

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tabrecta 150 mg filmomhulde tabletten

Tabrecta 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabrecta 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat capmatinib-dihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 150 mg capmatinib.

Tabrecta 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat capmatinib-dihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg capmatinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Tabrecta 150 mg filmomhulde tabletten

Licht oranjebruine, ovale, gebogen filmomhulde tablet met afgeschuinde randen, zonder breuklijn, met de markering 'DU' aan de ene kant en 'NVR' aan de andere kant. Afmetingen (bij benadering): 18,3 mm (lengte) x 7,3 mm (breedte).

Tabrecta 200 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale, gebogen filmomhulde tablet met afgeschuinde randen, zonder breuklijn, met de markering 'LO' aan de ene kant en 'NVR' aan de andere kant. Afmetingen (bij benadering): 20,3 mm (lengte) x 8,1 mm (breedte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tabrecta als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met alteraties die leiden tot mesenchymaal-epitheliale-transitiefactor-gen-exon 14 (METex14)-skipping, die systemische therapie nodig hebben na eerdere behandeling met immunotherapie en/of op platina gebaseerde chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Tabrecta dient te worden gestart door een arts met ervaring in het gebruik van behandelingen tegen kanker.

Patiënten moeten worden geselecteerd voor de behandeling met Tabrecta op basis van de aanwezigheid van genetische veranderingen die leiden tot een METex14-skipping mutatie in tumorweefsel of plasmamonsters met behulp van een gevalideerde test. Als een genetische verandering niet wordt vastgesteld in een plasmamonster, moet tumorweefsel worden getest (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosering Tabrecta is 400 mg oraal tweemaal daags met of zonder voedsel.

De behandeling dient voortgezet te worden op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid en zolang de patiënt klinisch voordeel heeft bij de behandeling.

Als een dosis Tabrecta wordt gemist of als er sprake is van braken, dient de patiënt de dosis niet in te halen, maar de volgende dosis op het geplande tijdstip in te nemen.

Dosisaanpassingen

Het aanbevolen dosisverlagingschema voor de behandeling van bijwerkingen op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid staat in tabel 1.

Tabel 1 Dosisverlagingschema voor Tabrecta

Dosisniveau	Dosis en schema	Aantal tabletten en sterkte
Aanvangsdosis	400 mg tweemaal daags	Twee tabletten van 200 mg / tweemaal daags
Eerste dosisverlaging	300 mg tweemaal daags	Twee tabletten van 150 mg / tweemaal daags
Tweede dosisverlaging	200 mg tweemaal daags	Eén tablet van 200 mg / tweemaal daags

Doses van Tabrecta lager dan 200 mg tweemaal daags zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken.

Aanbevelingen voor dosisaanpassingen van Tabrecta vanwege bijwerkingen worden gegeven in tabel 2.

Tabel 2 Dosisaanpassingen van Tabrecta voor de behandeling van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassing
Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis	Behandelinggerelateerd, elke graad	Stop de behandeling met Tabrecta definitief.
Geïsoleerde ALAT- en/of ASAT-verhogingen ten opzichte van baseline, zonder gelijktijdige toename van totaal bilirubine	Graad 3 (>5,0 tot ≤20,0 x ULN)	Staak tijdelijk de behandeling met Tabrecta tot herstel van de ALAT-/ASAT-graad tot de graad op baseline. Indien binnen 7 dagen hersteld tot baseline, hervat dan de behandeling met Tabrecta in dezelfde dosis, hervat anders de behandeling met Tabrecta in een verlaagde dosis volgens tabel 1.
	Graad 4 (>20,0 x ULN)	Stop de behandeling met Tabrecta definitief.

Gecombineerde verhogingen in ALAT en/of ASAT met gelijktijdige toename van totaal bilirubine, bij afwezigheid van cholestase of hemolyse	Als de patiënt ALAT en/of ASAT >3 x ULN ontwikkelt in combinatie met totaal bilirubine >2 x ULN, ongeacht de graad op baseline	Stop de behandeling met Tabrecta definitief.
Geïsoleerde verhoging van totaal bilirubine ten opzichte van baseline, zonder gelijktijdige toename van ALAT en/of ASAT	Graad 2 (>1,5 tot ≤3,0 x ULN)	Staak tijdelijk de behandeling met Tabrecta tot herstel tot de baseline bilirubinegraad. Hervat de behandeling met Tabrecta in dezelfde dosis indien binnen 7 dagen hersteld tot de graad op baseline, hervat anders de behandeling met Tabrecta in een verlaagde dosis volgens tabel 1.
	Graad 3 (>3,0 tot ≤10,0 x ULN)	Staak tijdelijk de behandeling met Tabrecta tot herstel tot de baseline bilirubinegraad. Hervat de behandeling met Tabrecta in een verlaagde dosis volgens tabel 1 indien binnen 7 dagen hersteld tot de graad op baseline, stop anders de behandeling met Tabrecta definitief.
	Graad 4 (>10,0 x ULN)	Stop de behandeling met Tabrecta definitief.
Serumcreatinine verhoogd	Graad 2 (>1,5 tot ≤3,0 x ULN)	Staak tijdelijk de behandeling met Tabrecta tot herstel tot de baseline serumcreatininegraad. Hervat de behandeling met Tabrecta in dezelfde dosis indien hersteld tot de graad op baseline.
	Graad 3 (>3,0 tot ≤6,0 x ULN)	Staak tijdelijk de behandeling met Tabrecta tot herstel tot de baseline serumcreatininegraad. Hervat de behandeling met Tabrecta in een verlaagde dosis volgens tabel 1 indien hersteld tot de graad op baseline.
	Graad 4 (>6,0 x ULN)	Stop de behandeling met Tabrecta definitief.

Braken	Graad 2	Staak tijdelijk de behandeling met Tabrecta totdat dit is hersteld tot graad ≤ 1 . Hervat de behandeling met Tabrecta in dezelfde dosis indien hersteld tot graad ≤ 1 .
	Graad 3	Staak tijdelijk de behandeling met Tabrecta totdat dit is hersteld tot graad ≤ 2 . Hervat de behandeling met Tabrecta in een verlaagde dosis volgens tabel 1 indien hersteld tot graad ≤ 2 .
	Graad 4	Staak tijdelijk de behandeling met Tabrecta totdat dit is hersteld tot graad ≤ 2 . Hervat de behandeling met Tabrecta in een verlaagde dosis volgens tabel 1 indien hersteld tot graad ≤ 2 .
Andere bijwerkingen	Graad 2	Handhaaf het dosisniveau. Indien onverdraagbaar, overweeg de behandeling met Tabrecta tijdelijk te staken tot herstel, hervat daarna de behandeling met Tabrecta in een verlaagde dosis volgens tabel 1.
	Graad 3	Staak de behandeling met Tabrecta tijdelijk tot herstel, hervat daarna de behandeling met Tabrecta in een verlaagde dosis volgens tabel 1.
	Graad 4	Stop de behandeling met Tabrecta definitief.
Afkortingen: ALAT, alanine-aminotransferase; ASAT, aspartaataminotransferase; ULN, bovengrens van normaalwaarde. Toekenning graad volgens CTCAE-versie 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Baseline = het tijdstip waarop de behandeling werd gestart.		

