

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tabrecta 150 mg comprimés pelliculés
Tabrecta 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tabrecta 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de capmatinib monohydraté équivalent à 150 mg de capmatinib.

Tabrecta 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de capmatinib monohydraté équivalent à 200 mg de capmatinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Tabrecta 150 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé brun-orange pâle, ovale, incurvé à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « DU » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face. Taille approximative : 18,3 mm (longueur) × 7,3 mm (largeur).

Tabrecta 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune, ovale, incurvé à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « LO » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face. Taille approximative : 20,3 mm (longueur) × 8,1 mm (largeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tabrecta est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tabrecta doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des traitements anticancéreux.

Les patients doivent être sélectionnés pour le traitement par Tabrecta sur la base de la présence d'altérations génétiques conduisant à une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 dans les échantillons de tissu tumoral ou de plasma, détectée à l'aide d'un test validé. Si aucune altération génétique n'est détectée dans l'échantillon de plasma, le tissu tumoral doit être analysé (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Posologie

La posologie recommandée de Tabrecta est de 400 mg par voie orale deux fois par jour, pendant ou en dehors des repas.

Le traitement doit être poursuivi en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles et aussi longtemps que le patient retire un bénéfice clinique du traitement.

En cas d'oubli d'une dose de Tabrecta ou de vomissements, le patient ne doit pas prendre de dose pour compenser, mais prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Modifications de la posologie

Le tableau 1 présente le schéma de réduction de la posologie pour la prise en charge des effets indésirables en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles.

Tableau 1 Schéma de réduction de la posologie de Tabrecta

Palier de dose	Posologie et schéma	Nombre et dosage des comprimés
Dose initiale	400 mg deux fois par jour	Deux comprimés de 200 mg / deux fois par jour
Première réduction de dose	300 mg deux fois par jour	Deux comprimés de 150 mg / deux fois par jour
Deuxième réduction de dose	200 mg deux fois par jour	Un comprimé de 200 mg / deux fois par jour

Les doses de Tabrecta en dessous de 200 mg deux fois par jour n'ont pas été évaluées dans les essais cliniques.

Les recommandations de modifications de la posologie de Tabrecta en cas de survenue d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Modifications de la posologie de Tabrecta pour la prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la posologie
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie	Tout grade, lié au traitement	Arrêt définitif de Tabrecta.
Augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT isolées par rapport aux valeurs initiales, sans augmentation concomitante de la bilirubine totale	Grade 3 ($> 5,0$ à $\leq 20,0 \times$ LSN)	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'au retour des taux d'ALAT et d'ASAT aux valeurs initiales. Si un retour aux valeurs initiales est observé dans les 7 jours, reprendre Tabrecta à la même dose. Sinon, reprendre Tabrecta à une dose réduite conformément au tableau 1.
	Grade 4 ($> 20,0 \times$ LSN)	Arrêt définitif de Tabrecta.

Augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT associées à l'augmentation concomitante de la bilirubine totale, en l'absence de cholestase et d'hémolyse.	Si le patient présente des taux d'ALAT et/ou d'ASAT $> 3 \times \text{LSN}$ et une bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$, indépendamment des taux initiaux	Arrêt définitif de Tabrecta.
Augmentation de la bilirubine totale isolée par rapport à la valeur initiale, sans augmentation concomitante des taux d'ALAT et/ou d'ASAT	Grade 2 ($> 1,5 \text{ à } \leq 3,0 \times \text{LSN}$)	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'au retour du taux de bilirubine à sa valeur initiale. Si un retour à la valeur initiale est observé dans les 7 jours, reprendre Tabrecta à la même dose. Sinon, reprendre Tabrecta à une dose réduite conformément au tableau 1.
	Grade 3 ($> 3,0 \text{ à } \leq 10,0 \times \text{LSN}$)	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'au retour du taux de bilirubine à sa valeur initiale. Si un retour à la valeur initiale est observé dans les 7 jours, reprendre Tabrecta à une dose réduite conformément au tableau 1. Sinon arrêter définitivement Tabrecta.
	Grade 4 ($> 10,0 \times \text{LSN}$)	Arrêt définitif de Tabrecta.
Augmentation de la créatinine sérique	Grade 2 ($> 1,5 \text{ à } \leq 3,0 \times \text{LSN}$)	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'au retour du taux de créatinine sérique à sa valeur initiale. Si un retour à la valeur initiale est observé, reprendre Tabrecta à la même dose.
	Grade 3 ($> 3,0 \text{ à } \leq 6,0 \times \text{LSN}$)	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'au retour du taux de créatinine sérique à sa valeur initiale. Si un retour à la valeur initiale est observé, reprendre Tabrecta à une dose réduite conformément au tableau 1.
	Grade 4 ($> 6,0 \times \text{LSN}$)	Arrêt définitif de Tabrecta.

Vomissement	Grade 2	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 . Si un retour au grade ≤ 1 est observé, reprendre Tabrecta à la même dose.
	Grade 3	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 . Si un retour au grade ≤ 2 est observé, reprendre Tabrecta à une dose réduite conformément au tableau 1.
	Grade 4	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 . Si un retour au grade ≤ 2 est observé, reprendre Tabrecta à une dose réduite conformément au tableau 1.
Autres effets indésirables	Grade 2	Maintenir la dose. Si l'effet indésirable est considéré comme non supportable, envisager la suspension temporaire de Tabrecta jusqu'à la résolution, puis reprendre Tabrecta à une dose réduite conformément au tableau 1.
	Grade 3	Suspendre temporairement Tabrecta jusqu'à la résolution, puis reprendre Tabrecta à une dose réduite conformément au tableau 1.
	Grade 4	Arrêt définitif de Tabrecta.
Abréviations : ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; LSN, limite supérieure de la normale. Classification selon les critères CTCAE version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , critères de terminologie communs pour les événements indésirables). Valeur initiale = au moment de l'initiation du traitement.		

