

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tabrecta 150 mg filmuhúðaðar töflur

Tabrecta 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Tabrecta 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur capmatinibtvíhýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 150 mg af capmatinibi.

Tabrecta 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur capmatinibtvíhýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af capmatinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Tabrecta 150 mg filmuhúðaðar töflur

Fölbrúnappelsínulit, sporöskjulaga, ávöl filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, án skoru með „DU“ ígreipt á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn. Stærð u.þ.b 18,3 mm (lengd) x 7,3 mm (breidd).

Tabrecta 200 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, sporöskjulaga, ávöl filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, án skoru með „LO“ ígreipt á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn. Stærð u.þ.b 20,3 mm (lengd) x 8,1 mm (breidd).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tabrecta sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með breytingum sem leiða til yfirhlaups táknaðar 14 í þekjuvefsumbreytingar bandvefsgeninu (MET; mesenchymal-epithelial transition factor gene) (METex14 skipping), sem þurfa altæka meðferð í kjölfar fyrri ónæmismeðferðar og/eða krabbameinslyfjameðferðar sem byggist á platínu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinsmeðferð á að hefja meðferð með Tabrecta og hafa eftirlit með henni.

Val á sjúklingum fyrir meðferð með Tabrecta á að vera samkvæmt genabreytingum sem leiða til METex14 yfirhlaups stökkbreytingar í æxlisvef eða plasmásýni samkvæmt fullgildu prófi. Ef genabreyting greinist ekki í plasmásýni skal rannsaka æxlisvef (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur Tabrecta er 400 mg til inntöku tvisvar á dag með eða án fæðu.

Meðferð á að halda áfram samkvæmt einstaklingsbundnu öryggi og þolanleika og svo lengi sem klíniskur ávinningur er af meðferðinni.

Ef skammti af Tabrecta er sleppt eða ef sjúklingur kastar upp á ekki að bæta upp þann skammt heldur taka næsta skammt á áætluðum tíma.

Breytingar á skömmtum

Áætlun um ráðlagða skammtaminnkun til þess að takast á við aukaverkanir samkvæmt einstaklingsbundnu öryggi og þolanleika er í töflu 1.

Tafla 1 Áætlun um skammtaminnkun Tabrecta

Skömmtun	Skammtar	Fjöldi taflna og styrkleiki
Upphafsskammtur	400 mg tvisvar á dag	Tvær 200 mg töflur / tvisvar á dag
Fyrsta skammtaminnkun	300 mg tvisvar á dag	Tvær 150 mg töflur / tvisvar á dag
Seinni skammtaminnkun	200 mg tvisvar á dag	Ein 200 mg tafla / tvisvar á dag

Skammtar af Tabrecta sem eru minni en 200 mg tvisvar á dag hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum.

Ráðleggingar um breytingar á skömmtum Tabrecta vegna aukaverkana eru í töflu 2.

Tafla 2 Breytingar á skömmtum Tabrecta til þess að takast á við aukaverkanir

Aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á skömmtum
Millivefslungnasjúkdómur/ millivefsbólga í lungum	Hvaða stig sem er sem tengist meðferðinni	Meðferð með Tabrecta hætt fyrir fullt og allt.
Eingöngu hækkun ALAT og/eða ASAT frá upphafsgildi án samhliða hækkunar bilirúbíns	3. stig ($>5,0$ til $\leq 20,0 \times \text{ULN}$)	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til upphafsgildi ALAT/ASAT er náð. Ef upphafsgildi næst innan 7 daga er gjöf Tabrecta hafin á ný með sama skammti, annars er meðferð með Tabrecta hafin með minni skammti samkvæmt töflu 1.
	4. stig ($>20,0 \times \text{ULN}$)	Meðferð með Tabrecta hætt fyrir fullt og allt.
Hækkun ALAT og/eða ASAT ásamt hækkun heildarbilirúbíns án gallteppu eða rauðkornarofs	Ef gildi ALAT og/eða ASAT verður $>3 \times \text{ULN}$ ásamt heildarbilirúbíni $>2 \times \text{ULN}$, án tillits til upphafsgildis	Meðferð með Tabrecta hætt fyrir fullt og allt.

Eingöngu hækkun heildarbilirúbins frá upphafsgildi án samhliða hækkunar ALAT og/eða ASAT	2. stig ($>1,5$ til $\leq 3,0 \times \text{ULN}$)	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til upphafsgildi bilirúbins er náð. Ef upphafsgildi næst innan 7 daga er gjöf Tabrecta hafin á ný með sama skammti, annars er meðferð með Tabrecta hafin með minni skammti samkvæmt töflu 1.
	3. stig ($>3,0$ til $\leq 10,0 \times \text{ULN}$)	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til upphafsgildi bilirúbins er náð. Ef upphafsgildi næst innan 7 daga er gjöf Tabrecta hafin á ný með minni skammti samkvæmt töflu 1, annars er meðferð með Tabrecta hætt fyrir fullt og allt.
	4. stig ($>10,0 \times \text{ULN}$)	Meðferð með Tabrecta hætt fyrir fullt og allt.
Aukið kreatínín í sermi	2. stig ($>1,5$ til $\leq 3,0 \times \text{ULN}$)	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til upphafsgildi kreatíníns í sermi er náð. Ef upphafsgildi er náð er gjöf Tabrecta hafin á ný með sama skammti.
	3. stig ($>3,0$ til $\leq 6,0 \times \text{ULN}$)	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til upphafsgildi kreatíníns í sermi er náð. Ef upphafsgildi er náð er gjöf Tabrecta hafin á ný með minni skammti samkvæmt töflu 1.
	4. stig ($>6,0 \times \text{ULN}$)	Meðferð með Tabrecta hætt fyrir fullt og allt.
Uppköst	2. stig	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til stigi ≤ 1 er náð. Ef stigi ≤ 1 er náð er meðferð með Tabrecta hafin á ný með sama skammti.
	3. stig	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til stigi ≤ 2 er náð. Ef stigi ≤ 2 er náð er meðferð með Tabrecta hafin á ný með minni skammti samkvæmt töflu 1.
	4. stig	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til stigi ≤ 2 er náð. Ef stigi ≤ 2 er náð er meðferð með Tabrecta hafin á ný með minni skammti samkvæmt töflu 1.

Aðrar aukaverkanir	2. stig	Skammti viðhaldið. Ef aukaverkun þolist ekki á að íhuga tímabundið hlé á meðferð með Tabrecta þar til aukaverkun hefur gengið til baka, þá er meðferð með Tabrecta hafin á ný með minni skammti samkvæmt töflu 1.
	3. stig	Tímabundið hlé gert á meðferð með Tabrecta þar til aukaverkun hefur gengið til baka, þá er meðferð með Tabrecta hafin á ný með minni skammti samkvæmt töflu 1.
	4. stig	Meðferð með Tabrecta hætt fyrir fullt og allt.
Skammstafanir: ALAT, alanín amínótransferasi; ASAT, aspartat amínótransferasi; ULN, efri mörk eðlilegra gilda. Stig samkvæmt CTCAE útgáfu 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Upphafsgildi = á þeim tímapunkti þegar meðferðin hófst.		