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Voor patiënten van 65 jaar of ouder is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, omdat Tabrecta niet is onderzocht bij deze patiënten. Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tabrecta bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tabrecta dient oraal tweemaal daags met of zonder voedsel te worden ingenomen. Patiënten met slikproblemen wordt aangeraden om Tabrecta in te nemen met voedsel. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beoordeling van de status van METex14-skipping veranderingen

Bij het detecteren van de aanwezigheid van alteraties die leiden tot METex14-skipping met behulp van weefsel- of plasmamonsters, is het belangrijk dat een goed gevalideerde en robuuste test wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve resultaten te voorkomen. Voor de kenmerken van de tests die in klinische onderzoeken zijn gebruikt, zie rubriek 5.1.

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

ILD/pneumonitis, dat fataal kan zijn, is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met Tabrecta (zie rubriek 4.8). Patiënten met nieuwe of erger wordende longklachten die kunnen wijzen op ILD/pneumonitis (zoals dyspneu, hoesten, koorts) moeten onmiddellijk onderzocht worden. Tabrecta dient direct gestaakt te worden bij patiënten bij wie ILD/pneumonitis vermoed wordt en permanent worden gestopt als er geen andere mogelijke oorzaken van ILD/pneumonitis worden vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Effecten op de lever

Toenames in transaminasen zijn opgetreden bij patiënten die behandeld werden met Tabrecta (zie rubriek 4.8). Leverfunctietests (waaronder ALAT, ASAT en totaal bilirubine) dienen uitgevoerd te worden voor de start van de behandeling, iedere 2 weken tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en daarna eenmaal per maand of zoals klinisch geïndiceerd. Patiënten die toenames in transaminase of bilirubine ontwikkelen, moeten vaker getest worden. Staak de behandeling met Tabrecta tijdelijk, verlaag de dosis of stop die definitief op basis van de ernst van de bijwerking (zie rubriek 4.2).

Toenames in pancreasenzymen

Toenames van amylase- en lipasespiegels zijn opgetreden bij patiënten die behandeld werden met Tabrecta (zie rubriek 4.8). Amylase en lipase moeten gecontroleerd worden op baseline en regelmatig tijdens de behandeling met Tabrecta. Staak de behandeling met Tabrecta tijdelijk, verlaag de dosis of stop die definitief op basis van de ernst van de bijwerking (zie rubriek 4.2).

Embryofoetale toxiciteit

Op basis van bevindingen uit dieronderzoek en het werkingsmechanisme kan Tabrecta schade toebrengen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen vanwege de foetale toxiciteit en teratogeniciteit (zie rubriek 4.6). Zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden gewezen op het feit dat er een mogelijk risico is voor de foetus wanneer Tabrecta wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger raakt wanneer ze Tabrecta gebruikt. Seksueel actieve vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken in de periode dat ze met Tabrecta worden behandeld en nog minstens 7 dagen na de laatste dosis. De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden gecontroleerd voordat de behandeling met Tabrecta wordt gestart.

Mannelijke patiënten met een seksuele partner die zwanger is, mogelijk zwanger is of zwanger kan worden, dienen tijdens geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken in de periode dat ze met Tabrecta worden behandeld en nog minstens 7 dagen na de laatste dosis.

Risico op fotosensitiviteit

Op basis van bevindingen uit dieronderzoek bestaat er mogelijk een risico op fotosensitiviteitsreacties met Tabrecta (zie rubriek 5.3). In het GEOMETRY mono-1-onderzoek werd aanbevolen dat patiënten directe blootstelling aan ultraviolet licht beperkten tijdens de behandeling met Tabrecta en de volgende beschermingsmaatregelen namen: gebruik van zonnebrandcrème op blootgestelde lichaamsdelen, het dragen van beschermende kleding en een zonnebril. Deze maatregelen dienen nog minstens 7 dagen na de laatste dosis te worden voortgezet.

Interactie met andere geneesmiddelen

Er bestaat een kans op geneesmiddelinteracties met Tabrecta als slachtoffer of dader (zie rubriek 4.5)

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Capmatinib wordt gemetaboliseerd door CYP3A4-enzymen en aldehydeoxidase. Het risico op een geneesmiddelinteractie via aldehydeoxidase is niet beoordeeld, omdat er geen bevestigde klinisch relevante remmers zijn.

Effect van andere geneesmiddelen op Tabrecta

Krachtige CYP3A-remmers

Bij gezonde proefpersonen verhoogde de gelijktijdige toediening van één dosis capmatinib 200 mg en de krachtige CYP3A-remmer itraconazol (200 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de AUC_{inf} van capmatinib met 42% zonder verandering in de C_{max} van capmatinib in vergelijking met de toediening van alleen capmatinib. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op bijwerkingen tijdens de gelijktijdige toediening van Tabrecta en krachtige CYP3A-remmers, zoals onder andere (maar niet beperkt tot) claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine, verapamil en voriconazol.

Krachtige CYP3A-inductoren

Bij gezonde proefpersonen verlaagde de gelijktijdige toediening van één dosis capmatinib 400 mg en de krachtige CYP3A-inductor rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 9 dagen) de AUC_{inf} van capmatinib met 67% en de C_{max} met 56% in vergelijking met de toediening van alleen capmatinib. Een verlaging van de blootstelling aan capmatinib kan de anti-tumoractiviteit van Tabrecta verminderen. De gelijktijdige toediening van Tabrecta en krachtige CYP3A-inductoren, zoals onder andere (maar niet beperkt tot) carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) dient vermeden te worden. Een alternatief geneesmiddel met geen of minimaal CYP3A-remmend potentieel dient overwogen te worden.

Matige CYP3A-inductoren

Simulaties met fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellen (PBPK-modellen) voorspelden dat de gelijktijdige toediening van een dosis van 400 mg capmatinib en de matige CYP3A-inductor efavirenz (600 mg dagelijks gedurende 20 dagen) zou leiden tot een verlaging van 44% in de AUC_{0-12u} van capmatinib en een verlaging van 34% in de C_{max} tijdens de plateau fase in vergelijking met de toediening van alleen capmatinib. Een verlaging van de blootstelling aan capmatinib kan de

antitumoractiviteit van Tabrecta verminderen. Voorzichtigheid is geboden tijdens gelijktijdige toediening van Tabrecta en matige CYP3A-inductoren.