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il convient d'être prudent chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car Tabrecta n'a pas été étudié chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tabrecta chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Tabrecta doit être pris par voie orale deux fois par jour pendant ou en dehors des repas. Il est recommandé aux patients ayant des difficultés à avaler de prendre Tabrecta avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers pour s'assurer que la totalité de la dose est administrée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Evaluation du statut des altérations conduisant à un saut de l'exon 14 de MET

Lors de la détection de la présence d'altérations conduisant au saut de l'exon_14 de MET à partir d'échantillons de tissus ou de plasma, il est important de choisir un test valide et robuste pour éviter les résultats faux négatifs ou faux positifs. Concernant, les caractéristiques des tests utilisés dans les essais cliniques, voir rubrique 5.1.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie

Des cas de PID/pneumopathie, dont certains d'évolution fatale, sont survenus chez les patients traités par Tabrecta (voir rubrique 4.8). La recherche d'une PID/Pneumopathie doit être effectuée immédiatement chez tout patient qui présente une apparition ou une aggravation des symptômes respiratoires (p. ex. : dyspnée, toux, fièvre). Tabrecta doit être immédiatement suspendu chez les patients qui présentent une suspicion de PID/pneumopathie et définitivement arrêté si aucune autre cause potentielle de la PID/pneumopathie n'est identifiée (voir rubrique 4.2).

Effets hépatiques

Des cas d'élévation des transaminases sont survenus chez les patients traités par Tabrecta (voir rubrique 4.8). Un bilan de la fonction hépatique (y compris des ALAT, des ASAT et de la bilirubine totale) doit être réalisé avant le début du traitement, toutes les 2 semaines au cours des 3 premiers mois de traitement, puis une fois par mois ou si cliniquement indiqué. Chez les patients qui présentent des élévations des transaminases ou de la bilirubine, des bilans plus fréquents doivent être effectués. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, il convient de suspendre temporairement, de réduire la dose ou d'arrêter définitivement Tabrecta arrêté (voir rubrique 4.2).

Élévations des enzymes pancréatiques

Des cas d'élévation des taux d'amylase et de lipase sont survenus chez les patients traités par Tabrecta (voir rubrique 4.8). Les taux d'amylase et de lipase doivent être contrôlés au début du traitement, puis régulièrement pendant le traitement par Tabrecta. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, Tabrecta doit être temporairement suspendu, la dose doit être réduite ou définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Toxicité embryo-fœtale

Sur la base des résultats issus des études menées sur les animaux et compte tenu de son mécanisme d'action, Tabrecta peut causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte, en raison de sa fœtotoxicité et de sa tératogénicité (voir rubrique 4.6). Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus si Tabrecta est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant le traitement par Tabrecta. Les femmes en âge de procréer sexuellement actives doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après la dernière dose. Avant de

débuter le traitement par Tabrecta, il convient de vérifier si les femmes en âge de procréer sont enceintes ou non.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires sexuelles enceintes, potentiellement enceintes ou qui pourraient débuter une grossesse doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après la dernière dose.

Risque de photosensibilité

Sur la base des résultats issus des études menées sur les animaux, il existe un risque potentiel de réactions de photosensibilité associé à Tabrecta (voir rubrique 5.3). Dans l'étude GEOMETRY mono-1, il était recommandé aux patients de limiter l'exposition directe aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement par Tabrecta et d'adopter les mesures de protection suivantes : utilisation d'écran solaire sur les parties du corps exposées, port de vêtements de protection et de lunettes de soleil. Ces mesures doivent être maintenues pendant au moins 7 jours après la dernière dose.

Interactions avec d'autres médicaments

Il existe un risque potentiel d'interactions médicamenteuses avec Tabrecta soit en tant qu'auteur de l'interaction soit victime de celle-ci (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le capmatinib est métabolisé par l'enzyme CYP3A4 et l'aldéhyde-oxydase. Le risque d'interaction médicamenteuse via l'aldéhyde-oxydase n'a pas été évalué car il n'existe pas d'inhibiteurs approuvés cliniquement significatifs.

Effet des autres médicaments sur Tabrecta

Inhibiteurs puissants du CYP3A

Chez des sujets sains, la co-administration d'une dose unique de 200 mg de capmatinib et de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A (200 mg une fois par jour pendant 10 jours), a augmenté de 42 % l'ASC_{inf} du capmatinib, sans modification de sa C_{max} par rapport à l'administration du capmatinib seul. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout effet indésirable lors de la co-administration de Tabrecta et d'inhibiteurs puissants du CYP3A, y compris mais pas uniquement, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kéroconazole, l'association lopinavir/ritonavir, la néfazodone, le neflifavir, le posaconazole, le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir, la télithromycine, le vérapamil et le voriconazole.

Inducteurs puissants du CYP3A

Chez des sujets sains, la co-administration d'une dose unique de 400 mg de capmatinib et de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A (600 mg une fois par jour pendant 9 jours), a diminué de 67 % l'ASC_{inf} du capmatinib et a diminué de 56 % sa C_{max} par rapport à l'administration du capmatinib seul. Les diminutions de l'exposition au capmatinib peuvent réduire l'activité antitumorale de Tabrecta. La co-administration de Tabrecta et d'inducteurs puissants du CYP3A, y compris mais pas uniquement, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) doit être évitée. Le recours à un médicament alternatif n'induisant pas ou peu le CYP3A doit être envisagé.

Inducteurs modérés du CYP3A

Des simulations à l'aide de modèles pharmacocinétiques physiologiques (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) ont prédit que la co-administration d'une dose de 400 mg de capmatinib et

de l'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A (600 mg par jour pendant 20 jours), entraînerait une diminution de 44 % de l'ASC_{0-12h} du capmatinib et une diminution de 34 % de sa C_{max} à l'état d'équilibre par rapport à l'administration du capmatinib seul. Les diminutions de l'exposition au capmatinib peuvent réduire l'activité antitumorale de Tabrecta. Il convient d'être prudent lors de la co-administration de Tabrecta et d'inducteurs modérés du CYP3A.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

Le capmatinib montre une solubilité pH-dépendante et devient peu soluble lorsque le pH augmente *in vitro*. Chez des sujets sains, la co-administration d'une dose unique de 600 mg de capmatinib et du rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (20 mg une fois par jour pendant 4 jours), a diminué de 25 % l'ASC_{inf} du capmatinib et a diminué de 38 % sa C_{max} par rapport à l'administration du capmatinib seul. Il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre le capmatinib et les médicaments réducteurs de l'acide gastrique se produisent, car la co-administration de rabéprazole n'a eu aucun effet significatif sur l'exposition au capmatinib.

Effets de Tabrecta sur les autres médicaments

Substrats des enzymes CYP

Une inhibition modérée de CYP1A2 a été observée lors de la co-administration du capmatinib et de caféine, substrat sensible du CYP1A2. La co-administration de capmatinib (400 mg deux fois par jour) et de caféine a augmenté de 134 % l'ASC_{inf} de la caféine. Si le capmatinib est co-administré avec des substrats de CYP1A2 à marge thérapeutique étroite, comme la théophylline et la tizanidine, une réduction de la dose du médicament co-administré peut être requise.