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta á varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þar sem Tabrecta hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tabrecta hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Tabrecta er ætlað til inntöku tvisvar á dag með eða án fæðu. Mælt er með að sjúklingar með kyngingarerfiðleika taki Tabrecta með mat. Töflurnar á að gleypa heilar til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mat á stöðu breytinga sem leiða til yfirhlaups táknraðar 14 í MET geni (METex14 skipping)

Við greiningu á því hvort breytingar sem leiða til yfirhlaups táknraðar 14 í MET geni séu til staðar með því að nota vefjasýni eða plasmasýni, er mikilvægt að valið sé vel gildað og öflugt próf til að koma í veg fyrir falsk-neikvæðar eða falsk-jákvæðar niðurstöður. Lýsing á prófunum sem notaðar voru í klínísku rannsóknunum er í kafla 5.1.

Millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum

Millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum sem getur verið banvænt ástand hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu Tabrecta (sjá kafla 4.8). Tafarlaus rannsókn er nauðsynleg ef ný eða versnandi einkenni frá lungum koma fram sem benda til millivefslungnasjúkdóms/millivefsbólgu í lungum (t.d. mæði, hósti, hiti). Notkun Tabrecta á að fresta tafarlaust ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm/millivefsbólgu í lungum og hætta á meðferð tafarlaust ef engar aðrar hugsanlegar ástæður eru fyrir millivefslungnasjúkdómi/millivefsbólgu í lungum (sjá kafla 4.2).

Áhrif á lifur

Hækkun transamínasa kom fram hjá sjúklingum sem fengu Tabrecta (sjá kafla 4.8). Gera á próf á lifrarsíðum (þ.m.t. ALAT, ASAT og heildarbilirúbín) áður en meðferð hefst, á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuði meðferðar, síðan mánaðarlega eða eftir því sem við á klínískt og oftast hjá sjúklingum með hækkun transamínasa eða bilirúbíns. Það fer eftir alvarleika aukaverkunarinnar hvort gera eigi tímabundið hlé á meðferð, minnka skammt eða hætta meðferð með Tabrecta fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Hækkun brisensíma

Hækkun amýlasa og lípasa hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Tabrecta (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með amýlasa og lípasa við upphaf og reglulega meðan á meðferð með Tabrecta stendur. Það fer eftir alvarleika aukaverkunarinnar hvort gera eigi tímabundið hlé á meðferð, minnka skammt eða hætta meðferð með Tabrecta fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Eiturverkun á fósturvísi/fóstur

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsknum og vegna verkunarháttar getur Tabrecta valdið fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu vegna eiturvekana þess á fóstur og vansköpunarvaldandi áhrifa (sjá kafla 4.6). Konum á meðgöngu og konum sem geta orðið þungaðar á að gera grein fyrir hugsanlegri hættu fyrir fóstur ef Tabrecta er notað á meðgöngu eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með Tabrecta stendur. Kynferðislega virkar konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tabrecta stendur og í minnst 7 daga eftir síðasta skammt. Staðfesting á að konan sé ekki þunguð á að liggja fyrir áður en meðferð með Tabrecta er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar.

Karlkyns sjúklingar eiga að nota smokka meðan á meðferð með Tabrecta stendur og í minnst 7 daga eftir síðasta skammt hafi þeir samræði við konu sem er þunguð, hugsanlega þunguð eða sem gæti orðið þunguð.

Hætta á ljósnæmi

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsknum er hugsanleg hættu á ljósnæmisviðbrögðum með Tabrecta (sjá kafla 5.3). Í GEOMETRY mono-1 rannsókninni var sjúklingum ráðlagt að takmarka beina útsetningu fyrir útfjólubláum geislum meðan á meðferð með Tabrecta stendur og gera eftirfarandi varúðarráðstafanir: Notaða sólarvörn á útsetta líkamshluta, vera í hlífðarfatnaði og með sólgleraugu. Þessum aðgerðum á að halda áfram í minnst 7 daga eftir síðasta skammt.

Milliverkanir við önnur lyf

Milliverkanir við Tabrecta eru mögulegar, þar sem Tabrecta getur bæði orðið fyrir áhrifum og valdið þeim (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Capmatinib umbrotar fyrir tilstilli CYP3A4 ensíms og aldehyðoxídasa. Hætta á lyfjamilliverkunum vegna aldehyðoxídasa hefur ekki verið metin þar sem staðfesting á klínískt viðeigandi hemlum liggur ekki fyrir.

Áhrif annarra lyfja á Tabrecta

Öflugir CYP3A hemlar

Hjá heilbrigðum einstaklingum jók samhliðagjöf staks 200 mg skammts af capmatinibi og öfluga CYP3A hemilsins itraconazols (200 mg einu sinni á dag í 10 daga) AUC_{inf} fyrir capmatinib um 42% án breytinga á C_{max} samanborið við þegar capmatinib er gefið eitt sér. Fylgjast á náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana meðan á gjöf Tabrecta samhliða öflugum CYP3A hemlum stendur þ.m.t. en þó ekki eingöngu clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil og voriconazol.

Öflugir CYP3A virkjar

Samhliðagjöf staks 400 mg skammt af capmatinibi og öfluga CYP3A virkisins rifampicins (600 mg einu sinni á dag í 9 daga) hjá heilbrigðum einstaklingum dró um 67% úr AUC_{inf} fyrir capmatinib og um 56% úr C_{max} samanborið við þegar capmatinib er gefið eitt sér. Minnkuð útsetning fyrir capmatinibi getur dregið úr andæxlsvirkni Tabrecta. Fordast á samhliðagjöf Tabrecta og öfluga CYP3A virkja þ.m.t. en þó ekki eingöngu carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*). Íhuga á notkun annars lyfs með enga eða lágmarks CYP3A virkjun.

Meðalöflugir CYP3A virkjar

Hermun með notkun lífeðlisfræðilegra lyfjahvarfalíkana segir fyrir um að samhliðagjöf 400 mg skammts af capmatinibi og meðalöfluga CYP3A virkisins efavirenz (600 mg á dag í 20 daga) dragi um 44% úr AUC_{0-12h} og 34% úr C_{max} fyrir capmatinib við jafnvægi samanborið við þegar capmatinib er gefið eitt sér. Minnkuð útsetning fyrir capmatinibi getur dregið úr andæxlsvirkni Tabrecta. Gæta á varúðar við samhliðagjöf Tabrecta og meðalöfluga CYP3A virkja.

Lyf sem auka sýrustig í maga

Leysanleiki capmatinibs er háður sýrustigi og verður það torleysanlegra eftir því sem sýrustig eykst *in vitro*. Hjá heilbrigðum einstaklingum dró samhliðagjöf staks 600 mg skammts af capmatinibi og prótónupumpuhemilsins rabeprazols (20 mg einu sinni á dag í 4 daga) um 25% úr AUC_{inf} og 38% úr C_{max} samanborið við þegar capmatinib er gefið eitt sér. Klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir capmatinibs og lyfja sem draga úr magasýru eru ólíklegar þar sem samhliðagjöf rabeprazols hafði engin klínísk áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir capmatinibi.