Middelen die de pH in de maag verhogen

Capmatinib vertoont pH-afhankelijke oplosbaarheid en wordt slecht oplosbaar bij een pH-stijging *in vitro*. Bij gezonde proefpersonen verlaagde de gelijktijdige toediening van één dosis capmatinib 600 mg en de protonpompremmer rabeprazol (20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen) de AUC_{inf} van capmatinib met 25% en de C_{max} met 38% in vergelijking met de toediening van alleen capmatinib. Het is onwaarschijnlijk dat klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen capmatinib en maagzuurremmers zich voordoen, omdat de gelijktijdige toediening van rabeprazol geen klinisch betekenisvol effect had op de blootstelling aan capmatinib.

Effect van Tabrecta op andere geneesmiddelen

Substraten van CYP-enzymen

Matige remming van CYP1A2 werd gezien wanneer capmatinib gelijktijdig werd toegediend met het gevoelige CYP1A2-substraat cafeïne. De gelijktijdige toediening van capmatinib (400 mg tweemaal daags) en cafeïne verhoogde de AUC_{inf} van cafeïne met 134%. Als capmatinib gelijktijdig wordt toegediend met CYP1A2-substraten met een smalle therapeutische breedte, zoals theofylline en tizanidine, is mogelijk een dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel nodig.

Het is onwaarschijnlijk dat klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen capmatinib en CYP3A-substraten zich voordoen, omdat de gelijktijdige toediening van capmatinib geen klinisch betekenisvol effect had op de blootstelling aan midazolam (een CYP3A-substraat).

Substraten van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP)

Bij patiënten met kanker verhoogde de gelijktijdige toediening van digoxine (een P-gp-substraat) en meerdere doses capmatinib (400 mg tweemaal daags) de AUC_{inf} van digoxine met 47% en de C_{max} met 74% in vergelijking met de toediening van alleen digoxine. Bij patiënten met kanker verhoogde de gelijktijdige toediening van rosuvastatine (een BCRP-substraat) en meerdere doses capmatinib (400 mg tweemaal daags) de AUC_{inf} van rosuvastatine met 108% en de C_{max} met 204% in vergelijking met de toediening van alleen rosuvastatine. De gelijktijdige toediening van Tabrecta en een P-gp- of BCRP-substraat kan de incidentie en ernst van de bijwerkingen van deze substraten verhogen. Voorzichtigheid is geboden tijdens gelijktijdige toediening van Tabrecta en substraten van P-gp (digoxine, dabigatranetexilaat, colchicine, sitagliptine, saxagliptine en posaconazol) of BCRP (methotrexaat, rosuvastatine, pravastatine, mitoxantron en sulfasalazine). Als capmatinib gelijktijdig wordt toegediend met P-gp- of BCRP-substraten met een smalle therapeutische breedte is mogelijk een dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Seksueel actieve vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie (methoden die leiden tot zwangerschapspercentages van minder dan 1%) te gebruiken in de periode dat ze met Tabrecta worden behandeld en nog minstens 7 dagen na de laatste dosis.

Mannelijke patiënten met een seksuele partner die zwanger is, mogelijk zwanger is of zwanger kan worden, dienen tijdens geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken in de periode dat ze met Tabrecta worden behandeld en nog minstens 7 dagen na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van capmatinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Afgaande op bevindingen uit dieronderzoek en het werkingsmechanisme van capmatinib bestaat de verdenking dat capmatinib aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Tabrecta mag niet tijdens de

zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met capmatinib noodzakelijk maakt.

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden gecontroleerd voordat de behandeling met Tabcata wordt gestart.

Borstvoeding

Het is niet bekend of capmatinib/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden na de toediening van Tabcata. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van capmatinib/metabolieten in dierlijke melk. Risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet borstvoeding worden gestaakt in de periode van de behandeling met Tabcata en nog minstens 7 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van capmatinib op de vruchtbaarheid van mensen. Er werden geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met capmatinib bij dieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tabcata heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn perifeer oedeem (68,1%), nausea (45,0%), vermoeidheid (35,6%), bloedcreatinine verhoogd (35,0%), braken (25,6%), dyspneu (23,8%), verminderde eetlust (21,9%) en rugpijn (21,3%). De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 zijn perifeer oedeem (17,5%), lipase verhoogd (9,4%), vermoeidheid (8,8%), ALAT verhoogd (8,1%), dyspneu (6,9%) en amylase verhoogd (5,6%).

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 38 van de 160 patiënten (23,8%) die Tabcata kregen. Ernstige bijwerkingen bij >2% van de patiënten waren onder meer dyspneu (6,3%), ILD/pneumonitis (5,0%), cellulitis (3,1%) en perifeer oedeem (3,1%).

Dosisonderbrekingen werden gemeld bij 84 van de 160 patiënten (52,5%). Bijwerkingen waarvoor een dosisonderbreking nodig was, waren onder meer perifeer oedeem (16,9%), bloedcreatinine verhoogd (13,1%), lipase verhoogd (8,1%), nausea (8,1%), ALAT verhoogd (6,3%), amylase verhoogd (5,6%), vermoeidheid (5,6%), braken (5,6%), dyspneu (4,4%), bloeds bilirubine verhoogd (3,1%) en ASAT verhoogd (3,1%).

Dosisverlagingen werden gemeld bij 53 van de 160 patiënten (33,1%). Bijwerkingen waarvoor dosisverlagingen nodig waren, waren onder meer perifeer oedeem (18,8%), ALAT verhoogd (5,0%), bloedcreatinine verhoogd (3,8%), vermoeidheid (3,1%) en nausea (2,5%).

Definitieve stopzetting werd gemeld bij 22 van de 160 patiënten (13,8%). De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van de behandeling met Tabcata waren ILD/pneumonitis (3,8%), perifeer oedeem (2,5%), ASAT verhoogd (1,9%), vermoeidheid (1,9%), ALAT verhoogd (1,3%), bloeds bilirubine verhoogd (1,3%), dyspneu (1,3%), lipase verhoogd (1,3%), amylase verhoogd (0,6%), bloedcreatinine verhoogd (0,6%) en urticaria (0,6%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van Tabrecta werd beoordeeld bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC in alle cohorten (N = 373) in een wereldwijd, prospectief, niet-gerandomiseerd, open-label fase II-hoofdonderzoek met meerdere cohorten (GEOMETRY mono-1), onafhankelijk van eerdere behandeling of MET-dysregulatiestatus (mutatie en/of amplificatie). De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op alle oorzaak-bijwerkingenfrequenties die zijn vastgesteld bij 160 patiënten met METex14-skipping mutaties die zijn blootgesteld aan de aanbevolen dosis capmatinib, terwijl de frequenties voor veranderingen in laboratoriumparameters zijn gebaseerd op een verslechtering ten opzichte van baseline met ten minste 1 graad (gradering volgens CTCAE- versie 4.03). Het veiligheidsprofiel voor alle GEOMETRY mono-1-patiënten (N=373) en voor de patiënten met METex14-skipping mutaties (N=160) is vergelijkbaar. De mediane duur van de blootstelling aan capmatinib in alle MET-gemuteerde cohorten was 34,9 weken (bereik: 0,4 tot 269,6 weken). Van de patiënten die capmatinib kregen, werd 55,0% er minimaal 6 maanden aan blootgesteld en werd 36,3% er minimaal één jaar aan blootgesteld.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken (tabel 3) zijn weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, waarbij de frequentste reacties eerst worden vermeld. Daarnaast is de overeenkomende frequentie categorie voor iedere bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen bij patiënten (N = 160) met METex14-skipping mutaties in het GEOMETRY mono-1-onderzoek