Le risque que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre le capmatinib et les substrats de CYP3A se produisent est peu probable, car la co-administration de capmatinib n'a eu aucun effet significatif sur l'exposition au midazolam (substrat de CYP3A).

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)

Chez les patients atteints de cancer, la co-administration de la digoxine (substrat de la P-gp) et de multiples doses de capmatinib (400 mg deux fois par jour) a augmenté de 47 % l'ASC_{inf} de la digoxine et a augmenté de 74 % sa C_{max} par rapport à l'administration de la digoxine seule. Chez les patients atteints de cancer, la co-administration de la rosuvastatine (substrat de BCRP) et de multiples doses de capmatinib (400 mg deux fois par jour) a augmenté de 108 % l'ASC_{inf} de la rosuvastatine et a augmenté de 204 % sa C_{max} par rapport à l'administration de la rosuvastatine seule. La co-administration de Tabrecta et d'un substrat de P-gp ou de BCRP peut augmenter l'incidence et la sévérité des effets indésirables de ces substrats. Il convient d'être prudent lors de la co-administration de Tabrecta et de substrats de P-gp (digoxine, dabigatran, étexilate, colchicine, sitagliptine, saxagliptine et posaconazole) ou de BCRP (méthotrexate, rosuvastatine, pravastatine, mitoxantrone et sulfasalazine). Si le capmatinib est co-administré avec des substrats de P-gp ou de BCRP à marge thérapeutique étroite, une réduction de la dose du médicament co-administré peut être requise.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer sexuellement actives doivent utiliser une méthode efficace de contraception (méthodes avec un résultat de taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant le traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après la dernière dose.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires sexuelles enceintes, potentiellement enceintes ou qui pourraient débuter une grossesse doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du capmatinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats issus des études menées chez l'animal et compte tenu de son mécanisme d'action, capmatinib est susceptible de provoquer des malformations graves chez l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Tabrecta ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec capmatinib.

Il convient de vérifier si les femmes en âge de procréer sont enceintes ou non avant de commencer le traitement par Tabrecta.

Allaitement

On ne sait pas si le capmatinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel après l'administration de Tabrecta. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excration du capmatinib ou de ses métabolites dans le lait animal. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Tabrecta et au moins 7 jours après la dernière dose.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de capmatinib sur la fertilité humaine. Aucune étude de fertilité avec capmatinib n'a été menée chez les animaux.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tabrecta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'œdème périphérique (68,1 %), les nausées (45,0 %), la fatigue (35,6 %), l'augmentation de la créatininémie (35,0 %), les vomissements (25,6 %), la dyspnée (23,8 %), la diminution de l'appétit (21,9 %) et les douleurs dorsales (21,3 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont l'œdème périphérique (17,5 %), l'augmentation de la lipase (9,4 %), la fatigue (8,8 %), l'augmentation des ALAT (8,1 %), la dyspnée (6,9 %) et l'augmentation de l'amylase (5,6 %).

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 38 des 160 patients (23,8 %) ayant reçu Tabrecta. Les effets indésirables graves observés chez > 2 % des patients comprenaient la dyspnée (6,3 %), PID/pneumopathie (5,0 %), l'infection cutanée bactérienne (3,1 %) et l'œdème périphérique (3,1 %).

Des interruptions de traitement ont été rapportées chez 84 des 160 patients (52,5 %). Les effets indésirables ayant nécessité une interruption de traitement comprenaient : l'œdème périphérique (16,9 %), l'augmentation de la créatininémie (13,1 %), l'augmentation de la lipase (8,1 %), les nausées (8,1 %), l'augmentation des ALAT (6,3 %), l'augmentation de l'amylase (5,6 %), la fatigue (5,6 %), les vomissements (5,6 %), la dyspnée (4,4 %), l'augmentation de la bilirubine sanguine (3,1 %) et l'augmentation des ASAT (3,1 %).

Des réductions de dose ont été rapportées chez 53 des 160 patients (33,1 %). Les effets indésirables ayant nécessité des réductions de dose comprenaient l'œdème périphérique (18,8 %), l'augmentation des ALAT (5,0 %), une augmentation de la créatinine sanguine (3,8 %), la fatigue (3,1 %) et les nausées (2,5 %).

Un arrêt définitif a été rapporté chez 22 des 160 patients (13,8 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt définitif de Tabrecta étaient : la PID/pneumopathie (3,8 %) l'œdème périphérique (2,5 %), l'augmentation des ASAT (1,9 %), la fatigue (1,9 %) l'augmentation des ALAT (1,3 %), l'augmentation de la bilirubine sanguine (1,3 %), la dyspnée (1,3 %), l'augmentation de la lipase (1,3 %), l'augmentation de l'amylase (0,6 %), l'augmentation de la créatininémie (0,6 %) et l'urticaire (0,6 %).

Tableau listant les effets indésirables

La sécurité de Tabrecta a été évaluée chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, dans une étude pivot de phase 2, mondiale, prospective, multi cohorte, non randomisée, en ouvert (GEOMETRY mono-1), dans toutes les cohortes (N = 373), indépendamment de leur statut en matière de traitement antérieur ou de dérégulation de MET (mutation et/ou amplification). Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez 160 patients présentant une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 exposés au capmatinib à la dose recommandée, tandis que les fréquences des variations des paramètres biologiques sont basées sur l'aggravation d'au moins un grade par rapport à la valeur initiale (classification selon les critères CTCAE version 4,03). Le profil de sécurité pour tous les patients de GEOMETRY mono-1 (N=373) et pour les patients présentant une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 (N=160) est comparable. La durée médiane d'exposition au capmatinib dans la cohorte de patients MET-mutés était de 34,9 semaines (intervalle : 0,4 à 269,6 semaines). Parmi les patients ayant reçu capmatinib, 55,0 % ont été exposés au médicament pendant au moins 6 mois et 36,3 % pendant au moins un an.

