden zusammen mit Nahrung führte die orale Gabe einer Einzeldosis von 600 mg mit einer fettreichen Mahlzeit zu einer Erhöhung der AUC_{inf} von Capmatinib um 46 %, während die C_{max} unverändert blieb, im Vergleich zur Anwendung von Capmatinib im Nüchternzustand. Eine fettarme Mahlzeit hatte bei gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Capmatinib-Exposition.

Bei Anwendung von Capmatinib in einer Dosis von 400 mg zweimal täglich bei Krebspatienten fiel die Exposition (AUC_{0-12h}) nach Anwendung von Capmatinib zusammen mit Nahrung bzw. im Nüchternzustand ähnlich aus.

Verteilung

Capmatinib ist unabhängig von der Konzentration zu 96 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Das scheinbare mittlere Verteilungsvolumen im *Steady-State* (V_{ss}/F) beträgt bei Krebspatienten 164 Liter.

Das Blut/Plasma-Verhältnis betrug 1,5 (Konzentrationsbereich von 10 bis 1.000 ng/ml), sank aber bei höheren Konzentrationen auf 0,9 (Konzentration von 10.000 ng/ml), was auf eine Sättigung der Verteilung in den roten Blutkörperchen hinweist.

Capmatinib überwindet die Blut-Hirn-Schranke (siehe Abschnitt 5.3).

Biotransformation

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zeigten, dass Capmatinib hauptsächlich durch Metabolisierung über Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (40-50 %) und Aldehydoxidase (40 %) eliminiert wird. Die Biotransformation von Capmatinib erfolgt im Wesentlichen durch metabolische Phase-I-Reaktionen, einschließlich C-Hydroxylierung, Lactambildung, N-Oxidation, N-Dealkylierung, Carbonsäurebildung und Kombinationen davon. Die Phase-II-Reaktionen beinhalten die Glucuronidierung von oxygenierten Metaboliten. Die am häufigsten vorkommende radioaktive Komponente im Plasma ist unverändertes Capmatinib (42,9 % der AUC_{0-12h} der Radioaktivität). Der zirkulierende Hauptmetabolit M16 (CMN288) ist pharmakologisch inaktiv und macht 21,5 % der AUC_{0-12h} der Radioaktivität im Plasma aus.

Elimination

Die effektive Eliminationshalbwertszeit (berechnet anhand des mittleren geometrischen Akkumulationsverhältnisses) von Capmatinib beträgt 6,54 Stunden. Der geometrische Mittelwert der scheinbaren oralen Clearance im Steady-State (CL_{ss/F}) von Capmatinib betrug 19,8 Liter pro Stunde.

Capmatinib wird hauptsächlich durch Metabolisierung und anschließende Ausscheidung mit den Fäzes eliminiert. Nach einmaliger oraler Verabreichung einer [14C]-Capmatinib-Kapsel bei gesunden Probanden wurden 78 % der gesamten Radioaktivität in den Fäzes und 22 % im Urin wiedergefunden. Die Ausscheidung von unverändertem Capmatinib im Urin spielt eine untergeordnete Rolle.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Insgesamt waren bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen Patienten im Alter von 65 oder 75 Jahren oder älter und jüngeren Patienten keine Unterschiede festzustellen.

Einfluss von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Körpergewicht

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die systemische Capmatinib-Exposition besitzen.

Nierenfunktionsstörung

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit 207 Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CL_{cr}] ≥ 90 ml/min), 200 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 60 bis 89 ml/min) und 94 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 30 bis 59 ml/min) besaß eine leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Capmatinib-Exposition. Tabrecta wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 15 bis 29 ml/min) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie mit einer Einzeldosis von 200 mg Capmatinib bei Probanden ohne Krebserkrankung durchgeführt, die Leberfunktionsstörungen verschiedener Grade auf Basis der *Child-Pugh*-Klassifikation aufwiesen. Die geometrische mittlere systemische Exposition (AUC_{inf}) von Capmatinib war bei Probanden mit leichter (N = 6) bzw. mäßiger (N = 8) Leberfunktionsstörung um etwa 23 % bzw. 9 % vermindert und bei Probanden mit schwerer (N = 6) Leberfunktionsstörung um etwa 24 % erhöht, jeweils im Vergleich zu Probanden mit normaler (N = 9) Leberfunktion. Eine leichte, mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung hatte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Capmatinib-Exposition.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Beziehung zwischen Exposition und Reaktion sowie der zeitliche Verlauf der pharmakodynamischen Reaktion auf Capmatinib sind unbekannt.