Bijwerking	Alle graden Frequentie categorie	Alle graden %	Graad 3/4 %
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Cellulitis	Vaak	5,6	2,5*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust	Zeer vaak	21,9	1,3*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Dyspneu	Zeer vaak	23,8	6,9*
Hoesten	Zeer vaak	17,5	0,6*
ILD/pneumonitis ¹	Vaak	7,5	4,4*
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Braken	Zeer vaak	25,6	0,6*
Nausea	Zeer vaak	45,0	0,6*
Diarree	Zeer vaak	16,9	-
Constipatie	Zeer vaak	13,1	1,3*
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid [†]	Soms	0,3	0,3
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Pruritus	Zeer vaak	10,6	0,6*
Rash ²	Zeer vaak	10,0	-
Urticaria	Vaak	2,5	0,6*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Perifeer oedeem ³	Zeer vaak	68,1	17,5*
Pyrexie ⁴	Zeer vaak	11,9	1,3*
Vermoeidheid ⁵	Zeer vaak	35,6	8,8*
Rugpijn	Zeer vaak	21,3	1,3*
Gewicht verlaagd	Zeer vaak	12,5	-
Niet-cardiale pijn op de borst ⁶	Vaak	9,4	1,3*

Onderzoeken			
Albumine verlaagd	Zeer vaak	78,3	1,9*
Creatinine verhoogd	Zeer vaak	74,5	0,6*
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	45,9	11,5
Amylase verhoogd	Zeer vaak	37,2	7,1
Lipase verhoogd	Zeer vaak	33,3	11,5
Aspartaat-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	33,8	5,7
Fosfaat verlaagd	Zeer vaak	30,1	4,5
Natrium verlaagd	Zeer vaak	22,9	4,5
Bilirubine verhoogd	Vaak	8,3	0,6*
1	ILD/pneumonitis omvat de voorkeurstermen ILD, pneumonitis en organiserende pneumonie.		
2	Rash omvat de voorkeurstermen rash, rash maculopapulair en rash vesiculair.		
3	Perifeer oedeem omvat de voorkeurstermen perifeer oedeem en perifere zwelling.		
4	Pyrexie omvat de voorkeurstermen lichaamstemperatuur verhoogd en pyrexie.		
5	Vermoeidheid omvat de voorkeurstermen vermoeidheid en asthenie.		
6	Niet-cardiale pijn op de borst omvat de voorkeurstermen borstongemak, skeletspierstelsel borstpijn en niet-cardiale pijn op de borst.		
*	In GEOMETRY mono-1 zijn geen bijwerkingen van graad 4 gemeld bij patiënten met METex14-skipping mutaties.		
†	Overgevoeligheid is waargenomen bij patiënten met een solide tumor die behandeld werden met Tabrecta als monotherapie (n=580). Overgevoeligheid is ook waargenomen tijdens postmarketingervaring en programma's voor uitgebreide toegang met Tabrecta.		
Gevallen van acuut nierletsel (n=1), nierfalen (n=4) en acute pancreatitis (n=1) werden gemeld bij patiënten in GEOMETRY mono-1 met een MET-amplificatie.			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ILD/pneumonitis

ILD/pneumonitis van een willekeurige graad werd gemeld bij 12 van de 160 patiënten (7,5%). ILD/pneumonitis van graad 3 werd gemeld bij 7 patiënten (4,4%), met één bijwerking met dodelijke afloop van aan de behandeling gerelateerde pneumonitis (0,6%) en één bijwerking met dodelijke afloop van organiserende pneumonie (0,6%). ILD/pneumonitis trad op bij 6 van de 63 patiënten (9,5%) met een voorgeschiedenis van eerdere bestraling en bij 6 van de 97 patiënten (6,2%) zonder eerdere bestraling. Zes patiënten (3,8%) stopten met de behandeling met Tabrecta vanwege ILD/pneumonitis. ILD/pneumonitis trad vooral op binnen ongeveer de eerste 3 maanden van de behandeling. De mediane tijd tot het optreden van ILD/pneumonitis van graad 3 of hoger was 7,9 weken (bereik: 0,7 tot 88,4 weken).

Effecten op de lever

ALAT-/ASAT-verhogingen van een willekeurige graad werden gemeld bij 24 van de 160 patiënten (15,0%). ALAT-/ASAT-verhogingen van graad 3 of 4 werden gezien bij 13 van de 160 patiënten (8,1%) die werden behandeld met Tabrecta. Drie patiënten (1,9%) stopten met de behandeling met Tabrecta vanwege ALAT-/ASAT-verhogingen. ALAT-/ASAT-verhogingen traden vooral op binnen ongeveer de eerste 3 maanden van de behandeling. De mediane tijd tot het optreden van ALAT-/ASAT-verhogingen van graad 3 of hoger was 6,4 weken (bereik: 2,1 tot 17,9 weken).

Toenames van pancreasenzymen

Toenames van de amylase-/lipasespiegels van elke graad werden gemeld bij 27 van de 160 patiënten (16,9%). Graad 3 of 4 toenames van de amylase-/lipasespiegels werden gemeld bij 18 van de 160 patiënten (11,3%) die werden behandeld met Tabrecta. Drie patiënten (1,9%) stopten met de behandeling met Tabrecta vanwege toenames van de amylase-/lipasespiegels. De mediane tijd tot het optreden van toenames van de amylase-/lipasespiegels van graad 3 of hoger was 10,1 weken (bereik: 2,3 tot 68,0 weken).

Perifeer oedeem

Perifeer oedeem van elke graad werd gemeld bij 109 van de 160 patiënten (68,1%). Deze bijwerking omvat de voorkeurstermen perifeer oedeem, die het meest frequent was met 65,6%, en perifere zwelling die optrad bij 4,4% van de patiënten. Perifeer oedeem graad 3 of 4 werd gemeld bij 28 van de 160 patiënten (17,5%) die werden behandeld met Tabrecta. Vier patiënten (2,5%) stopten met Tabrecta vanwege perifeer oedeem. De mediane tijd tot het optreden van perifeer oedeem graad 3 of hoger was 30,1 weken (bereik: 1,4 tot 219,1 weken).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Van de 160 patiënten met METex14-skipping mutaties die tweemaal daags 400 mg capmatinib kregen in het GEOMETRY mono-1-onderzoek, was 85% 65 jaar of ouder en 4,4% was 85 jaar of ouder. Het optreden van graad ≥ 3 bijwerkingen nam toe met de leeftijd. Behandelinggerelateerde ernstige bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten van ≥ 65 tot < 75 jaar (23,2%) en bij patiënten van ≥ 85 jaar (28,6%) in vergelijking met patiënten van ≥ 75 tot < 85 jaar (8,5%) en patiënten jonger dan 65 jaar (8,3%), hoewel deze vergelijking beperkt wordt door de kleine steekproefgrootte bij patiënten van ≥ 85 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering in klinische onderzoeken met Tabrecta. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen of symptomen van bijwerkingen en, in geval van vermoedelijke overdosering, dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen en symptomatische behandeling te worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX17.