Les effets indésirables observés pendant les études cliniques (tableau 3) sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés par fréquence, avec les effets les plus fréquents en premier. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante utilise la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 Effets indésirables observés chez les patients (N = 160) présentant des mutations de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 dans l'étude GEOMETRY mono-1

Effet indésirable	Tous grades Catégorie de fréquence	Tous grades %	Grade 3/4 %
Infections et infestations			
Cellulite	Fréquent	5,6	2,5*
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	Très fréquent	21,9	1,3*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Dyspnée	Très fréquent	23,8	6,9*
Toux	Très fréquent	17,5	0,6*
PID/pneumopathie ¹	Fréquent	7,5	4,4*
Affections gastro-intestinales			
Vomissement	Très fréquent	25,6	0,6*
Nausée	Très fréquent	45,0	0,6*
Diarrhée	Très fréquent	16,9	-
Constipation	Très fréquent	13,1	1,3*
Troubles du système immunitaire			
Hypersensibilité [†]	Peu fréquent	0,3	0,3

Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Prurit	Très fréquent	10,6	0,6*
Eruption cutanée ²	Très fréquent	10,0	-
Urticaire	Fréquent	2,5	0,6*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème périphérique ³	Très fréquent	68,1	17,5*
Fièvre ⁴	Très fréquent	11,9	1,3*
Fatigue ⁵	Très fréquent	35,6	8,8*
Douleur dorsale	Très fréquent	21,3	1,3*
Perte de poids	Très fréquent	12,5	-
Douleur thoracique non cardiaque ⁶	Fréquent	9,4	1,3*
Investigations			
Diminution de l'albuminémie	Très fréquent	78,3	1,9*
Augmentation de la créatinine	Très fréquent	74,5	0,6*
Augmentation de lalanine aminotransférase	Très fréquent	45,9	11,5
Augmentation de l'amylase	Très fréquent	37,2	7,1
Augmentation de la lipase	Très fréquent	33,3	11,5
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent	33,8	5,7
Diminution du phosphate	Très fréquent	30,1	4,5
Diminution du sodium	Très fréquent	22,9	4,5
Augmentation de la bilirubine	Fréquent	8,3	0,6*

1 « PID/pneumopathie » inclut les termes préférentiels (TP) suivants : PID, pneumopathie et pneumonie organisée.

2 « Eruption » inclut les TP suivants : éruption, éruption maculo-papuleuse et éruption vésiculeuse.

3 « Œdème périphérique » inclut les TP suivants : œdème périphérique et gonflement périphérique.

4 « Fièvre » inclut les TP suivants : augmentation de la température corporelle et fièvre

5 « Fatigue » inclut les TP suivants : fatigue et asthénie.

6 « Douleur thoracique non cardiaque » inclut les TP suivants : gêne thoracique, douleur musculo-squelettique thoracique et douleur thoracique non cardiaque.

* Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été signalé dans le cadre de l'étude GEOMETRY mono-1 avec des patients présentant une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14.

† Une hypersensibilité a été observée chez les patients atteints de tumeurs solides traités par Tabrecta en monothérapie (N=580). Une hypersensibilité a également été observée depuis la commercialisation et dans les programmes d'accès précoce avec Tabrecta.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë (n=1), d'insuffisance rénale (n=4) et de pancréatite aiguë (n=1) ont été rapporté dans l'étude GEOMETRY mono-1 chez des patients MET-amplifiés.

Description des effets indésirables particuliers

PID/pneumopathie

Des PID/pneumopathie de tout grade ont été rapportés chez 12 des 160 patients (7,5 %). Des cas de PID/pneumopathie de grade 3 ont été rapportés chez 7 patients (4,4 %), dont un cas fatal de pneumopathie lié au traitement (0,6 %) et un cas fatal de pneumonie organisée (0,6%). Une PID/pneumopathie est survenue chez 6 des 63 patients (9,5 %) ayant des antécédents de radiothérapie et chez 6 des 97 patients (6,2 %) n'ayant pas reçu de radiothérapie antérieure. Tabrecta a été arrêté chez six patients (3,8 %) en raison d'une PID/pneumopathie. La majorité des PID/pneumopathies sont apparues dans les 3 premiers mois de traitement environ. Le délai médian d'apparition d'une PID/pneumopathie de grade 3 ou plus était de 7,9 semaines (intervalle : 0,7 à 88,4 semaines).

Effets hépatiques

Des augmentations des ALAT/ASAT de tout grade ont été rapportés chez 24 des 160 patients (15,0 %). Des augmentations des ALAT/ASAT de grade 3 ou 4 ont été observées chez 13 des 160 patients (8,1 %) traités par Tabrecta. Tabrecta a été arrêté chez trois patients (1,9 %) en raison d'augmentations des ALAT/ASAT. La plupart des augmentations des ALAT/ASAT sont apparues dans les 3 premiers mois de traitement environ. Le délai médian d'apparition des augmentations des ASAT/ALAT de grade 3 ou plus était de 6,4 semaines (intervalle : 2,1 à 17,9 semaines).

Augmentation des enzymes pancréatiques

Des augmentations de tout grade de l'amylase et de la lipase ont été rapportées chez 27 des 160 patients (16,9 %). Des augmentations de l'amylase/lipase de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 18 sur 160 patients (11,3 %) traités avec Tabrecta. Tabrecta a été arrêté chez trois patients (1,9 %) en raison d'augmentations de l'amylase/lipase. Le délai médian d'apparition des augmentations de l'amylase et de la lipase de grade 3 ou plus était de 10,1 semaines (intervalle : 2,3 à 68,0 semaines).

Oedème périphérique

Des œdèmes périphériques de tout grade ont été rapportés chez 109 des 160 patients (68,1 %). Cet effet indésirable inclut les TP suivants : œdème périphérique, qui était le plus fréquent avec 65,6% et gonflement périphérique qui est survenu chez 4,4 % des patients. Un œdème périphérique de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 28 des 160 patients (17,5 %) traités par Tabrecta. Quatre patients (2,5 %) ont arrêté Tabrecta à cause d'un œdème périphérique. Le délai médian d'apparition d'un œdème périphérique de grade 3 ou supérieur était de 30,1 semaines (intervalle : 1,4 à 219,1 semaines).

Populations particulières

Personnes âgées

Sur les 160 patients présentant des mutations de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 de MET dans l'étude GEOMETRY mono-1 qui ont reçu 400 mg deux fois par jour de capmatinib, 85 % avait 65 ans ou plus, et 4,4 % avait 85 ans ou plus. La fréquence des événements de grade ≥ 3 augmentait avec l'âge. Les événements graves liés au traitement étaient plus fréquents chez les patients âgés de ≥ 65 à < 75 ans (23,2 %) et les patients âgés de ≥ 85 ans (28,6 %) en comparaison aux patients âgés de ≥ 75 à < 85 ans (8,5 %) et aux patients de moins de 65 ans (8,3 %), bien que cette comparaison soit limitée par la petite taille de l'échantillon chez les patients âgés de ≥ 85 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il existe une expérience limitée concernant le surdosage dans les études cliniques avec Tabrecta. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et des mesures générales de support ainsi qu'un traitement symptomatique doivent être mis en place en cas de suspicion de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01EX17.

