

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tabrecta 150 mg comprimidos revestidos por película

Tabrecta 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabrecta 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dicloridrato de capmatinib mono-hidratado equivalente a 150 mg de capmatinib.

Tabrecta 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dicloridrato de capmatinib mono-hidratado equivalente a 200 mg de capmatinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Tabrecta 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película curvo, castanho alaranjado claro, oval, com bordos biselados, sem ranhura, com a gravação “DU” num lado e “NVR” no outro lado. Tamanho aproximado: 18,3 mm (comprimento) x 7,3 mm (largura).

Tabrecta 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película curvo, amarelo, oval, com bordos biselados, sem ranhura, com a gravação “LO” num lado e “NVR” no outro lado. Tamanho aproximado: 20,3 mm (comprimento) x 8,1 mm (largura).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tabrecta é indicado em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com alterações que levam ao *skipping* do exão 14 (METex14) do gene do fator de transição epitélio-mesenquimal, que requerem terapêutica sistémica após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tabrecta deve ser iniciado por um médico com experiência na administração de medicamentos anticancerígenos.

Os doentes têm que ser selecionados para o tratamento com Tabrecta com base na presença de alterações genéticas que levam a uma mutação com *skipping* do METex14 em amostras de tecido tumoral ou plasma, utilizando um teste validado. Caso a alteração genética não seja detetada numa amostra de plasma, deve ser testado o tecido tumoral (ver secções 4.4 e 5.1).

Posologia

A dose recomendada de Tabrecta é 400 mg por via oral duas vezes por dia, com ou sem alimentos.

O tratamento deve manter-se com base na segurança e tolerabilidade individual e enquanto o doente obtenha benefício clínico com o tratamento.

Se uma dose de Tabrecta for omitida ou caso haja vômitos, o doente não deve compensar essa dose, mas deve tomar a próxima dose na hora programada.

Modificações de dose

O esquema de redução de dose recomendado para a gestão de reações adversas, com base na segurança e tolerabilidade individual, está indicado na Tabela 1.

Tabela 1 Esquema de redução de dose de Tabrecta

Nível de dose	Dose e regime de administração	Número e dosagem dos comprimidos
Dose inicial	400 mg duas vezes por dia	Dois comprimidos de 200 mg / duas vezes por dia
Primeira redução de dose	300 mg duas vezes por dia	Dois comprimidos de 150 mg / duas vezes por dia
Segunda redução de dose	200 mg duas vezes por dia	Um comprimido de 200 mg / duas vezes por dia

Nos estudos clínicos, não foram estudadas doses de Tabrecta inferiores a 200 mg duas vezes por dia.

As recomendações de modificações de dose de Tabrecta para reações adversas estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 Modificações de dose de Tabrecta na gestão de reações adversas

Reação adversa	Gravidade	Modificação da dose
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Qualquer grau relacionado com o tratamento	Descontinuar permanentemente Tabrecta.
Aumento isolado da ALT e/ou AST a partir do valor inicial, sem aumento concomitante da bilirrubina total	Grau 3 (>5,0 a ≤20,0 x LSN)	Suspender temporariamente Tabrecta até recuperação para valor inicial de ALT/AST. Se ocorrer recuperação para o valor inicial em 7 dias, reiniciar Tabrecta na mesma dose, caso contrário reiniciar com dose reduzida de acordo com a Tabela 1.
	Grau 4 (>20,0 x LSN)	Descontinuar permanentemente Tabrecta.
Aumentos combinados da ALT e/ou AST com aumento concomitante da bilirrubina total, na ausência de colestase ou hemólise	Se o doente desenvolver ALT e/ou AST >3 x LSN juntamente com bilirrubina total >2 x LSN, independentemente do valor inicial	Descontinuar permanentemente Tabrecta.
Aumento isolado da bilirrubina total a partir do valor inicial, sem aumento concomitante da ALT e/ou AST	Grau 2 (>1,5 a ≤3,0 x LSN)	Suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer recuperação para o valor inicial de bilirrubina. Se ocorrer recuperação para o valor inicial em 7 dias, reiniciar Tabrecta na mesma dose, caso contrário, reiniciar Tabrecta numa dose reduzida de acordo com a Tabela 1.
	Grau 3 (>3,0 a ≤10,0 x LSN)	Suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer recuperação para o valor inicial de bilirrubina. Se ocorrer recuperação para o valor inicial em 7 dias, reiniciar Tabrecta numa dose reduzida de acordo com a Tabela 1, caso contrário descontinuar permanentemente Tabrecta.
	Grau 4 (>10,0 x LSN)	Descontinuar permanentemente Tabrecta.