Werkingsmechanisme

Capmatinib is een remmer van de MET-receptor tyrosinekinase. Capmatinib remt MET-fosforylering (zowel auto-fosforylering als fosforylering veroorzaakt door het ligand hepatocyt-groefactor [HGF]), MET-gemedieerde fosforylering van 'downstream-signalling'-eiwitten en de proliferatie en overleving van MET-afhankelijke kankercellen.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Capmatinib verlengde het QT-interval niet in klinisch relevante mate na toediening van Tabrecta in de aanbevolen dosering.

Detectie van METex14 skipping status

In GEOMETRY mono-1 werden MET exon 14-skipping mutaties bepaald met behulp van een kwalitatieve real-time PCR test (RT-PCR), ontworpen om exon 14-verwijderd MET-mRNA te detecteren dat afkomstig is uit in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed menselijk weefsel. De test

is geïndiceerd als hulpmiddel bij het selecteren van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) van wie de tumoren een MET-mutatie dragen die in-frame deletie van het volledige exon 14 (141 basen) in mRNA veroorzaakt, voor behandeling met capmatinib.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van capmatinib voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een MET exon 14 (METex14)-skipping mutatie werd onderzocht in een prospectief, niet-gerandomiseerd, open-label fase II hoofdonderzoek met meerdere cohorten, het GEOMETRY mono-1-onderzoek. Patiënten (N = 373) werden opgenomen in onderzoekscohorten op basis van hun eerdere behandeling en MET-dysregulatiestatus (mutatie en/of amplificatie). Patiënten met een METex14-skiping mutatie (N = 160) werden opgenomen in de cohorten met MET-mutaties, onafhankelijk van MET-amplificatie. De aangetoonde werkzaamheid van capmatinib is gebaseerd op cohorten 4 en 6 waarin 100 eerder behandelde patiënten waren opgenomen.

In de cohorten met MET-mutaties moesten geschikte NSCLC-patiënten een wildtype hebben voor epidermale-groefactorreceptor (EGFR) (voor exon 19-deleties en exon 21 L858R-substitutiemutaties) en een negatieve status voor anaplastisch lymfoomkinase (ALK) en een METex14-skiping mutatie met ten minste één meetbare laesie zoals gedefinieerd door de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1 in combinatie met een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performancesstatus (PS) van 0 tot 1. Patiënten met symptomatische metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS) die neurologisch instabiel waren of die toenemende doses steroïden nodig hadden in de voorafgaande 2 weken om de CZS-symptomen onder controle te houden, patiënten met klinisch significante ongecontroleerde hartziekte of patiënten die eerder met een MET- of HGF-remmer waren behandeld, kwamen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

In de cohorten met MET-mutaties werden in totaal 100 volwassen eerder behandelde patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een METex14-skiping mutatie geïnccludeerd en behandeld met Tabrecta. De patiënten waren behandeld met 1 of 2 eerdere lijnen systemische behandeling voor gevorderde ziekte, met uitzondering van 3 patiënten (3,0%) die 3 eerdere lijnen hadden gekregen voordat ze capmatinib kregen. De mediane duur van blootstelling aan capmatinib was 27,9 weken.

Patiënten gingen door met de behandeling tot vastgelegde progressie van de ziekte, intolerantie voor de behandeling of tot de onderzoeker bepaalde dat de patiënt geen klinisch voordeel meer had.

De demografische kenmerken van de eerder behandelde patiënten waren als volgt: 56% vrouw, mediane leeftijd 70 jaar (bereik: 49 tot 90 jaar), 29% 75 jaar of ouder, 73% blank, 24% Aziatisch, 1,0% zwart, 59% had nooit gerookt, 37% was voormalig roker, 78% had adenocarcinoom, 26% had ECOG-PS 0, 73% had ECOG-PS 1 en 17% had metastasen in het centrale zenuwstelsel. De meerderheid van de patiënten (62%) had stadium IV ziekte. Eenennegentig procent van de patiënten had eerder al chemotherapie gekregen, 86% had eerder al chemotherapie op basis van platina gekregen, 32% had eerder al immuuntherapie gekregen en 16% had eerder al 2 systemische behandelingen gekregen.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR) zoals bepaald door een onafhankelijke geblindeerde beoordelingscommissie (BIRC) volgens RECIST 1.1. Het belangrijkste secundaire eindpunt was responsduur (*duration of response*, DOR) zoals bepaald door een BIRC.

Werkzaamheidsresultaten uit het GEOMETRY mono-1-onderzoek voor de eerder behandelde NSCLC-patiënten met een METex14-skiping mutatie zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4 Werkzaamheidsresultaten door BIRC van eerder behandelde NSCLC-patiënten met een METex14-skipping mutatie die Tabrecta kregen in GEOMETRY mono-1 (laatste patiënt laatste bezoek: 16 mei 2023)

Werkzaamheidsparameters	Algehele eerder behandelde populatie (N = 100)	Cohort 4 (2/3L) N = 69	Cohort 6 (2L) N = 31
Algeheel responspercentage^a (95%-BI)^b	44,0% (34,1; 54,3)	40,6% (28,9; 53,1)	51,6% (33,1; 69,8)
Complete respons (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Partiële respons (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Responsduur^a			
Aantal responders, n	44	28	16
Mediaan, maanden (95%-BI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; 27,60)
Afkortingen: BI, betrouwbaarheidsinterval. ORR: CR+PR. ^a Bepaald aan de hand van RECIST v1.1. ^b Exact binomiaal 95%-BI volgens Clopper en Pearson. ^c Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting.			

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tabrecta in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van maligne longneoplasma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werden bij capmatinib dosisproportionele toenames gezien in de systemische blootstelling (AUC_{inf} en C_{max}) in het hele onderzochte dosisbereik (200 tot 400 mg tweemaal daags). Het wordt verwacht dat de plateau fase ongeveer 3 dagen na orale toediening van capmatinib 400 mg tweemaal daags wordt bereikt, met een geometrisch gemiddelde accumulatie ratio van 1,39 (variatiecoëfficiënt (CV): 42,9%). Interindividuele variabiliteit van C_{max} en AUC_{tau} werd geschat op respectievelijk 38% en 40%.