Mécanisme d'action

Le capmatinib est un inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase MET. Le capmatinib inhibe la phosphorylation de MET (autophosphorylation et phosphorylation déclenchée par le ligand facteur de croissance hépatocytaire HGF [*hepatocyte growth factor*]), la phosphorylation médiée par MET des protéines de signalisation en aval, ainsi que la prolifération et la survie des cellules cancéreuses MET-dépendantes.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Le capmatinib n'a pas allongé l'intervalle QT de manière cliniquement significative après l'administration de Tabrecta à la dose recommandée.

Détection du statut d'un saut de l'exon 14 de MET

Dans GEOMETRY mono-1, les mutations de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 ont été déterminées en utilisant un test PCR qualitatif en temps réel (RT-PCR) conçu pour détecter la délétion de l'exon 14 de l'ARNm de MET dérivé de tissus humains fixés au formol et inclus en paraffine. Le test est indiqué comme une aide dans la sélection des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) dont les tumeurs portent une mutation MET provoquant la suppression de l'intégralité de l'exon 14 (141 bases) dans l'ARNm pour le traitement par capmatinib.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du capmatinib pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 (METex14) a été évaluée dans l'étude GEOMETRY mono-1 de phase II, prospective, multi-cohortes, non randomisée, en ouvert. Les patients (N = 373) ont été inclus dans les cohortes de l'étude en fonction de leur traitement antérieur et de leur statut de dérégulation de MET (mutation et/ou amplification). Les patients porteurs d'une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 (N = 160) ont été inclus dans les cohortes avec mutation de MET, indépendamment de l'amplification de MET. Les données d'efficacité démontrée de capmatinib sont issues des cohortes 4 et 6 qui ont recruté 100 patients précédemment traités.

Dans les cohortes MET-muté, les patients atteints d'un CBNPC éligibles ne devaient pas présenter de mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) (pas de délétions de l'exon 19 et de mutations par substitution L858R de l'exon 21), et devaient présenter un statut négatif pour la kinase du lymphome anaplasique ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) et une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 avec au moins une lésion mesurable d'après la version 1.1 des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ainsi qu'un indice de performance (IP) ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 1. Les patients présentant des métastases symptomatiques au niveau du système nerveux central (SNC) qui étaient neurologiquement instables ou avaient nécessité une augmentation des doses de corticoïdes au cours des 2 semaines précédentes pour la prise en charge des symptômes au niveau du SNC, les patients présentant une maladie cardiaque cliniquement significative non contrôlée ou les patients prétraités par un inhibiteur de MET ou d'HGF n'étaient pas éligibles pour l'étude.

Dans les cohortes MET-muté, un total de 100 patients adultes précédemment traités atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique et porteurs d'une mutation de MET ayant entraîné un saut

de l'exon 14 ont été inclus et traités par Tabrecta. Les patients avaient reçu 1 ou 2 lignes de traitement systémique pour leur maladie avancée, à l'exception de 3 patients (3,0 %) qui avaient reçu 3 lignes de traitement avant de recevoir capmatinib. La durée médiane d'exposition au capmatinib était de 27,9 semaines.

Les patients ont poursuivi leur traitement jusqu'à la survenue d'une progression documentée de la maladie, d'une intolérance au traitement ou jusqu'à ce que l'investigateur évalue que le traitement n'apportait plus de bénéfice clinique au patient.

Les données démographiques des patients précédemment traités étaient les suivantes : 56 % de femmes, âge médian de 70 ans (intervalle : 49 à 90 ans) ; 29 % des patients âgés de 75 ans ou plus ; 73 % de caucasiens ; 24 % d'asiatiques ; 1,0 % de patients noirs ; 59 % des patients n'avaient jamais fumé ; 37 % des patients étaient d'anciens fumeurs, 78 % présentaient un adénocarcinome ; 26 % avaient un IP ECOG de 0 ; 73 % avaient un IP ECOG de 1 et 17 % présentaient des métastases au niveau du SNC. La majorité des patients (62 %) avaient une maladie de stade IV. Quatre-vingt-onze pourcents des patients avaient reçu une chimiothérapie ; 86 % avaient reçu une chimiothérapie à base de platine ; 32 % avaient reçu une immunothérapie et 16 % avaient reçu 2 traitements systémiques.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse globale (TRG) déterminé par un comité de revue indépendant en aveugle (CRIA) d'après les critères RECIST 1.1. Le critère d'évaluation secondaire clé était la durée de réponse (DR) d'après le CRIA.

Les résultats d'efficacité de l'étude GEOMETRY mono-1 pour les patients présentant un CBNPC avec une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 précédemment traités sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 Résultats d'efficacité effectuées par le CRIA chez les patients atteints d'un CBNPC avec une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 précédemment traités ayant reçu Tabrecta dans l'étude GEOMETRY mono-1 (Dernière visite du dernier patient : 16 mai 2023)

Paramètres d'efficacité	Ensemble de la population précédemment traitée (N=100)	Cohorte 4 (2/3L) N = 69	Cohorte 6 (2L) N = 31
Taux de réponse globale^a (IC à 95 %)^b	44,0% (34,1, 54,3)	40,6 % (28,9 ; 53,1)	51,6 % (33,1 ; 69,8)
Réponse complète (RC), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Réponse partielle (RP), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Durée de réponse^a			
Nombre de répondeurs, n	44	28	16
Médiane, mois (IC à 95 %) ^c	9,72 (5,62, 12,98)	9,72 (5,55 ; 12,98)	9,05 (4,17 ; 27,60)

Abréviations : IC, intervalle de confiance.
TRG = RC + RP

^a Déterminée d'après les critères RECIST v1.1.
^b IC à 95 % binomial exact de Clopper et Pearson.
^c D'après une estimation de Kaplan-Meier.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tabrecta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique sur le traitement des tumeurs malines du poumon (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le capmatinib a montré des augmentations dose-proportionnelles de l'exposition systémique (ASC_{inf} et C_{max}) sur l'ensemble de l'intervalle de doses testées (200 mg à 400 mg deux fois par jour). L'état d'équilibre est attendu au bout d'environ 3 jours après l'administration orale de capmatinib à la posologie de 400 mg deux fois par jour, avec une moyenne géométrique du ratio d'accumulation de 1,39 (coefficients de variation [CV] : 42,9 %). La variabilité inter-individuelle du C_{max} et de l' ASC_{tau} a été estimée à respectivement 38 % et 40 %.