Áhrif Tabrecta á önnur lyf

Hvarfefni CYP ensíma

Meðalmikil CYP1A2 hömlun sást við samhliðagjöf capmatinibs og koffíns sem er næmt CYP1A2 hvarfefni. Samhliðagjöf capmatinibs (400 mg tvisvar á dag) og koffíns jók AUC_{inf} fyrir koffín um 134%. Við samhliðagjöf capmatinibs og CYP1A2 hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul t.d. theophyllin og tizanidin getur þurft að minnka skammt lyfsins sem gefið er samhliða.

Lyfjamilliverkanir capmatinibs og CYP3A hvarfefna sem skipta máli klínískt eru ólíklegar þar sem samhliðagjöf capmatinibs hafði engin klínísk áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir midazolami (CYP3A hvarfefni).

Hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og BCRP (breast cancer resistance protein)

Hjá sjúklingum með krabbamein jók samhliðagjöf digoxins (P-gp hvarfefni) og endurtekinna skammta af capmatinibi (400 mg tvisvar á dag) AUC_{inf} fyrir digoxin um 47% og C_{max} um 74% samanborið við þegar digoxin er gefið eitt sér. Hjá sjúklingum með krabbamein jók samhliðagjöf rosuvastatins (BCRP

hvarfefni) og endurtekinna skammta af capmatinibi (400 mg tvisvar á dag) AUC_{inf} fyrir rosuvastatin um 108% og C_{max} um 204% samanborið við þegar rosuvastatin er gefið eitt sér. Samhliðagjöf Tabrecta og P-gp eða BCRP hvarfefna getur aukið tíðni og alvarleika aukaverkana þessara hvarfefna. Gæta á varúðar við samhliðagjöf Tabrecta og P-gp hvarfefna (digoxin, dabigatran etexilat, colchicin, sitagliptin, saxagliptin og posaconazol) eða BCRP hvarfefna (methotrexat, rosuvastatin, pravastatin, mitoxantron og sulfasalazin). Við samhliðagjöf capmatinibs og P-gp eða BCRP hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul getur þurft að minnka skammt lyfsins sem gefið er samhliða

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvörn hjá körlum og konum

Kynferðislega virkar konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn (aðferðir þar sem tíðni þungana er innan við 1%) meðan á meðferð með Tabrecta stendur og í minnst 7 daga eftir síðasta skammt.

Karlkyns sjúklingar eiga að nota smokka meðan á meðferð með Tabrecta stendur og í minnst 7 daga eftir síðasta skammt hafi þeir samræði við konu sem er þunguð, hugsanlega þunguð eða sem gæti orðið þunguð.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun capmatinibs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum og samkvæmt verkunarhætti lyfsins er hugsanlegt að capmatinib valdi meðfæddri vansköpun ef það er notað á meðgöngu. Ekki má nota Tabrecta á meðgöngu nema meðferð með capmatinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Staðfesting á að kona sé ekki þunguð á að liggja fyrir áður en meðferð með Tabrecta er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort capmatinib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki eftir gjöf Tabrecta. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað capmatinibs eða umbrotsefna þess í móðurmjólk dýra. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn sem eru á brjósti. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti, á að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Tabrecta stendur og í minnst 7 daga eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar um áhrif capmatinibs á frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Rannsóknir á frjósemi með capmatinibi voru ekki gerðar á dýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tabrecta hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar eru útlægur bjúgur (68,1%), ógleði (45,0%), þreyta (35,6%), aukið kreatínín í blóði (35,0%), uppköst (25,6%), mæði (23,8%), minnkuð matarlyst (21,9%) og bakverkur (21,3%). Algengustu 3. eða 4. stigs aukaverkanirnar eru útlægur bjúgur (17,5%), aukinn lípasi (9,4%), þreyta (8,8%), aukið ALAT (8,1%), mæði (6,9%) og aukinn amýlasi (5,6%).

Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanirnar hjá 38 af 160 sjúklingum (23,8%) sem fengu Tabrecta. Alvarlegar aukaverkanir hjá >2% sjúklinga voru m.a. mæði (6,3%), millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum (5,0%), netjubólga (3,1%) og útlægur bjúgur (3,1%).

Tilkynnt var um hlé á skömmtun hjá 84 af 160 sjúklingum (52,5%). Aukaverkanir sem urðu til þess að hlé var gert á meðferð voru m.a. útlægur bjúgur (16,9%), aukið kreatínín í blóði (13,1%), aukinn lípasi (8,1%), ógleði (8,1%), aukið ALAT (6,3%), aukinn amýlasi (5,6%), þreyta (5,6%), uppköst (5,6%), mæði (4,4%), aukið bilirúbín í blóði (3,1%) og aukið ASAT (3,1%).

Tilkynnt var um skammtaminnkun hjá 53 af 160 sjúklingum (33,1%). Aukaverkanir sem urðu til þess að minnka þurfti skammta voru m.a. útlægur bjúgur (18,8%), aukið ALAT (5,0%), aukið kreatínín í blóði (3,8%), þreyta (3,1%) og ógleði (2,5%).

Meðferð var hætt fyrir fullt og allt hjá 22 af 160 sjúklingum (13,8%). Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að meðferð með Tabrecta var hætt fyrir fullt og allt voru millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum (3,8%), útlægur bjúgur (2,5%), aukið ASAT (1,9%), þreyta (1,9%), aukið ALAT (1,3%), aukið bilirúbín í blóði (1,3%), mæði (1,3%), aukinn lípasi (1,3%), aukinn amýlasi (0,6%), aukið kreatínín í blóði (0,6%) og ofsakláði (0,6%).

Tafla með aukaverkunum

Öryggi Tabrecta var metið hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, í fasa II lykil-, alheimsrannsókn, framskyggjri, fjölbáða, óslembaðri og opinni (GEOMETRY mono-1) hjá öllum hópunum (N=373), án tillits til fyrri meðferða eða stöðu MET vanstjórnar (stökkbreyting og/eða mögnun). Tíðni aukaverkana byggist á tíðni aukaverkana af hvaða orsök sem er sem kom fram hjá 160 sjúklingum með METex14 yfirhlaups stökkbreytingar sem fengu meðferð með capmatinibi í ráðlögðum skammti, þar sem tíðni breytinga á rannsóknarstofugildum byggist á versnun frá upphafsgildum um að minnsta kosti 1 stig (stigun samkvæmt CTCAE útgáfu 4.03). Öryggi hjá öllum sjúklingum í GEOMETRY mono-1 (N=373) og sjúklingum með METex14 yfirhlaups stökkbreytingar (N=160) er sambærilegt. Miðgildi útsetningar fyrir capmatinibi hjá öllum hópunum með MET stökkbreytingu var 34,9 vikur (á bilinu: 0,4 til 269,6 vikur). Hjá sjúklingum sem fengu capmatinib voru 55,0% útsettir í minnst 6 mánuði og 36,3% í minnst eitt ár.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum (tafla 3) eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkun. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni, algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Að auki er viðeigandi tíðniflokkun fyrir hverja aukaverkun samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Aukaverkanir hjá sjúklingum (N=160) með METex14 yfirhlaups stökkbreytingar í GEOMETRY mono-1 rannsókninni