In-vitro-Untersuchung des Potenzials von Arzneimittelwechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Enzymen und Tabrecta

In-vitro-Studien haben ergeben, dass Capmatinib ein Inhibitor von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 ist. Darüber hinaus zeigte Capmatinib in kultivierten menschlichen Hepatozyten auch eine schwache Induktion von CYP2B6 und CYP2C9. Simulationen mit PBPK-Modellen sagten voraus, dass Capmatinib in einer Dosis von 400 mg zweimal täglich wahrscheinlich keine klinisch relevante Interaktion über CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 verursacht.

Wechselwirkungen zwischen Transportern und Tabrecta

In-vitro-Daten zufolge ist Capmatinib ein P-gp-Substrat, aber kein BCRP- oder MRP2-Substrat (*multidrug resistance-associated protein 2*). Capmatinib ist kein Substrat von Transportern, die an der aktiven hepatischen Aufnahme in primäre menschliche Hepatozyten beteiligt sind.

In vitro zeigten Capmatinib und sein Hauptmetabolit CMN288 eine reversible Hemmung der renalen Transporter MATE1 und MATE2K. Capmatinib könnte in klinisch relevanten Konzentrationen MATE1 und MATE2K hemmen.

In vitro zeigte Capmatinib eine reversible Inhibition der hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3 und OCT1. Angesichts der mit der therapeutischen Dosis erzielten Konzentration ist jedoch nicht zu erwarten, dass Capmatinib eine klinisch relevante Inhibition der Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3 und OCT1 bewirkt. Capmatinib ist kein Inhibitor der renalen Transporter OAT1 oder OAT3. Capmatinib ist *in vitro* kein MRP2-Inhibitor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Ratten wurden in Dosen, die mindestens dem 2,9-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC bei einer Dosis von 400 mg zweimal täglich entsprachen, Anzeichen im Sinne einer ZNS-Toxizität (wie Tremor und/oder Konvulsionen) sowie histopathologische Befunde einer Vakuolisierung der weißen Substanz in der Thalamus-/Caudatus-/Putamen-Region des Mittelhirns beobachtet. In Studien an Cynomolgus-Affen wurden keine Anzeichen von ZNS-Toxizität oder Hirnanomalien festgestellt. Die Relevanz der bei Ratten erhobenen ZNS-Befunde für den Menschen ist unbekannt.

Capmatinib überwand bei Ratten die Blut-Hirn-Schranke mit einem Verhältnis der Hirn/Blut-Exposition (AUC_{inf}) von ungefähr 9 %.

Bei männlichen Affen, die 13 Wochen lang mit Dosen in Höhe des mindestens 4,7-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC bei einer Dosis von 400 mg zweimal täglich behandelt wurden, zeigte sich in der Leber eine reversible, minimale bis milde subkapsuläre Neutrophilen-Infiltration in Verbindung mit einer Einzelzellnekrose.

Genotoxizität

Basierend auf einer Standardreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests ist Capmatinib nicht genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur embryofetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen hat sich gezeigt, dass Capmatinib in Dosisstufen, die keine maternale Toxizität induzieren, teratogen und fetotoxisch war. Bei Ratten wurden bei einer maternalen Exposition in Höhe des mindestens 0,89-Fachen der erwarteten klinischen Exposition (auf Basis der AUC) ein vermindertes Gewicht der Feten und eine erhöhte Inzidenz von Würfen und Feten mit Fehlbildungen der Gliedmaßen beobachtet. Bei Kaninchen zeigten sich bei einer maternalen Exposition in Höhe des mindestens 0,025-Fachen der erwarteten klinischen Exposition Fehlbildungen der Gliedmaßen, der Lungen und der Zunge.