Absorption

Chez les hommes, l'absorption est rapide après l'administration orale de capmatinib. Dans des conditions de jeûne, le pic des taux plasmatiques de capmatinib (C_{max}) a été atteint environ 1 à 2 heures (T_{max}) après une dose orale de 400 mg de capmatinib en comprimés chez des patients atteints d'un cancer. En l'absence de jeûne, T_{max} a été atteint après environ 4 à 6 heures. L'absorption des comprimés de capmatinib après administration orale est estimée à plus de 70 %.

Effet de la nourriture

La nourriture n'altère pas la biodisponibilité du capmatinib de façon cliniquement significative. Tabrecta peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

Lorsque le capmatinib a été administré avec de la nourriture chez des sujets sains, l'administration orale d'une dose unique de 600 mg avec un repas riche en graisses a augmenté de 46 % l' ASC_{inf} du capmatinib et n'a pas modifié sa C_{max} par rapport à l'administration du capmatinib à jeun. L'ingestion d'un repas pauvre en graisses chez des sujets sains n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au capmatinib.

Lorsque capmatinib a été administré à la posologie de 400 mg deux fois par jour chez des patients atteints d'un cancer, l'exposition (ASC_{0-12h}) était similaire après l'administration du capmatinib avec de la nourriture et à jeun.

Distribution

Le capmatinib se lie à 96 % aux protéines plasmatiques humaines, indépendamment de la concentration. Le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre (Vee/F) est de 164 litres chez les patients atteints d'un cancer.

Le ratio sang/plasma était de 1,5 (intervalle de concentrations de 10 à 1 000 ng/ml), mais a diminué à 0,9 aux concentrations plus élevées (concentration de 10 000 ng/ml), ce qui indique une saturation de la distribution dans les érythrocytes.

Le capmatinib traverse la barrière hématoencéphalique (voir rubrique 5.3).

Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* ont indiqué que le capmatinib est principalement éliminé par métabolisme médié par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 (40 à 50 %) et l'aldéhyde-oxydase (40 %). La biotransformation du capmatinib se fait essentiellement par des réactions métaboliques de phase I, notamment la C-hydroxylation, la formation de lactame, la N-oxydation, la N-désalkylation, la formation d'acide carboxylique et des combinaisons de ces réactions. Les réactions de phase II impliquent la glucurono-conjugaison des métabolites oxygénés. Le composant radioactif le plus abondant dans le plasma est le capmatinib sous forme inchangée (42,9 % de l' ASC_{0-12h} de la radioactivité). Le principal métabolite circulant, M16 (CMN288), est pharmacologiquement inactif et représente 21,5 % de l' ASC_{0-12h} de la radioactivité dans le plasma.

Élimination

La demi-vie d'élimination effective (calculée d'après la moyenne géométrique du ratio d'accumulation) du capmatinib est de 6,54 heures. La moyenne géométrique de la clairance orale apparente à l'état d'équilibre (C_{Lee}/F) du capmatinib était de 19,8 litres/heure.

Le capmatinib est principalement éliminé par métabolisme, puis par excréition fécale. Après une administration unique par voie orale d'une gélule de [14C]-capmatinib chez des sujets sains, 78 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les fèces et 22 % dans l'urine. L'excration de capmatinib sous forme inchangée dans l'urine est négligeable.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune différence globale de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et 75 ans ou plus et les patients plus jeunes.

Effet de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et du poids

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le poids n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique au capmatinib.

Patients présentant une insuffisance rénale

D'après une analyse pharmacocinétique de population qui a inclus 207 patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [CL_{Cr}] ≥ 90 ml/min), 200 patients présentant une insuffisance rénale légère (CL_{Cr} de 60 à 89 ml/min) et 94 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CL_{Cr} de 30 à 59 ml/min), l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au capmatinib. Tabrecta n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CL_{Cr} de 15 à 29 ml/min) (voir rubrique 4.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Une étude a été menée chez des patients non atteints de cancer et présentant différents degrés d'insuffisance hépatique d'après la classification de Child-Pugh, avec une dose unique de 200 mg de capmatinib. La moyenne géométrique de l'exposition systémique (ASC_{inf}) du capmatinib a respectivement diminué d'environ 23 % et 9 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ($N = 6$) et modérée ($N = 8$) et a augmenté d'environ 24 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ($N = 6$) par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale ($N = 9$). L'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au capmatinib.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les relations exposition-réponse du capmatinib et l'évolution dans le temps de la réponse pharmacodynamique sont inconnues.

Évaluation *in vitro* du potentiel d'interactions médicamenteuses

Interactions entre les enzymes et Tabrecta

Les études *in vitro* ont montré que le capmatinib est un inhibiteur de CYP2C8, de CYP2C9 et de CYP2C19. Le capmatinib a également montré une induction faible du CYP2B6 et du CYP2C9 dans des hépatocytes humains en culture. Des simulations à l'aide de modèles PBPK ont prédit que l'administration de capmatinib à la posologie de 400 mg deux fois par jour ne devrait pas entraîner d'interaction cliniquement significative via les CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19.

Interactions entre les transporteurs et Tabrecta

D'après les données *in vitro*, le capmatinib est un substrat de la P-gp, mais pas un substrat de la BCRP ni de la protéine associée à la multirésistance des médicaments MRP2 (*multidrug resistance*-

associated protein). Le capmatinib n'est pas un substrat des transporteurs impliqués dans l'influx hépatique actif dans les hépatocytes humains primaires.

D'après les données *in vitro*, le capmatinib et son principal métabolite CMN288 ont montré une inhibition réversible des transporteurs rénaux MATE1 et MATE2K. Le capmatinib pourrait inhiber la MATE1 et la MATE2K aux concentrations cliniquement significatives.

D'après les données *in vitro*, le capmatinib a montré une inhibition réversible des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Toutefois, le capmatinib ne devrait pas entraîner d'inhibition cliniquement significative des transporteurs d'influx OATP1B1, OATP1B3 et OCT1 compte tenu de la concentration obtenue à la dose thérapeutique. Le capmatinib n'est pas un inhibiteur des transporteurs rénaux OAT1 et OAT3. Le capmatinib n'est pas un inhibiteur de la MRP2 *in vitro*.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité de l'administration répétée

Des signes évocateurs d'une toxicité au niveau du SNC (comme des tremblements et/ou convulsions) et des observations histopathologiques au niveau de la vacuolisation de la substance blanche dans les régions du thalamus/caudé/putamen du mésencéphale ont été observés chez des rats recevant des doses correspondant à $\geq 2,9$ fois l'exposition clinique chez l'Homme basée sur l'ASC à la dose de 400 mg deux fois par jour. Aucun signe de toxicité au niveau du SNC ou d'anomalie cérébrale n'a été observé lors des études menées sur les singes cynomolgus. La pertinence des observations au niveau du SNC chez les rats est inconnue pour l'Homme.