Aukaverkun	Öll alvarleikastig Tíðniflokkun	Öll alvarleikastig %	3./4. alvarleika- stig %
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra			
Netjubólga	Algengar	5,6	2,5*
Efnaskipti og næring			
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	21,9	1,3*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Mæði	Mjög algengar	23,8	6,9*
Hósti	Mjög algengar	17,5	0,6*
Millivefslungnasjúkdómur/ millivefsbólga í lungum ¹	Algengar	7,5	4,4*

Meltingarfæri			
Uppköst	Mjög algengar	25,6	0,6*
Ógleði	Mjög algengar	45,0	0,6*
Niðurgangur	Mjög algengar	16,9	-
Hægðatregða	Mjög algengar	13,1	1,3*
Ónæmiskerfi			
Ofnæmi†	Sjaldgæfar	0,3	0,3
Húð og undirhúð			
Kláði	Mjög algengar	10,6	0,6*
Útbrot ²	Mjög algengar	10,0	-
Ofsakláði	Algengar	2,5	0,6*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Útlægur bjúgur ³	Mjög algengar	68,1	17,5*
Hiti ⁴	Mjög algengar	11,9	1,3*
Þreyta ⁵	Mjög algengar	35,6	8,8*
Bakverkur	Mjög algengar	21,3	1,3*
Þyngdartap	Mjög algengar	12,5	-
Brjóstverkur ótengdur hjarta ⁶	Algengar	9,4	1,3*
Rannsóknaniðurstöður			
Minnkað albúmin	Mjög algengar	78,3	1,9*
Aukið kreatínín	Mjög algengar	74,5	0,6*
Aukinn alanín amínótransferasi	Mjög algengar	45,9	11,5
Aukinn amýlasi	Mjög algengar	37,2	7,1
Aukinn lípasi	Mjög algengar	33,3	11,5
Aukinn aspartat amínótransferasi	Mjög algengar	33,8	5,7
Minnkað fosfat	Mjög algengar	30,1	4,5
Minnkað natríum	Mjög algengar	22,9	4,5
Aukið bilirúbín	Algengar	8,3	0,6*
1 Millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum nær yfir kjörheitin: Millivefslungnasjúkdómur, millivefsbólga í lungum og trefjunarlungnabólga. 2 Útbrot nær yfir kjörheitin: Útbrot, dröfnuörðuútbrot og blöðruútbrot. 3 Útlægur bjúgur nær yfir kjörheitin: Útlægur bjúgur og útlægur þroti. 4 Hiti nær yfir kjörheitin: Aukinn líkamshiti og hiti. 5 Þreyta nær yfir kjörheitin: Þreyta og þróttleysi. 6 Brjóstverkur ótengdur hjarta nær yfir kjörheitin: Óþægindi fyrir brjósti, stoðkerfisbrjóstverkur og brjóstverkur ótengdur hjarta. * Engin 4. stigs aukaverkun var tilkynnt í GEOMETRY mono-1 hjá sjúklingum með METex14 yfirhlaups stökkbreytingar. † Ofnæmi hefur komið fram hjá sjúklingum með æxli í einlyfjameðferð með Tabrecta (N=580). Ofnæmi hefur einnig komið fram eftir markaðssetningu lyfsins og í áætlunum um notkun í sérstökum tilvikum (expanded access programmes) með Tabrecta. Greint var frá bráðum nýrnaskaða (n=1), nýrnabilun (n=4) og bráðri brisbólgu (n=1) í GEOMETRY mono-1 hjá sjúklingum með MET mögnun.			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum

Greint var frá millivefslungnasjúkdómi/millivefsbólgu í lungum af hvaða stigi sem er hjá 12 af 160 sjúklingum (7,5%). Greint var frá 3. stigs millivefslungnasjúkdómi/millivefsbólgu í lungum hjá 7 sjúklingum (4,4%), þar af var eitt banvænt tilvik af meðferðartengdri millivefsbólgu í lungum (0,6%) og eitt banvænt tilvik af trefjunarlungnabólgu (0,6%).

Millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum kom fram hjá 6 af 63 sjúklingum (9,5%) sem höfðu fengið geislameðferð áður og 6 af 97 sjúklingum (6,2%) sem höfðu ekki fengið geislameðferð áður. Sex sjúklingar (3,8%) hættu meðferð með Tabrecta vegna millivefslungnasjúkdóms/millivefsbólgu í lungum. Millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum kom aðallega fram á u.þ.b. fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Miðgildi tíma þar til 3. stigs eða alvarlegri

millivefslungnasjúkdómur/millivefsbólga í lungum kom fram var 7,9 vikur (á bilinu: 0,7 til 88,4 vikur).

Áhrif á lifur

Greint var frá ALAT/ASAT hækkun af hvaða stigi sem er hjá 24 af 160 sjúklingum (15,0%). Hjá 13 af 160 sjúklingum (8,1%) sem fengu Tabrecta kom 3. eða 4. stigs ALAT/ASAT hækkun fram. Þrír sjúklingar (1,9%) hættu meðferð með Tabrecta vegna ALAT/ASAT hækkunar. ALAT/ASAT hækkun kom aðallega fram á u.þ.b. fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Miðgildi tíma þar til 3. stigs eða alvarlegri ALAT/ASAT hækkun kom fram var 6,4 vikur (á bilinu: 2,1 til 17,9 vikur).

Hækkun brisensíma

Greint var frá hækkun amýlasa/lípasa af hvaða stigi sem er hjá 27 af 160 sjúklingum (16,9%). Greint var frá 3. eða 4. stigs hækkun amýlasa/lípasa hjá 18 af 160 sjúklingum (11,3%) sem fengu Tabrecta. Þrír sjúklingar (1,9%) hættu meðferð með Tabrecta vegna hækkunar amýlasa/lípasa. Miðgildi tíma þar til 3. stigs eða alvarlegri hækkun amýlasa/lípasa kom fram var 10,1 vika (á bilinu: 2,3 til 68,0 vikur).

Útlægur bjúgur

Greint var frá útlægum bjúg af hvaða stigi sem er hjá 109 af 160 sjúklingum (68,1%). Þessi aukaverkun nær yfir kjörheitin útlægur bjúgur, sem var algengastur og kom fram hjá 65,6% og útlægur þroti sem kom fram hjá 4,4% sjúklinga. Greint var frá 3. eða 4. stigs útlægum bjúg hjá 28 af 160 sjúklingum (17,5%) sem fengu Tabrecta. Fjórir sjúklingar (2,5%) hættu meðferð með Tabrecta vegna útlægs bjúgs. Miðgildi tíma þar til 3. stigs eða alvarlegri útlægur bjúgur kom fram var 30,1 vika (á bilinu: 1,4 til 219,1 vika).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Af sjúklingunum 160 sem voru með METex14 yfirhlaups stökkbreytingar í GEOMETRY mono-1 rannsókninni og fengu 400 mg af capmatinibi tvisvar á dag voru 85% 65 ára og eldri og 4,4% voru 85 ára eða eldri. Tíðni ≥ 3 . stigs aukaverkana jókst með aldri. Meðferðartengdar alvarlegar aukaverkanir voru algengari hjá sjúklingum á aldrinum ≥ 65 til <75 ára (23,2%) og á aldrinum ≥ 85 ára (28,6%) samanborið við sjúklinga á aldrinum ≥ 75 til <85 ára (8,5%) og sjúklinga yngri en 65 ára (8,3%), þó svo þessi samanburður sé takmarkaður vegna fárra sjúklinga á aldrinum ≥ 85 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun í klínískum rannsóknum með Tabrecta. Fylgjast á náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja á almenna stuðnings- og einkennameðferð ef grunur er um ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX17.