Absorptie

Bij mensen verliep de absorptie snel na orale toediening van capmatinib. In nuchtere toestand werden piekplasmaspiegels van capmatinib (C_{max}) ongeveer 1 tot 2 uur (T_{max}) na een orale dosis van 400 mg capmatinib in tabletvorm bereikt bij patiënten met kanker. Met voedsel is de T_{max} ongeveer 4 tot 6 uur. Geschat wordt dat de absorptie van capmatinib-tabletten na orale toediening groter is dan 70%.

Effect van voedsel

Voedsel zorgt niet voor een klinisch betekenisvolle verandering in de biologische beschikbaarheid van capmatinib. Tabrecta kan toegediend worden met of zonder voedsel (zie rubriek 4.2).

Wanneer capmatinib met voedsel werd toegediend aan gezonde proefpersonen verhoogde de orale toediening van één dosis van 600 mg met een vetrijke maaltijd de AUC_{inf} van capmatinib met 46% en was er geen verandering in de C_{max} in vergelijking met de toediening van capmatinib in nuchtere toestand. Een vetarme maaltijd had bij gezonde proefpersonen geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan capmatinib.

Wanneer capmatinib in een dosis van 400 mg tweemaal daags werd toegediend aan patiënten met kanker, was de blootstelling (AUC_{0-12u}) vergelijkbaar na toediening van capmatinib met voedsel en in nuchtere toestand.

Distributie

Capmatinib wordt voor 96% gebonden aan humane plasma-eiwitten, onafhankelijk van de concentratie. Het schijnbare gemiddelde distributievolume tijdens de plateaufase (V_{ss}/F) is 164 liter bij patiënten met kanker.

De bloed/plasma-ratio was 1,5 (concentratiebereik van 10 tot 1.000 ng/ml), maar nam bij hogere concentraties af tot 0,9 (concentratie van 10.000 ng/ml). Dit wijst op een verzadiging van de distributie naar rode bloedcellen.

Capmatinib passeert de bloed-hersenbarrière (zie rubriek 5.3).

Biotransformatie

In vitro en *in vivo* onderzoeken wezen erop dat capmatinib voornamelijk wordt geklaard door metabolisering aangestuurd door cytochroom P450 (CYP) 3A4 (40 tot 50%) en aldehydeoxidase (40%). De biotransformatie van capmatinib vindt hoofdzakelijk plaats door metabole fase I-reacties, waaronder C-hydroxylatie, lactamvorming, N-oxidatie, N-dealkylatie, vorming van carboxylzuur en combinaties daarvan. Fase II-reacties omvatten glucuronidering van geoxygeneerde metabolieten. De meest voorkomende radioactieve component in plasma is onveranderd capmatinib (42,9% van de radioactiviteit, AUC_{0-12u}). De belangrijkste circulerende metaboliet, M16 (CMN288), is farmacologisch inactief en vertegenwoordigt 21,5% van de radioactiviteit in plasma- AUC_{0-12u} .

Eliminatie

De effectieve eliminatiehalfwaardetijd (berekend op basis van de geometrisch gemiddelde accumulatie-ratio) van capmatinib is 6,54 uur. De geometrisch gemiddelde schijnbare orale klaring tijdens de plateaufase (CL_{ss}/F) van capmatinib was 19,8 liter/uur.

Capmatinib wordt voornamelijk geëlimineerd door metabolisatie en de daaropvolgende excretie via feces. Na een enkelvoudige orale toediening van een capsule met [^{14}C]-capmatinib aan gezonde proefpersonen werd 78% van de totale radioactiviteit teruggevonden in de feces en 22% in de urine. De excretie van onveranderd capmatinib in de urine is verwaarloosbaar.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er werden over het algemeen geen verschillen in de veiligheid of effectiviteit waargenomen tussen patiënten van 65 en 75 jaar of ouder en jongere patiënten.

Effect van leeftijd, geslacht, etnische afkomst en lichaamsgewicht

Populatiefarmacokinetische analyse liet zien dat er geen klinisch relevant effect van leeftijd, geslacht, etnische afkomst of lichaamsgewicht is op de systemische blootstelling aan capmatinib.

Nierfunctiestoornis

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van 207 patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring [CL_{Cr}] ≥ 90 ml/min), 200 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CL_{Cr} 60 tot 89 ml/min) en 94 patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CL_{Cr} 30 tot 59 ml/min) had een lichte tot matige nierfunctiestoornis geen klinisch significant effect op de blootstelling aan capmatinib. Tabrecta is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CL_{Cr} 15 tot 29 ml/min) (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Er werd een onderzoek uitgevoerd bij proefpersonen zonder kanker met verschillende gradaties van leverfunctiestoornis op basis van Child-Pugh-classificering waarbij een enkelvoudige dosis capmatinib van 200 mg werd gebruikt. De geometrisch gemiddelde systemische blootstelling (AUC_{inf}) van capmatinib werd verlaagd met ongeveer 23% en 9% bij proefpersonen met respectievelijk een lichte

(N = 6) en een matige (N = 8) leverfunctiestoornis en nam toe met ongeveer 24% bij proefpersonen met een ernstige (N = 6) leverfunctiestoornis in vergelijking met proefpersonen met een normale (N = 9) leverfunctie. Een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis had geen klinisch significant effect op de blootstelling aan capmatinib.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De relatie tussen blootstelling en respons van capmatinib en het tijdsverloop van de farmacodynamische respons zijn onbekend.

Beoordeling *in vitro* van het potentieel tot geneesmiddelinteractie

Interacties tussen enzymen en Tabrecta

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat capmatinib een remmer is van CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19. Capmatinib liet ook zwakke inductie zien van CYP2B6 en CYP2C9 in gekweekte humane hepatocyten. Simulaties aan de hand van PBPK-modellen voorspelden dat het niet waarschijnlijk is dat capmatinib in een dosis van 400 mg tweemaal daags klinisch relevante interactie via CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 of CYP2C19 veroorzaakt.

Interacties tussen transporteiwitten en Tabrecta

Op basis van *in-vitro*-gegevens is capmatinib een P-gp-substraat, maar geen BCRP- of *multidrug resistance-associated* (MRP2)-substraat. Capmatinib is geen substraat van transporteiwitten die betrokken zijn bij de actieve hepatische opname in primaire humane hepatocyten.

Op basis van *in-vitro*-gegevens lieten capmatinib en zijn belangrijkste metaboliet CMN288 reversibele remming zien van de renale transporteiwitten MATE1 en MATE2K. Capmatinib remt mogelijk MATE1 en MATE2K in klinisch relevante concentraties.