Photosensibilität

In-vitro- und *In-vivo*-Photosensibilisierungstests mit Capmatinib deuteten darauf hin, dass Capmatinib eine Photosensibilisierung hervorrufen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Tabrecta 150 mg Filmtabletten

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb)
Eisen(III)-oxid (E172, rot)
Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)

Tabrecta 200 mg Filmtabletten

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PE/PVDC (Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polyvinylidenchlorid) mit einer Aluminium-Deckfolie.

Die Packungen enthalten 60 oder 120 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1650/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tabrecta 150 mg Filmtabletten
Capmatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Capmatinibdihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 150 mg Capmatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

60 Filmtabletten
120 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

60 Tabletten
120 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tabrecta 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tabrecta 150 mg Tabletten
Capmatinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tabrecta 200 mg Filmtabletten
Capmatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Capmatinibdihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 200 mg Capmatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

60 Filmtabletten
120 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

60 Tabletten
120 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tabrecta 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tabrecta 200 mg Tabletten
Capmatinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tabrecta 150 mg Filmtabletten Tabrecta 200 mg Filmtabletten Capmatinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tabrecta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tabrecta beachten?
3. Wie ist Tabrecta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tabrecta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tabrecta und wofür wird es angewendet?

Was ist Tabrecta?

Tabrecta enthält den Wirkstoff Capmatinib. Dieser gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten Proteinkinaseinhibitoren.

Wofür wird Tabrecta angewendet?

Tabrecta ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Erwachsenen angewendet wird, die an einer bestimmten Art von Lungenkrebs leiden, dem sogenannten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (engl. *Non-small cell lung cancer*, NSCLC). Es wird angewendet, wenn sich der Lungenkrebs in einem fortgeschrittenen Stadium befindet oder auf andere Körperteile ausgebreitet hat (metastasiert) und durch eine Veränderung (Mutation) in einem Gen verursacht wird, das die Information für die Bildung eines Enzyms namens MET trägt.

Ihr Tumor oder Blut wird auf bestimmte Mutationen dieses Gens untersucht. Wenn das Untersuchungsergebnis positiv ist, wird Ihr Krebs wahrscheinlich auf die Behandlung mit Tabrecta ansprechen.

Wie wirkt Tabrecta?

Tabrecta trägt dazu bei, das Wachstum und die Ausbreitung Ihres Lungentumors zu verlangsamen oder zu stoppen, wenn dieser durch eine Mutation in einem Gen verursacht wird, das die Information für die Bildung von MET trägt.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Tabrecta haben oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tabrecta beachten?

Tabrecta darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Capmatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tabrecta einnehmen:

- wenn Sie außer Ihrem Lungenkrebs noch andere Lungen- oder Atemprobleme haben oder hatten.
- wenn Sie Leberprobleme haben oder hatten.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Bauchspeicheldrüse haben oder hatten.

Begrenzen Sie direkte Sonneneinstrahlung oder Strahlung von künstlichem Ultraviolett-(UV-)Licht, solange Sie Tabrecta einnehmen. Verwenden Sie Sonnenschutzmittel, tragen Sie Sonnenbrille und Kleidung, die Ihre Haut bedeckt, und vermeiden Sie Sonnenbäder, solange Sie Tabrecta einnehmen sowie mindestens 7 Tage darüber hinaus.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, wenn Sie während der Behandlung mit Tabrecta eine allergische Reaktion haben:

- Zu den Symptomen einer allergischen Reaktion können Ausschlag, Quaddeln, Fieber, Schwierigkeiten beim Atmen oder niedriger Blutdruck zählen.

Überwachung während Ihrer Behandlung mit Tabrecta

Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung mit Tabrecta Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leber- und Bauchspeicheldrüsenfunktion zu überprüfen. Auch während der Behandlung mit Tabrecta wird Ihr Arzt Ihre Leber- und Bauchspeicheldrüsenfunktion weiterhin kontrollieren.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden, da es in dieser Altersgruppe noch nicht untersucht wurde.