Verkunarháttur

Capmatinib er hemill á MET viðtaka týrósin kínasa. Capmatinib hamlar fosfórun MET (bæði sjálfs-fosfórun og fosfórun sem framkallast af lifrarfrumuvaxtarþáttarbindli [HGF, hepatocyte growth factor]), MET-miðlaðri fosfórun próteinboðefna (downstream signalling proteins), sem og fjölgun og afkomu MET-háðra krabbameinsfrumna.

Lyfhrif

Raflifeðlisfræði hjartans

Capmatinib lengdi ekki QT bil að því marki sem skiptir máli klínískt við gjöf Tabrecta í ráðlögðum skammti.

Greining á stöðu yfirhlaups táknraðar 14 í MET geni

Í GEOMETRY mono-1 voru stökkbreytingar yfirhlaups táknraðar 14 í MET geni ákvarðaðar með eigindlegu rauntíma PCR prófi (RT-PCR) sem hannað er til að greina MET mRNA þar sem táknröð 14 hefur verið eytt í vefjasýni úr mönnum sem var fest í formalín og steipt í paraffín. Prófinu er ætlað að auðvelda val á sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem eru með æxli með MET stökkbreytingu sem veldur eyðingu á allri táknröð 14 (141 basi) í lesamma í mRNA fyrir meðferð með capmatinibi.

Verkun og öryggi

Verkun capmatinibs við meðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum með stökkbreytingu yfirhlaups táknraðar 14 í MET geni (METex14) var rannsökuð í framskyggðri, fjölhópa, óslembaðri, opinni fasa II rannsókn GEOMETRY mono-1. Sjúklingar (N=373) voru skráðir í rannsóknarhópa samkvæmt fyrri meðferð og stöðu MET vanstjórnar (stökkbreyting og/eða mögnun). Sjúklingar með METex14 yfirhlaups stökkbreytingu (N=160) voru skráðir í hópa með MET stökkbreytingu án tillits til MET mögnunar. Sýnt hefur verið fram á verkun capmatinibs byggt á hópum 4 og 6, en í þá voru skráðir 100 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð áður.

Í hópum með MET stökkbreytingu þurftu gjaldgengir sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð að vera með EGFR viðtaka (húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka) af villigerð (fyrir stökkbreytingarnar úrfellingu í táknröð 19 og útskiptingu í táknröð 21 L858R) og stöðu ALK (villivaxtar eítílæxlis kínasi (anaplastic lymphoma kinase)) neikvæða, og METex14 yfirhlaups stökkbreytingu með minnst eina mælanlega meinsemd samkvæmt skilgreiningu RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) útgáfu 1.1 ásamt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistöðu 0 til 1. Sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi með einkennum sem voru taugafræðilega óstöðugir eða þurftu stærri skammta af sterum fyrstu 2 vikurnar vegna einkenna frá miðtaugkerfi, sjúklingar með klínískt marktækan ómeðhöndlaðan hjartasjúkdóm eða sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með MET eða HGF hemli voru ekki gjaldgengir í rannsóknum.

Í hópum með MET stökkbreytingu voru alls 100 fullorðnir sjúklingar sem höfðu fengið meðferð áður með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum með METex14 yfirhlaups stökkbreytingu, skráðir í rannsóknum og fengu Tabrecta. Sjúklingarnir höfðu fengið 1 eða 2 fyrri altækar meðferðir vegna langt gengins sjúkdóms fyrir utan 3 sjúklinga (3,0%) sem höfðu fengið 3 fyrri altækar meðferðir áður en þeir fengu capmatinib. Miðgildi lengdar útsetningar fyrir capmatinibi var 27,9 vikur.

Sjúklingar héldu meðferð áfram þar til staðfest var að sjúkdómurinn hafði ágerst, óþol var fyrir meðferðinni eða rannsakandi komst að þeirri niðurstöðu að klínískur ávinningur af meðferðinni var ekki lengur til staðar.

Lýðfræðilegir eiginleikar sjúklinganna sem höfðu fengið meðferð áður voru eftirfarandi: 56% voru konur, miðgildi aldurs var 70 ár (á bilinu: 49 til 90 ár), 29% voru 75 ára eða eldri, 73% hvítir, 24% asískir, 1,0% svartir, 59% höfðu aldrei reykt, 37% voru fyrrum reykingafólk, 78% voru með kirtilkrabbamein, 26% voru með ECOG færnistöðu 0, 73% voru með ECOG færnistöðu 1, og 17% voru með meinvörp í miðtaugakerfi. Meirihluti sjúklinganna (62%) var með IV. stigs sjúkdóm. Nítíu og eitt prósent sjúklinganna hafði fengið krabbameinslyfjameðferð áður, 86% krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu, 32% ónæmisbælandi meðferð og 16% höfðu fengið tvær altækar meðferðir.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarsvörunartíðni (ORR) ákvörðuð af BIRC (Blinded Independent Review Committee) samkvæmt RECIST 1.1. Lykilaukaendapunktur var lengd svörunar (DOR) samkvæmt BIRC.

Niðurstöður verkunar úr GEOMETRY mono-1 rannsókninni fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og METex14 yfirhlaups stökkbreytingu sem höfðu fengið meðferð áður eru teknar saman í töflu 4.

Tafla 4 Niðurstöður verkunar samkvæmt BIRC hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og METex14 yfirhlaups stökkbreytingu sem höfðu fengið meðferð áður, sem fengu Tabrecta í GEOMETRY mono-1 (síðasta heimsókn síðasta sjúklings: 16. maí 2023)

Verkunarbreytur	Heildarþýði sem hafði fengið meðferð áður (N=100)	Hópur 4 (2/3L) N=69	Hópur 6 (2L) N=31
Heildarsvörunartíðni (ORR)^a (95% CI)^b	44,0% (34,1; 54,3)	40,6% (28,9; 53,1)	51,6% (33,1; 69,8)
Full svörun (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Hlutasvörun (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Lengd svörunar (DOR)^a			
Fjöldi sem svarar, n	44	28	16
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; 27,60)
Skammstafanir: CI, öryggisbil. ORR: CR+PR.			
^a Ákvarðað samkvæmt RECIST v1.1.			
^b Nákvæmt tvíhliða 95% CI byggt á aðferð Clopper og Pearson.			
^c Samkvæmt Kaplan-Meier mati.			