Op basis van *in-vitro*-gegevens liet capmatinib reversibele remming zien van hepatische opnametransporteiwitten OATP1B1, OATP1B3 en OCT1. Het wordt echter niet verwacht dat capmatinib klinisch relevante remming veroorzaakt van OATP1B1-, OATP1B3- en OCT1-opnametransporteiwitten op basis van de concentratie die wordt bereikt bij de therapeutische dosis. Capmatinib is geen remmer van de renale transporteiwitten OAT1 of OAT3. Capmatinib is *in vitro* geen MRP2-remmer.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Tekenen die wijzen op toxiciteit van het CZS (zoals tremors en/of convulsies) en histopathologische bevindingen van vacuolisatie van witte stof in de thalamus-/caudatus-/putamengebieden van de middenhersenen werden gezien bij ratten in doses die $\geq 2,9$ keer zo hoog waren als de klinische blootstelling bij mensen op basis van de AUC bij de tweemaaldaagse dosis van 400 mg. Er werden geen tekenen gezien van toxiciteit van het CZS of hersenafwijkingen in onderzoeken met cynomolgus- apen. De relevantie voor mensen van de CZS-bevindingen bij ratten is onbekend.

Capmatinib passeerde de bloed-hersenbarrière bij ratten met een liquor/bloed-ratio (AUC_{inf}) voor blootstelling van ongeveer 9%.

Een reversibele, minimale tot lichte subcapsulaire neutrofiele infiltratie geassocieerd met enkelvoudige celnecrose werd gezien in de lever van mannelijke apen die 13 weken lang werden behandeld op dosisniveaus die $\geq 4,7$ keer hoger zijn dan de klinische blootstelling bij mensen op basis van de AUC bij de tweemaaldaagse dosis van 400 mg.

Genotoxiciteit

Capmatinib is niet genotoxisch op basis van een standaardreeks van *in-vitro* en *in-vivo* tests.

Reproductietoxiciteit

Tijdens onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen was capmatinib teratogeen en foetotoxisch op dosisniveaus die niet leidden tot maternale toxiciteit. Bij ratten werd een verminderd foetaal gewicht en een toegenomen incidentie van nesten en foetussen met ledemaatmisvormingen gezien bij een maternale blootstelling van $\geq 0,89$ keer de verwachte klinische blootstelling (op basis van de AUC). Bij konijnen werden ledemaat-, long- en tongmisvormingen gezien bij een maternale blootstelling van $\geq 0,025$ keer de verwachte klinische blootstelling.

Fotosensitiviteit

In-vitro- en *in-vivo*-fotosensibilisatietests met capmatinib wezen erop dat capmatinib fotosensibilisatie kan veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Mannitol
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling

Tabrecta 150 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
IJzeroxide, geel (E172)
IJzeroxide, rood (E172)
IJzeroxide, zwart (E172)

Tabrecta 200 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
IJzeroxide, geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/PE/PVDC (polyvinylchloride/polyethyleen/polyvinylideenchloride) met een omhullende folie van aluminium.

Verpakkingen met 60 of 120 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1650/001-004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

20 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in

module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tabrecta 150 mg filmomhulde tabletten
capmatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat capmatinib-dihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 150 mg capmatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

60 tabletten
120 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tabrecta 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tabrecta 150 mg tabletten
capmatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tabrecta 200 mg filmomhulde tabletten
capmatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat capmatinib-dihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg capmatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

60 tabletten
120 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tabrecta 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tabrecta 200 mg tabletten
capmatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tabrecta 150 mg filmomhulde tabletten

Tabrecta 200 mg filmomhulde tabletten capmatinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tabrecta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tabrecta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Tabrecta?

Tabrecta bevat de werkzame stof capmatinib, die behoort tot een groep geneesmiddelen die proteïnekinaseremmers worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tabrecta is een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een vorm van longkanker die niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt genoemd. Het wordt gebruikt als de longkanker gevorderd is of als die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd is) en als die wordt veroorzaakt door een verandering (mutatie) in een gen dat een eiwit maakt dat MET wordt genoemd.

Uw tumor of bloed wordt getest op bepaalde mutaties in dit gen. Als het resultaat van die test positief is, reageert uw kanker waarschijnlijk op de behandeling met Tabrecta.

Hoe werkt dit middel?

Tabrecta helpt bij het vertragen of stoppen van de groei en uitzaaiing van uw longkanker als die wordt veroorzaakt door een mutatie in een gen dat MET maakt.

Heeft u vragen over hoe Tabrecta werkt of waarom dit middel aan u is voorgeschreven? Stel ze dan aan uw arts of apotheker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u naast uw longkanker problemen met uw longen of ademhaling heeft of heeft gehad.
- als u problemen met uw lever heeft of heeft gehad.
- als u problemen met uw alvleesklier heeft of heeft gehad.

Beperk directe blootstelling aan de zon of kunstmatig ultraviolet (UV) licht wanneer u Tabrecta gebruikt. Gebruik zonnebrandcrème, draag een zonnebril en kleren die uw huid bedekken en ga niet zonnebaden wanneer u Tabrecta inneemt en gedurende ten minste 7 dagen nadat u bent gestopt met het innemen ervan.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige direct als u een allergische reactie heeft tijdens de behandeling met Tabrecta:

- Verschijnselen van een allergische reactie kunnen zijn: huiduitslag, netelroos, koorts, moeite met ademen, of lage bloeddruk.

Controle tijdens uw behandeling met Tabrecta

Uw arts doet bloedonderzoeken voordat u begint met de behandeling met Tabrecta om te controleren of uw lever en alvleesklier goed werken. Uw arts blijft de werking van uw lever en alvleesklier controleren tijdens de behandeling met Tabrecta.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat het nog niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Tabrecta nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is vooral belangrijk om het te zeggen als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van toevallen (insulten), zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- sint-janskruid (ook wel *Hypericum perforatum* genoemd), een kruidenmiddel voor de behandeling van depressie en andere aandoeningen
- geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose, zoals rifampicine
- antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties, zoals telitromycine, claritromycine
- geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties, zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- geneesmiddelen voor de behandeling van hiv/aids, zoals ritonavir (alleen of in combinatie met lopinavir), saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- geneesmiddelen voor de behandeling van leverontsteking, zoals telaprevir
- geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, zoals nefazodon
- geneesmiddelen voor de behandeling van een hoge bloeddruk of hartproblemen, zoals verapamil
- geneesmiddelen voor de behandeling van problemen met de ademhaling, zoals theofylline
- geneesmiddelen voor de behandeling van spierspasmen, zoals tizanidine
- geneesmiddelen voor de behandeling van hartproblemen, zoals digoxine
- geneesmiddelen voor de behandeling van bloedstolsels, zoals dabigatran etexilaat
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals colchicine
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, zoals sitagliptine, saxagliptine

- geneesmiddelen voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte, zoals rosuvastatine, pravastatine
- geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde soorten kanker of auto-immuunziekten, zoals methotrexaat, mitoxantron
- sulfasalazine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van darm- en reumatische gewrichtsontsteking

Vraag het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u niet zeker weet of u een van de geneesmiddelen hierboven gebruikt.