Einnahme von Tabrecta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Besonders wichtig ist es, dass Sie auf jegliche der folgenden Arzneimittel hinweisen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Johanniskraut (auch bekannt als *Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Präparat zur Behandlung von Depression und anderen Beschwerden
- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose, wie Rifampicin
- Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, wie Telithromycin, Clarithromycin
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen, wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS, wie Ritonavir (entweder allein oder in Kombination mit Lopinavir), Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Efavirenz
- Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis, wie Telaprevir
- Arzneimittel zur Behandlung von Depression, wie Nefazodon
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzproblemen, wie Verapamil
- Arzneimittel zur Behandlung von Atemproblemen, wie Theophyllin
- Arzneimittel zur Behandlung von Muskelkrämpfen, wie Tizanidin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, wie Digoxin
- Arzneimittel zur Behandlung von Blutgerinnseln, wie Dabigatran etexilat
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht, wie Colchicin
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, wie Sitagliptin, Saxagliptin
- Arzneimittel zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels, wie Rosuvastatin, Pravastatin
- Arzneimittel zur Behandlung von bestimmten Krebsarten oder Autoimmunerkrankungen, wie Methotrexat, Mitoxantron
- Sulfasalazin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Darmentzündung und rheumatischer Gelenkentzündung

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie eines der oben aufgeführten Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie bereits Tabrecta einnehmen und Ihnen ein neues Arzneimittel verschrieben wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tabrecta kann Ihr ungeborenes Kind schädigen. Bei Frauen, die schwanger werden können, wird der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Tabrecta einen Schwangerschaftstest durchführen, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Sie sollten während der Einnahme von Tabrecta und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Einnahme eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Fragen Sie Ihren Arzt nach zuverlässigen Verhütungsmethoden.

Falls Sie während der Behandlung mit Tabrecta schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Ihr Arzt wird die möglichen Risiken bei der Einnahme von Tabrecta während der Schwangerschaft mit Ihnen besprechen.

Männer, deren Partnerin schwanger ist oder schwanger werden könnte, sollten während der Einnahme von Tabrecta und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Einnahme Kondome verwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Tabrecta in die Muttermilch übergeht. Sie sollten während der Einnahme von Tabrecta und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Einnahme nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tabrecta hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Tabrecta enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tabrecta einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie nicht mehr als die von Ihrem Arzt verschriebene empfohlene Dosis ein.

In welcher Dosis ist Tabrecta einzunehmen?

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten) zweimal täglich, einzunehmen über den Mund (oral) mit oder ohne Nahrung. Wenn Sie Tabrecta zweimal täglich stets etwa zur gleichen Tageszeit einnehmen, hilft Ihnen dies, sich an die Einnahme Ihres Arzneimittels zu erinnern. Wenn Sie Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben, nehmen Sie die Tabrecta-Tabletten zusammen mit Nahrung ein.

Ihr Arzt wird Ihnen genau erklären, wie viele Tabrecta-Tabletten Sie einnehmen müssen. Sollten bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt während der Behandlung mit Tabrecta die Dosis ändern. Ändern Sie die Dosierung nicht ohne vorherige Absprache mit Ihrem Arzt.

Die Tabrecta-Tabletten sind im Ganzen zu schlucken. Sie dürfen die Tabletten nicht zerteilen, zerkaugen oder zerdrücken.

Falls Sie nach der Einnahme von Tabrecta erbrechen müssen, nehmen Sie keine weiteren Tabrecta-Tabletten ein, sondern warten Sie, bis es Zeit für Ihre nächste Einnahme ist.

Wie lange ist Tabrecta einzunehmen?

Nehmen Sie Tabrecta so lange ein wie von Ihrem Arzt verordnet.

Es handelt sich um eine langfristige Behandlung, die Monate oder Jahre dauern kann. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand überwachen, um sicherzugehen, dass die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

Wenn Sie wissen möchten, wie lange Sie Tabrecta einnehmen müssen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von Tabrecta eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Tabrecta eingenommen haben oder wenn eine andere Person versehentlich Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder ein Krankenhaus. Zeigen Sie die Verpackung von Tabrecta vor. Eine medizinische Behandlung kann erforderlich sein.

Wenn Sie die Einnahme von Tabrecta vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Warten Sie stattdessen, bis es Zeit für Ihre nächste Einnahme ist.