Le capmatinib a traversé la barrière hémato-encéphalique chez le rat, avec un ratio d'exposition cerveau/sang (ASC_{inf}) d'environ 9 %.

Une infiltration sous-capsulaire de neutrophiles minime à légère et réversible, associée à une nécrose cellulaire isolée a été observée dans le foie de singes mâles traités pendant 13 semaines à une dose correspondant à $\geq 4,7$ fois l'exposition clinique chez l'Homme basée sur l'ASC à la dose de 400 mg deux fois par jour.

Génotoxicité

Capmatinib n'est pas génotoxique d'après une série de tests standards *in vitro* et *in vivo*.

Toxicité sur la reproduction

Dans les études du développement embryofœtal menées chez les rats et les lapins, le capmatinib s'est montré tératogène et fœtotoxique à des doses ne provoquant pas de toxicité maternelle. Chez les rats, une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des portées et des fœtus présentant des malformations ont été observées avec une exposition maternelle correspondant à $\geq 0,89$ fois l'exposition clinique attendue (basée sur l'ASC). Chez les lapins, des malformations des membres, des poumons et de la langue ont été observées avec une exposition maternelle correspondant à $\geq 0,025$ fois l'exposition clinique attendue.

Photosensibilité

Des tests de photosensibilisation *in vitro* et *in vivo* avec le capmatinib ont suggéré une possible photosensibilisation avec le capmatinib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Mannitol
Crosppovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage

Tabrecta 150 mg comprimés pelliculés

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Tabrecta 200 mg comprimés pelliculés

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PE/PVDC (polychlorure de vinyle/polyéthylène/polychlorure de vinylidène) recouvertes d'un opercule en aluminium.

Boîtes contenant 60 ou 120 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1650/001-004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

20 juin 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie ;

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tabrecta 150 mg comprimés pelliculés
capmatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de capmatinib monohydraté équivalent à 150 mg de capmatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

60 comprimés
120 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tabrecta 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tabrecta 150 mg comprimés
capmatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTEION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tabrecta 200 mg comprimés pelliculés
capmatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de capmatinib monohydraté équivalent à 200 mg de capmatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1650/003

60 comprimés

EU/1/22/1650/004

120 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tabrecta 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tabrecta 200 mg comprimés
capmatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTEION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tabrecta 150 mg comprimés pelliculés Tabrecta 200 mg comprimés pelliculés capmatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tabrecta et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tabrecta ?
3. Comment prendre Tabrecta ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tabrecta ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tabrecta et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Tabrecta ?

Tabrecta contient la substance active capmatinib, qui appartient à une classe de médicament appelée inhibiteurs de protéine kinase.

Dans quel cas est-il utilisé ?

Tabrecta est un médicament utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Il est utilisé si le cancer du poumon est à un stade avancé ou s'est propagé à d'autres parties du corps (métabolique) et s'il est dû à une modification (mutation) dans un gène qui fabrique une enzyme appelée MET.

Votre tumeur ou votre sang seront analysés pour détecter certaines mutations dans ce gène. Votre cancer est susceptible de répondre au traitement par Tabrecta si le résultat de cette analyse est positif.

Comment Tabrecta agit-il ?

Tabrecta permet de ralentir ou d'arrêter la croissance et la propagation de votre cancer du poumon s'il est dû à une mutation dans un gène qui fabrique MET.

Si vous avez des questions sur la façon dont Tabrecta agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tabrecta ?

Ne prenez jamais Tabrecta

- si vous êtes allergique au capmatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Tabrecta :

- si vous avez ou avez eu des problèmes pulmonaires ou respiratoires autres que votre cancer du poumon ;
- si vous avez ou avez eu des problèmes hépatiques ;
- si vous avez ou avez eu des problèmes pancréatiques.

Limitez l'exposition directe au soleil et aux rayonnements ultraviolets (UV) artificiels pendant votre traitement par Tabrecta. Utilisez un écran solaire, portez des lunettes de soleil et des vêtements qui couvrent votre peau et évitez les bains de soleil pendant votre traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après l'arrêt du traitement.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez une réaction allergique pendant le traitement par Tabrecta :

- Les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée, une urticaire, une fièvre, une difficulté à respirer ou une hypotension.

Surveillance pendant votre traitement par Tabrecta

Votre médecin vous fera faire des analyses de sang avant que vous ne commenciez le traitement par Tabrecta pour contrôler vos fonctions hépatique et pancréatique. Votre médecin continuera de contrôler vos fonctions hépatique et pancréatique pendant le traitement par Tabrecta.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou aux adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas encore été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Tabrecta

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est particulièrement important que vous mentionniez si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour traiter les convulsions, tels que la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne ;
- millepertuis (également connu sous le nom *Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres pathologies ;
- médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, tels que la rifampicine ;
- antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que la téthromycine et la clarithromycine ;
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, tels que le kéroconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole ;
- médicaments utilisés pour traiter le VIH/SIDA, tels que le ritonavir (seul ou associé au lopinavir), le saquinavir, l'indinavir, le nelfinavir et l'éfavirenz ;
- médicaments utilisés pour traiter l'hépatite, tels que le télaprévir ;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, tels que la néfazodone ;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les problèmes cardiaques, tels que le vérapamil ;
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes respiratoires, tels que la théophylline ;
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires, tels que la tizanidine ;
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, tels que la digoxine ;
- médicaments utilisés pour traiter les caillots sanguins, tels que le dabigatran étexilate ;
- médicaments utilisés pour traiter la goutte, tels que la colchicine ;

- médicaments utilisés pour traiter le diabète, tels que la sitagliptine, la saxagliptine ;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypercholestérolémie, tels que la rosuvastatine, pravastatine ;
- médicaments utilisés pour traiter certains types de cancer ou maladies auto-immunes, tels que le méthotrexate, mitoxantrone ;
- sulfasalazine, un médicament utilisé pour traiter l'inflammation intestinale et rhumatismale des articulations.

Si vous prenez un médicament dont vous n'êtes pas sûr(e) qu'il relève de la liste ci-dessus, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Vous devez également informer votre médecin si un nouveau médicament vous est prescrit alors que vous prenez déjà Tabrecta.