Vertel het uw arts ook als u een nieuw geneesmiddel krijgt voorgeschreven terwijl u al Tabrecta gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Tabrecta kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, doet uw arts een zwangerschapstest voordat de behandeling met Tabrecta gestart wordt om zeker te weten dat u niet zwanger bent. U moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken wanneer u Tabrecta inneemt en in ieder geval nog 7 dagen nadat u bent gestopt met het innemen ervan om ervoor te zorgen dat u niet zwanger raakt. Vraag uw arts naar betrouwbare anticonceptiemethoden.

Raakt u toch zwanger of denkt u zwanger te zijn terwijl u Tabrecta inneemt? Vertel dit dan direct aan uw arts. Uw arts bespreekt de mogelijke risico's van het gebruik van Tabrecta tijdens de zwangerschap met u.

Als u een man bent met een partner die zwanger is of zwanger kan raken, dient u een condoom te gebruiken wanneer u Tabrecta inneemt en in ieder geval nog 7 dagen nadat u bent gestopt met het innemen ervan.

Het is niet bekend of Tabrecta in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven wanneer u Tabrecta inneemt en in ieder geval nog 7 dagen nadat u bent gestopt met het innemen ervan.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tabrecta heeft naar verwachting geen effect op uw vermogen om auto te rijden of machines te bedienen.

Tabrecta bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem niet meer dan de aanbevolen dosering die uw arts aan u heeft voorgeschreven.

Hoeveel Tabrecta moet u innemen?

De aanbevolen dosering is 400 mg (twee 200 mg tabletten) tweemaal daags door de mond met of zonder voedsel. Als u Tabrecta tweemaal daags elke dag op ongeveer dezelfde tijdstippen inneemt, helpt dat u met onthouden wanneer u uw geneesmiddel moet innemen. Als u moeite heeft met het doorslikken van de tabletten, neem de Tabrecta-tabletten dan in met voedsel.

Uw arts vertelt u precies hoeveel tabletten Tabrecta u moet innemen. Uw arts kan de dosis tijdens de behandeling met Tabrecta wijzigen als u bepaalde bijwerkingen krijgt. Verander de dosis niet zonder hierover met uw arts te praten.

Slik de Tabrecta-tabletten in hun geheel door. Kauw niet op de tabletten, breek ze niet en maak ze niet fijn.

Geeft u over nadat u Tabrecta heeft ingenomen? Neem dan geen tabletten Tabrecta meer tot het tijd is voor uw volgende dosis.

Hoelang moet u Tabrecta innemen?

Blijf Tabrecta innemen zolang dat volgens uw arts nodig is.

Dit is een langdurige behandeling die misschien wel maanden of jaren duurt. Uw arts controleert uw toestand om te bekijken of de behandeling het gewenste effect heeft.

Heeft u vragen over hoelang u Tabrecta moet innemen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel Tabrecta ingenomen of heeft iemand anders per ongeluk uw geneesmiddel ingenomen? Neem dan direct contact op met een arts of ziekenhuis voor advies. Laat de Tabrecta-verpakking zien. Misschien is medische behandeling nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen, maar wacht tot het tijd is voor uw volgende dosis.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Uw arts kan de behandeling met Tabrecta tijdelijk of definitief stoppen als u bepaalde bijwerkingen krijgt. Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Als u een van de onderstaande ernstige bijwerkingen krijgt, **vertel dit dan direct aan uw arts**. Die kan u adviseren om te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel of uw dosis aanpassen.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Abnormale bloedsuitslagen zoals een hoge alanine-aminotransferase (ALAT)- en/of aspartaataminotransferase (ASAT)-spiegel. Dit kan een teken zijn van leverproblemen.
- Abnormale bloedsuitslagen zoals een hoge amylase- en/ of lipase-spiegel. Dit kan een teken zijn van alvleesklierproblemen.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Abnormale bloedsuitslagen zoals een hoge bilirubinespiegel. Dit kan een teken zijn van leverproblemen.
- Hoesten, koorts, moeite met ademen, kortademigheid of piepende ademhaling. Dit kan een teken zijn van een ontsteking van de longen (pneumonitis, interstitiële longziekte).
- Minder vaak of minder plassen dan anders. Dit kan een teken zijn van nierproblemen (nierfalen, acuut nierletsel).

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Hevige pijn in de bovenbuik. Dit kan een teken zijn van een ontsteking van de alvleesklier (acute pancreatitis).
- Allergische reactie (overgevoeligheid) waaronder huiduitslag, netelroos, koorts, moeite met ademen, of lage bloeddruk.

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn de bijwerkingen die hieronder worden vermeld. Als een van deze bijwerkingen ernstig wordt, vertel dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- Misselijkheid en/of overgeven
- Moeheid en/of zwakheid (vermoeidheid, asthenie)
- Kortademigheid (dyspneu)
- Verminderde eetlust
- Rugpijn
- Hoesten
- Veranderingen in de stoelgang (diarree of constipatie)
- Afgenomen gewicht
- Koorts (pyrexie)
- Jeuk zonder huiduitslag (pruritus)
- Huiduitslag

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Pijn in uw borstkas
- Pijn, gevoeligheid, roodheid, warmte of zwelling van uw huid. Dit kan een teken zijn van een bacteriële huidinfectie (cellulitis)
- Jeuk met huiduitslag (urticaria)

Abnormale bloeduitslagen

Tijdens de behandeling met Tabrecta kunnen de resultaten van bloedtests abnormaal zijn. Dit kan een teken zijn van problemen met uw nieren, lever of elektrolyten. Deze omvatten het volgende:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Lage albuminespiegel in het bloed
- Hoge creatininespiegel in het bloed (een stof die wordt uitgescheiden door de nieren)
- Lage fosfaatspiegel in het bloed
- Lage natriumspiegel in het bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de folie van de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat ermee is geknoeid.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is capmatinib.
- Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat capmatinib-dihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 150 mg capmatinib.
- Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat capmatinib-dihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg capmatinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: microkristallijne cellulose, mannitol, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat (zie “Tabrecta bevat natrium” in rubriek 2).
 - Filmomhulling (150 mg): hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).
 - Filmomhulling (200 mg): hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Tabrecta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tabrecta 150 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn licht oranjebruine, ovale tabletten. Op de ene kant staat ‘DU’ en op de andere kant staat ‘NVR’. Afmetingen (bij benadering): 18,3 mm (lengte) x 7,3 mm (breedte).

Tabrecta 200 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn gele, ovale tabletten. Op de ene kant staat ‘LO’ en op de andere kant staat ‘NVR’. Afmetingen (bij benadering): 20,3 mm (lengte) x 8,1 mm (breedte).

Tabrecta filmomhulde tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen en zijn beschikbaar in verpakkingen met 60 of 120 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>