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tabrecta hjá öllum undirhópum barna við meðferð á illkynja æxli í lungum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Aukning altækrar útsetningar fyrir capmatinibi (AUC_{inf} og C_{max}) var skammtaháð á skammtabilinu sem prófað var (200 til 400 mg tvisvar á dag). Gert er ráð fyrir að jafnvægi sé náð u.þ.b. 3 dögum eftir inntöku 400 mg af capmatinibi tvisvar á dag þar sem hlutfall margfeldismeðaltala uppsöfnunar er 1,39 (frávaksstuðull: 42,9%). Breytileiki C_{max} milli einstaklinga var talinn vera 38% og AUC_{tau} 40%.

Frásog

Capmatinib frásogast hratt eftir inntöku hjá mönnum. Við fastandi ástand næst hámarksplasmagildi capmatinibs ($C_{\max}$) á u.þ.b. 1 til 2 klst. ($T_{\max}$) eftir inntöku 400 mg skammts af capmatinib töflum hjá sjúklingum með krabbamein. Við fæðuneyslu er $T_{\max}$ u.þ.b. 4 til 6 klst. Gert er ráð fyrir að frásog capmatinibs taflna eftir inntöku sé yfir 70%.

Áhrif fæðu

Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi capmatinibs í klínískt mikilvægum mæli. Tabrecta má taka með eða án fæðu (sjá kafla 4.2).

Þegar 600 mg stakur skammur af capmatinibi var gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku með fituríkri máltíð jókst AUC_{inf} fyrir capmatinib um 46% án breytinga á $C_{\max}$ samanborið við gjöf capmatinibs við fastandi ástand. Fitusnauð máltíð hafði engin klínískt þýðingarmikil áhrif á útsetningu fyrir capmatinibi hjá heilbrigðum einstaklingum.

Við gjöf capmatinibs 400 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum með krabbamein var útsetning ($AUC_{0-12 \text{ klst.}}$) svipuð eftir gjöf capmatinibs með fæðu og við fastandi ástand.

Dreifing

Capmatinib er 96% bundið plasmapróteinum hjá mönnum óháð þéttni. Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}/F) er 164 lítrar hjá sjúklingum með krabbamein.

Blóð-plasma hlutfall var 1,5 (á þéttibilinu 10 til 1.000 ng/ml), en minnkar við meiri þéttni í 0,9 (þéttni 10.000 ng/ml) sem bendir til mettunar með tilliti til dreifingar í rauð blóðkorn.

Capmatinib fer yfir blóð-heilaþröskuld (sjá kafla 5.3).

Umbrot

In vitro og *in vivo* rannsóknir benda til að úthreinsun capmatinibs sé aðallega vegna umbrota fyrir tilstilli cytókróm P450 (CYP) 3A4 (40 til 50%) og aldehýðoxídasa (40%). Umbrot capmatinibs verða aðallega með fasa I efnahvörfum þ.m.t. C-hýdroxýltenging, lactammyndun, N-oxun, N-afalkýlun, myndun carboxýlsýru og samsetningar af þessu. Fasa II efnahvörf fela í sér glucuronsamtengingu oxaðra umbrotsefna. Óbreytt capmatinib (42,9% geislavirkni $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$) er sá geislavirki þáttur sem mest er af í plasma. Aðalumbrotsefnið í blóði, M16 (CMN288), er lyfjafræðilega óvirkt og stendur fyrir 21,5% af geislavirkni í plasma $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$.

Brotthvarf

Virkur helmingunartími brotthvarfs (reiknaður samkvæmt hlutfalli margfeldismeðaltala uppsöfnunar) capmatinibs er 6,54 klst. Margfeldismeðaltal úthreinsunar við jafnvægi eftir inntöku (CL_{ss}/F) capmatinibs var 19,8 lítrar/klst.

Brotthvarf capmatinibs er aðallega vegna umbrota og skilst síðan út með hægðum. Eftir inntöku staks [^{14}C]-capmatinib hylkis hjá heilbrigðum einstaklingum greindist 78% af heildargeislavirkni í hægðum og 22% í þvagi. Útskilnaður óbreytts capmatinibs í þvagi er óverulegur.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Enginn heildarmunur er á öryggi eða verkun hjá sjúklingum á aldrinum 65 og 75 ára eða eldri og yngri sjúklingum.

Áhrif aldurs, kyns, kynþáttar og líkamsþyngdar

Greining á lyfjahvörfum sýndi fram á að aldur, kyn, kynþáttur og líkamsþyngd hafa engin áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir capmatinibi.

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 207 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín-úthreinsun [CLcr] ≥ 90 ml/mín.), 200 sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CLcr 60 til 89 ml/mín.) og 94 sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (CLcr 30 til 59 ml/mín.) hafði vægt skert eða meðalskert nýrnastarfsemi engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir capmatinibi. Tabrecta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CLcr 15 til 29 ml/mín.) (sjá kafla 4.2).

Skert lifrарstarfsemi

Rannsókn var gerð á einstaklingum sem voru ekki með krabbamein með mismikið skerta lifrарstarfsemi samkvæmt Child-Pugh flokkun með því að nota stakan 200 mg skammt af capmatinibi. Margfeldismeðaltal altæktrar útsetningar (AUC_{inf}) fyrir capmatinibi minnkaði um u.þ.b. 23% hjá einstaklingum með vægt skerta (N=6) og 9% hjá einstaklingum með meðalskerta (N=8) lifrарstarfsemi og jókst um u.þ.b. 24% hjá einstaklingum með verulega skerta (N=6) lifrарstarfsemi samanborið við þá sem eru með eðlilega (N=9) lifrарstarfsemi. Vægt skert, meðalskert og verulega skert lifrарstarfsemi hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir capmatinibi.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Tengsl útsetningar og svörunar capmatinibs og tími lyfhrifasvörunar eru ekki þekkt.

In vitro mat á hugsanlegum lyfjamilliverkunum

Milliverkanir ensíma og Tabrecta

In vitro rannsóknir sýndu að capmatinib er CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 hemill. Capmatinib er einnig vægur CYP2B6 og CYP2C9 virkir í ræktuðum lifrарfrumum úr mönnum. Hermun með lyfjahvarfalíkani segir fyrir um að ólíklegt sé að capmatinib 400 mg tvisvar á dag valdi milliverkunum fyrir tilstilli CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19 sem skipti máli klínískt.

Milliverkanir ferja og Tabrecta

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er capmatinib hvarfefni P-gp en hvorki hvarfefni BCRP né MRP2 (multidrug resistance-associated). Capmatinib er ekki hvarfefni ferja sem koma að virkri upptöku í lifur í einangruðum lifrарfrumum úr mönnum.

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum sýndu capmatinib og aðalumbrotsefni þess CMN288 tímabundna hömlun á ferjunar MATE1 og MATE2K í nýrum. Capmatinib getur hamlað MATE1 og MATE2K við klínískt marktæka þéttni.