Wenn Sie die Einnahme von Tabrecta abbrechen

Sollten bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Tabrecta vorübergehend oder dauerhaft absetzen. Beenden Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels nur auf Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Wenn bei Ihnen eine der unten aufgelisteten schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, **wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt**. Dieser könnte Ihnen dazu raten, die Einnahme des Arzneimittels zu beenden oder er könnte Ihre Dosis ändern.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Auffällige Blutwerte, wie erhöhte Spiegel von Alaninaminotransferase (ALT) und/oder Aspartataminotransferase (AST), was auf Leberprobleme hinweisen kann
- Auffällige Blutwerte, wie erhöhte Spiegel von Amylase und/oder Lipase, was auf Probleme mit der Bauchspeicheldrüse hinweisen kann

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Auffällige Blutwerte, wie erhöhte Spiegel von Bilirubin, was auf Leberprobleme hinweisen kann
- Husten, Fieber, Probleme beim Atmen, Kurzatmigkeit oder pfeifendes Atemgeräusch, was auf eine Lungenentzündung (Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung) hinweisen kann
- Selteneres Wasserlassen oder geringere Urinmengen als üblich, was auf Nierenprobleme (Nierenfunktionsstörung, akute Nierenschädigung) hinweisen kann

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Starke Schmerzen im Oberbauch, was auf eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis) hinweisen kann
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit). Dazu können Ausschlag, Quaddeln, Fieber, Schwierigkeiten beim Atmen oder niedriger Blutdruck zählen

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Weitere Nebenwirkungen werden nachstehend aufgelistet. Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden, informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Geschwollene Hände, Knöchel oder Füße (periphere Ödeme)
- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Müdigkeit und/oder Schwäche (Fatigue, Asthenie)
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Appetitlosigkeit
- Veränderter Stuhlgang (Durchfall oder Verstopfung)
- Rückenschmerzen
- Husten
- Schmerzen im Brustkorb
- Fieber (Pyrexie)
- Gewichtsabnahme

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Juckreiz mit oder ohne Hautausschlag (Pruritus oder Urtikaria)
- Hautausschlag
- Schmerzen, Druckschmerz, Rötung, Erwärmung oder Schwellung der Haut, was auf eine bakterielle Hautentzündung (Cellulitis) hinweisen kann

Auffällige Blutwerte

Während der Behandlung mit Tabrecta können die Ergebnisse von Blutuntersuchungen auffällig sein, was auf Probleme mit der Niere, der Leber oder Elektrolytstörungen hinweisen kann. Dazu zählen die Folgenden:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Niedriger Spiegel von Albumin im Blut
- Hoher Spiegel von Kreatinin (von der Niere ausgeschiedene Substanz) im Blut
- Niedriger Spiegel von Phosphat im Blut
- Niedriger Spiegel von Natrium im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tabrecta aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: eine Beschädigung der Verpackung oder Zeichen einer Manipulation.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tabrecta enthält

- Der Wirkstoff ist: Capmatinib.
- Jede 150-mg-Filmtablette enthält Capmatinibdihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 150 mg Capmatinib.
- Jede 200-mg-Filmtablette enthält Capmatinibdihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 200 mg Capmatinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose; Mannitol; Crospovidon; Povidon; Magnesiumstearat; hochdisperses Siliciumdioxid; Natriumdodecylsulfat (siehe „Tabrecta enthält Natrium“ in Abschnitt 2).
 - Filmüberzug (150 mg): Hypromellose; Titandioxid (E171); Macrogol; Talkum; Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb); Eisen(III)-oxid (E172, rot); Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz).
 - Filmüberzug (200 mg): Hypromellose; Titandioxid (E171); Macrogol; Talkum; Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb).

Wie Tabrecta aussieht und Inhalt der Packung

Tabrecta 150-mg-Filmtabletten (Tabletten) sind hellorange-braune, ovale Tabletten mit der Prägung „DU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Ungefähre Größe: 18,3 mm (Länge) x 7,3 mm (Breite).

Tabrecta 200-mg-Filmtabletten (Tabletten) sind gelbe, ovale Tabletten mit der Prägung „LO“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Ungefähre Größe: 20,3 mm (Länge) x 8,1 mm (Breite).

Tabrecta Filmtabletten sind in Blisterpackungen verpackt und in Packungen mit 60 oder 120 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.