Grossesse et allaitement

Tabrecta peut avoir des effets nocifs sur votre enfant à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous fera faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par Tabrecta pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant la durée du traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après l'arrêt du traitement pour éviter de débuter une grossesse. Interrogez votre médecin à propos des méthodes de contraception efficaces.

Si vous débutez une grossesse ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte pendant que vous prenez Tabrecta, informez votre médecin immédiatement. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels liés à la prise de Tabrecta pendant la grossesse.

Si vous êtes un homme et que votre partenaire est enceinte ou pourrait débuter une grossesse, vous devez utiliser des préservatifs pendant la durée du traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après l'arrêt du traitement.

On ne sait pas si Tabrecta passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant la durée du traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tabrecta ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

Tabrecta contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Tabrecta ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Ne dépassez pas la dose recommandée prescrite par votre médecin.

Quelle quantité de Tabrecta prendre ?

La dose recommandée est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) pris par voie orale deux fois par jour pendant ou en dehors des repas. Prendre Tabrecta deux fois par jour à la même heure tous les jours vous aidera à vous rappeler quand prendre votre médicament. Si vous avez des difficultés à avaler les comprimés, prenez Tabrecta avec de la nourriture.

Votre médecin vous dira exactement combien de comprimés de Tabrecta vous devez prendre. Votre médecin peut modifier la dose pendant le traitement par Tabrecta si vous présentez certains effets indésirables. Ne modifiez pas votre dose sans en parler à votre médecin.

Avalez les comprimés de Tabrecta en entier. Ils ne doivent être ni cassés, ni mâchés, ni écrasés.

Si vous vomissez après la prise de Tabrecta, ne prenez pas d'autres comprimés de Tabrecta avant la prochaine prise programmée.

Combien de temps prendre Tabrecta ?

Continuez de prendre Tabrecta aussi longtemps que votre médecin vous le dira.

Il s'agit d'un traitement à long terme, pouvant durer plusieurs mois voire plusieurs années. Votre médecin surveillera votre état pour vérifier que le traitement produit l'effet escompté.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par Tabrecta, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Tabrecta que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une quantité trop importante de Tabrecta ou si quelqu'un d'autre a accidentellement pris votre médicament, contactez immédiatement un médecin ou un hôpital pour savoir comment réagir. Montrez la boîte de Tabrecta. Un traitement médical peut être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Tabrecta

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Attendez plutôt le moment prévu pour la dose suivante.

Si vous arrêtez de prendre Tabrecta

Votre médecin peut arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par Tabrecta si vous présentez certains effets indésirables. N'arrêtez pas de prendre votre médicament à moins que votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves énumérés ci-dessous, **prévenez immédiatement votre médecin**. Il pourrait vous conseiller d'arrêter de prendre ce médicament ou pourrait changer votre dose.

Très fréquents : peuvent toucher plus d'1 personne sur 10

- Résultats anormaux d'analyses sanguines tels qu'un taux élevé d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) pouvant être un signe de problèmes hépatiques.
- Résultats anormaux de tests sanguins tels qu'un taux élevé d'amylase et/ou de lipase qui peut être un signe de problèmes pancréatiques.

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Résultats anormaux d'analyses sanguines tels qu'un taux élevé de bilirubine pouvant être un signe de problèmes hépatiques ;
- Toux, fièvre, difficultés à respirer, essoufflement ou respiration sifflante pouvant être un signe d'inflammation des poumons (pneumopathie, pneumopathie interstitielle diffuse) ;
- Emissions d'urines moins fréquentes que d'habitude ou quantité d'urine plus faible que d'habitude pouvant être un signe de problèmes rénaux (insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë).

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- Douleur sévère dans le haut de l'estomac pouvant être un signe d'inflammation du pancréas (pancréatite aiguë).
- Réaction allergique (hypersensibilité) pouvant inclure une éruption cutanée, une urticaire, une fièvre, une difficulté à respirer ou une hypotension.

Autres effets indésirables possibles

D'autres effets indésirables sont énumérés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent graves, informez-en votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Très fréquents : peuvent toucher plus d'1 personne sur 10

- Gonflement au niveau des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique) ;
- Nausées et/ou vomissements ;
- Sensation de fatigue et/ou de faiblesse (fatigue, asthénie) ;
- Essoufflement (dyspnée) ;
- Perte d'appétit ;
- Douleurs dans le dos ;
- Toux ;
- Troubles du transit intestinal (diarrhée ou constipation) ;
- Perte de poids ;
- Fièvre (pyrexie) ;
- Démangeaisons sans éruption cutanée (prurit) ;
- Éruption cutanée.

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Douleurs dans la poitrine ;
- Douleur, sensibilité, rougeur, chaleur ou gonflement au niveau de la peau pouvant être un signe d'infection cutanée bactérienne (cellulite) ;
- Démangeaisons avec éruption cutanée (urticaire).

Résultats anormaux d'analyses sanguines

Pendant le traitement par Tabrecta, les résultats des analyses sanguines peuvent être anormaux, ce qui peut être le signe de problèmes au niveau des reins, du foie ou des électrolytes. Cela inclut les résultats suivants :

Très fréquents : peuvent toucher plus d'1 personne sur 10

- Faible taux d'albumine dans le sang ;
- Taux élevé de créatinine dans le sang (substance éliminée par les reins) ;
- Faible taux de phosphate dans le sang ;
- Faible taux de sodium dans le sang.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tabrecta ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été ouvert.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tabrecta

- La substance active est le capmatinib.
- Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient du dichlorhydrate de capmatinib monohydraté équivalent à 150 mg de capmatinib.
- Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient du dichlorhydrate de capmatinib monohydraté équivalent à 200 mg de capmatinib.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, mannitol, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium (voir « Tabrecta contient du sodium » à la rubrique 2).
 - Pelliclage du comprimé (150 mg) : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).
 - Pelliclage du comprimé (200 mg) : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Tabrecta et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) de Tabrecta 150 mg sont des comprimés ovales de couleur brun-orange pâle. Ils portent l'inscription « DU » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face. Taille approximative : 18,3 mm (longueur) × 7,3 mm (largeur).

Les comprimés pelliculés (comprimés) de Tabrecta 200 mg sont des comprimés ovales de couleur jaune. Ils portent l'inscription « LO » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face. Taille approximative : 20,3 mm (longueur) × 8,1 mm (largeur).

Les comprimés pelliculés de Tabrecta sont fournis en plaquettes et sont disponibles en boîtes de 60 ou de 120 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europahm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.