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum sýndi capmatinib tímabundna hömlun á upptökuferjurnar OATP1B1, OATP1B3, og OCT1 í lifur. Samt sem áður er ekki gert ráð fyrir klínískt marktækri hömlun capmatinibs á upptökuferjurnar OATP1B1, OATP1B3 og OCT1 við þéttni sem næst við meðferðarskammta. Capmatinib er ekki hemill á ferjunar OAT1 og OAT3 í nýrum. Capmatinib er ekki MRP2 hemill *in vitro*.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun við endurtekna skammta

Vísbendingar um eiturverkanir á miðtaugakerfi (t.d. skjálfti og/eða flog) og vefjameinafræðilegar niðurstöður frymisbólumyndunar hvíta efnisins á svæðum stúku/rófu (caudate)/gráhyðis í miðheila sáust hjá rottum við skammta sem voru $\geq 2,9$ föld klínísk útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC við 400 mg skammt tvisvar á dag. Ekkert bendir til eiturverkana á miðtaugakerfi eða frábrigða í heila í

rannsóknnum hjá krabbaloðöpum. Þýðing þessara niðurstaðna á miðtaugakerfi hjá rottum fyrir menn eru ekki þekkt.

Capmatinib fer yfir blóð-heila þröskuld hjá rottum þar sem hlutfall útsetningar (AUC_{inf}) heila-blóðs er u.þ.b. 9%.

Tímabundin lítilsháttar eða væg dauðkyrningaíferð undir hýði í tengslum við drep einstakra frumna sást í lifur hjá karlkyns öpum sem fengu skammta í 13 vikur sem voru $\geq 4,7$ föld klínísk útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC við 400 mg skammt tvisvar á dag.

Eiturverkun á erfðæfni

Capmatinib hefur ekki eiturverkun á erfðæfni samkvæmt hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum og kaninum hafði capmatinib vanskapandi áhrif og eiturverkanir á fóstur í skömmum sem höfðu ekki eiturverkun á móður. Hjá rottum kom minnkuð fósturþyngd í ljós og aukin tíðni vansköpunar útlíma í goti og hjá fósturum við útsetningu hjá móður sem var $\geq 0,89$ föld útsetning sem gera má ráð fyrir við klíníska skammta (samkvæmt AUC). Hjá kaninum sást vansköpun útlíma, lunga og tungu við útsetningu hjá móður sem var $\geq 0,025$ föld útsetning sem gera má ráð fyrir við klíníska skammta.

Ljósnaemi

In vitro og *in vivo* ljósnaemisgreining með capmatinibi bendir til að capmatinib geti hugsanlega aukið ljósnaemi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Mannitól
Crospovidon
Povidon
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumlárlsúlfat

Filmuhúð

Tabrecta 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol
Talkúm
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

Tabrecta 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Macrogol

Talkúm

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC (polyvínýlklóríð/polyetýlen/polyvínýlidenklóríð) þynnur með álþynnubakhlið.

Pakkningar sem innihalda 60 eða 120 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1650/001-004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

20. júní 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA EININGAPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Tabrecta 150 mg filmuhúðaðar töflur
capmatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur capmatinibtvíhýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 150 mg af capmatinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ (IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1650/001

60 töflur

EU/1/22/1650/002

120 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tabrecta 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Tabrecta 150 mg töflur
capmatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA EININGAPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Tabrecta 200 mg filmuhúðaðar töflur
capmatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur capmatinibtvíhýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af capmatinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ (IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1650/003

60 töflur

EU/1/22/1650/004

120 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tabrecta 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Tabrecta 200 mg töflur
capmatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tabrecta 150 mg filmuhúðaðar töflur

Tabrecta 200 mg filmuhúðaðar töflur

capmatinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tabrecta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tabrecta
3. Hvernig nota á Tabrecta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tabrecta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tabrecta og við hverju það er notað

Upplýsingar um Tabrecta

Tabrecta inniheldur virka efnið capmatinib sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteínkínasahemlar.

Við hverju Tabrecta er notað

Tabrecta er notað til meðferðar hjá fullorðnum með tegund lungnakrabbameins sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Það er notað ef lungnakrabbameinið er langt gengið eða hefur breiðst út í aðra líkamshluta (meinvörp) og er af völdum breytingar (stökkbreytingar) í geni sem framleiðir ensím sem kallast MET.

Æxlið eða blóð verður rannsakað með tilliti til ákveðinna stökkbreytinga í þessu geni. Krabbameinið svarar sennilega meðferð með Tabrecta ef niðurstöður rannsókna eru jákvæðar.

Verkun Tabrecta

Tabrecta hjálpar til við að hægja á eða stöðva vöxt og útbreiðslu lungnakrabbameinsins ef það er af völdum stökkbreytingar í geni sem framleiðir MET.

Ef þú ert með spurningar um verkun Tabrecta eða hvers vegna þú hefur fengið lyfið skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Tabrecta

Ekki má nota Tabrecta

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir capmatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tabrecta er notað:

- ef þú ert með eða hefur verið með lungna- eða öndunarvandmál fyrir utan lungnakrabbameinið.
- ef þú ert með eða hefur verið lifrarvandamál.
- ef þú ert með eða hefur verið brisvandamál.

Takmarka á útsetningu fyrir beinu sólarljósi og útfjólubláu ljósi meðan á notkun Tabrecta stendur.

Nota á sólarvörn, sólgleraugu, klæðast fötum sem hylja húðina og forðast sólboð meðan á töku

Tabrecta stendur og í að minnsta kosti 7 daga eftir að töku þess er hætt.

Láttu læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú færð ofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með Tabrecta stendur:

- Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið útbrot, ofsakláði, hiti, öndunarerfiðleikar eða lágur blóðþrýstingur.

Eftirlit meðan á notkun Tabrecta stendur

Læknirinn tekur blóðpróf áður en meðferð með Tabrecta hefst til þess að fylgjast með lifrar- og brisstarfsemi. Læknirinn fylgist áfram með lifrar- og brisstarfsemi meðan á meðferð með Tabrecta stendur.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Tabrecta

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sértaklega er mikilvægt að nefna ef eitthvert eftirtalinna lyfja er notað:

- lyf notuð við flogum, t.d. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- jóhannesarjurt (kallast einnig *Hypericum perforatum*), náttúruleyfi notað við þunglyndi og öðrum sjúkdómum
- lyf notuð við berklum, t.d. rifampicin
- sýklalyf notuð við bakteríusýkingum, t.d. telithromycin, clarithromycin
- lyf notuð við sveppasýkingum, t.d. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- lyf notuð við HIV/alnæmi, t.d. ritonavir (eitt sér eða ásamt lopinaviri), saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- lyf notuð við lifrabólgu, t.d. telaprevir
- lyf notuð við þunglyndi, t.d. nefazodon
- lyf notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartavandamálum, t.d. verapamil
- lyf notuð við öndunarvandamálum, t.d. theophyllin
- lyf notuð við vöðvakrampa, t.d. tizanidin
- lyf notuð við hjartavandamálum, t.d. digoxin
- lyf notuð við blóðtöppum, t.d. dabigatran etexilat
- lyf notuð við þvagsýrugigt, t.d. colchicin
- lyf notuð við sykursýki, t.d. sitagliptin, saxagliptin
- lyf notuð við háu kólesteróli, t.d. rosuvastatin, pravastatin
- lyf notuð við ákveðnum tegundum krabbameins eða sjálfsofnæmissjúkdómum, t.d. methotrexat, mitoxantron
- sulfasalazin, lyf notað við bólgusjúkdómum í þörmum og gigtarbólgu í liðum.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef þú ert ekki viss um hvort þú sért að nota eitthvert af lyfjunum sem talin eru upp hér fyrir ofan.

Þú skalt einnig láta læknum vita ef þér er ávísað nýju lyfi meðan á notkun Tabrecta stendur.

Meðganga og brjóstagjöf

Tabrecta getur skaðað fóstur. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð tekur lækinn þungunarpróf áður en meðferð með Tabrecta er hafin til þess að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð. Þú skalt nota örugga getnaðarvörn meðan á töku Tabrecta stendur og í minnst 7 daga eftir að töku þess er hætt til þess að koma í veg fyrir þungun. Leitaðu ráða hjá lækni um örugga getnaðarvörn.

Ef þú verður þunguð eða grunar að þú sért þunguð meðan á töku Tabrecta stendur skaltu tafarlaust láta lækinn vita. Lækinn ræðir við þig um hugsanlega áhættu ef Tabrecta er tekið á meðgöngu.

Ef þú ert karlmaður og rekkjunautur konu sem er þunguð eða getur orðið þunguð skaltu nota smökk meðan á töku Tabrecta stendur og í minnst 7 daga eftir að töku þess er hætt.

Ekki er þekkt hvort Tabrecta berst í brjóstamjól. Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á töku Tabrecta stendur og í minnst 7 daga eftir að töku þess er hætt.

Akstur og notkun véla

Ekki er gert ráð fyrir að Tabrecta hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Tabrecta inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tabrecta

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Ekki má taka stærri skammt en lækinn hefur ávísað.

Hversu mikið Tabrecta á að taka

Ráðlagður skammtur er 400 mg (tvær 200 mg töflur) til inntöku tvisvar á dag með eða án fæðu. Auðveldara er að muna að taka inn lyfið þegar Tabrecta er tekið tvisvar á dag á um það bil sama tíma dag hvern. Ef þú átt í erfiðleikum með að kyngja töflum skaltu taka Tabrecta töflur með mat.

Lækinn segir þér hve margar töflur af Tabrecta þú átt að taka. Lækinn getur breytt skammtinum meðan á meðferð með Tabrecta stendur ef þú færð ákveðnar aukaverkanir. Ekki breyta skammtinum án þess að tala við lækinn.

Tabrecta töflur á að gleypa heilar. Töflurnar má ekki brjóta, tyggja eða mylja.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Tabrecta skaltu ekki taka fleiri Tabrecta töflur fyrr en komið er að næsta skammti.

Hve lengi á að taka Tabrecta

Haltu áfram að taka Tabrecta samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Þetta er langtíma meðferð sem getur staðið yfir í mánuði eða ár. Lækinn fylgist með ástandi þínu til þess að athuga hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ef þú ert með spurningar um hve lengi þú átt að taka Tabrecta skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið of mikið af Tabrecta eða ef einhver annar hefur tekið lyfið inn fyrir slysi skaltu tafarlaust leita ráða hjá lækni eða sjúkrahúsi. Sýndu Tabrecta pakkninguna. Læknismeðferð getur verið nauðsynleg.

Ef gleymist að taka Tabrecta

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þú skalt bíða þangað til komið er að næsta skammti.

Ef hætt er að nota Tabrecta

Læknirinn getur stöðvað meðferð með Tabrecta tímabundið eða fyrir fullt og allt ef þú færð ákveðnar aukaverkanir. Þú skalt ekki hætta töku lyfsins nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Ef þú færð einhverja af þeim alvarlegu aukaverkunum sem taldar eru upp hér á eftir **skaltu láta lækninn tafarlaust vita**. Hann getur ráðlagt þér að hætta að taka lyfið eða breytt skammtinum.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa, t.d. hátt gildi alanín amínótransferasa (ALAT) og/eða aspartat amínótransferasa (ASAT) sem getur bent til lifrарvandamála
- Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa, t.d. hátt gildi amýlasa og/eða lípasa sem getur bent til brisvandamála

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa, t.d. hátt gildi bilirúbíns sem getur bent til lifrарandamála
- Hósti, hiti, vandamál við öndun, mæði, eða mäsandi öndun sem getur bent til bólgu í lungum (millivefsbólga í lungum, millivefslungnasjúkdómur)
- Minni þvaglát en venjulega eða minna magn þvags en venjulega sem getur bent til nýrnvandamála (nýrnabilun, bráður nýrnaskaði)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Verulegur verkur ofarlega í kvið sem getur bent til bólgu í brisi (bráð brisbólga)
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) sem geta verið útbrot, ofsakláði, hiti, öndunarerfiðleikar eða lágur blóðþrýstingur

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru m.a. aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir. Ef aukaverkanirnar verða verulegar skaltu láta læknirinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Þroti í höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- Ógleði og/eða uppköst
- Þreyta og/eða slappleiki (þreyta, þróttleysi)
- Mæði
- Lystarleysi
- Bakverkur
- Hósti
- Breytingar á hægðum (niðurgangur eða hægðatregða)
- Þyngdartap
- Hiti
- Kláði án útbrot (kláði)
- Húðútbrot

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Verkur í brjósti
- Verkur, eymsli, roði, hiti eða bólga í húð sem getur bent til bakteríusýkingar í húð (húðbeðsbólga)
- Kláði með útbrotum (ofsakláði)

Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa

Meðan á meðferð með Tabrecta stendur geta niðurstöður blóðprófa verið óeðlilegar og geta bent til vandamála í tengslum við nýru, lifur eða blóðsölt. Þetta er meðal annars eftirfarandi:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Lágt gildi albúmins í blóði
- Hátt gildi kreatínins í blóði (efni sem skilst út í nýrum)
- Lágt gildi fosfats í blóði
- Lágt gildi natríums í blóði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tabrecta

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki skal nota lyfið ef einhverjar skemmdir eru á pakkingunni eða ef merki eru um að átt hafi verið við hana.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tabrecta inniheldur

- Virka innihaldsefnið er capmatinib.
- Hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur capmatinibtvíhýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 150 mg af capmatinibi.
- Hver 200 mg filmuhúðuð tafla inniheldur capmatinibtvíhýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af capmatinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, mannítól, cospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, natríumlárlsúlfat (sjá „Tabrecta inniheldur natríum“ í kafla 2).
 - Filmuhúð (150 mg): hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkúm, gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).
 - Filmuhúð (200 mg): hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkúm, gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Tabrecta og pakkningastærðir

Tabrecta 150 mg filmhúðaðar töflur (töflur) eru fölbrúnappelsínulitar og sporöskjulaga. Þær eru með „DU“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni. Stærð u.þ.b. 18,3 mm (lengd) x 7,3 mm (breidd).

Tabrecta 200 mg filmhúðaðar töflur (töflur) eru gular og sporöskjulaga. Þær eru með „LO“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni. Stærð u.þ.b. 20,3 mm (lengd) x 8,1 mm (breidd).

Tabrecta filmhúðaðar töflur eru í þynnum og fáanlegar í pakkningum með 60 eða 120 filmhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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

Írland

Novartis Írland 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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>