Aumento da creatinina sérica	Grau 2 (>1,5 a ≤3,0 x LSN)	Suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer recuperação para o valor inicial de creatinina sérica. Se ocorrer recuperação para o valor inicial, reiniciar Tabrecta na mesma dose.
	Grau 3 (>3,0 a ≤6,0 x LSN)	Suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer recuperação para o valor inicial de creatinina sérica. Se ocorrer recuperação para o valor inicial, reiniciar Tabrecta numa dose reduzida de acordo com a Tabela 1.
	Grau 4 (>6,0 x LSN)	Descontinuar permanentemente Tabrecta.
Vómitos	Grau 2	Suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer recuperação para grau ≤1. Se ocorrer recuperação para grau ≤1, reiniciar Tabrecta na mesma dose.
	Grau 3	Suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer recuperação para grau ≤2. Se ocorrer recuperação para grau ≤2, reiniciar Tabrecta numa dose reduzida de acordo com a Tabela 1.
	Grau 4	Suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer recuperação para grau ≤2. Se ocorrer recuperação para grau ≤2, reiniciar Tabrecta numa dose reduzida de acordo com a Tabela 1.
Outras reações adversas	Grau 2	Manter o nível de dose. Se intolerável, considerar suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer resolução, e reiniciar Tabrecta numa dose reduzida de acordo com a Tabela 1.
	Grau 3	Suspender temporariamente Tabrecta até ocorrer resolução, e reiniciar Tabrecta numa dose reduzida de acordo com a Tabela 1.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente Tabrecta.
<p>Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; LSN, limite superior do normal. Graus de acordo com CTCAE Versão 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Valor inicial = no momento do início do tratamento.</p>		

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave, uma vez que Tabrecta não foi estudado nestes doentes. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tabrecta em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Tabrecta deve ser tomado por via oral, duas vezes por dia, com ou sem alimentos. É recomendado que os doentes que tenham dificuldade em engolir tomem Tabrecta com alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros para garantir que é administrada a dose completa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado das alterações de *skipping* do METex14

Ao detetar a presença de alterações que levam a uma mutação de *skipping* do METex14 usando amostras com base em tecidos ou em plasma, é importante que seja escolhido um teste robusto e bem validado por forma a evitar resultados falso-negativo ou falso-positivo. Para os métodos utilizados em estudos clínicos ver secção 5.1.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

A DPI/pneumonite, que pode ser fatal, ocorreu em doentes tratados com Tabrecta (ver secção 4.8). Deve ser imediatamente realizada a avaliação de qualquer doente com sintomas pulmonares novos ou com agravamento, indicativos de DPI/pneumonite (por ex. dispneia, tosse, febre). Tabrecta deve ser imediatamente suspenso em doentes com suspeita de DPI/pneumonite e permanentemente descontinuado se não forem identificadas outras potenciais causas de DPI/pneumonite (ver secção 4.2).

Efeitos hepáticos

Ocorreu aumento das transaminases em doentes tratados com Tabrecta (ver secção 4.8). Devem ser realizados testes à função hepática (incluindo ALT, AST e bilirrubina total) antes de iniciar o tratamento, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento, e depois uma vez por mês ou conforme clinicamente indicado, com testagem mais frequente em doentes que desenvolvam aumento das transaminases ou da bilirrubina. Com base na gravidade das reações adversas, suspender temporariamente, reduzir a dose, ou descontinuar permanentemente Tabrecta (ver secção 4.2).

Elevação das enzimas pancreáticas

Ocorreu aumento dos níveis de amilase e lipase em doentes tratados com Tabrecta (ver secção 4.8). A amilase e a lipase devem ser monitorizadas no início e regularmente durante o tratamento com Tabrecta. Com base na gravidade das reações adversas, suspender temporariamente, reduzir a dose, ou descontinuar permanentemente Tabrecta (ver secção 4.2).

Toxicidade embrio-fetal

Com base nos resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, Tabrecta pode causar danos no feto quando administrado a mulheres grávidas devido à sua fetotoxicidade e teratogenicidade (ver secção 4.6). Mulheres grávidas e mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o potencial risco para o feto se Tabrecta for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto tomar Tabrecta. Mulheres sexualmente ativas e com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Tabrecta e pelo menos durante 7 dias após a última dose. Nas mulheres com potencial para engravidar deve ser verificada a existência de gravidez antes do início do tratamento com Tabrecta.

Doentes do sexo masculino com parceiras sexuais que estejam grávidas, possivelmente grávidas, ou que possam vir a engravidar devem usar preservativo durante o tratamento com Tabrecta e pelo menos durante 7 dias após a última dose.

Risco de fotossensibilidade

Com base nos resultados de estudos em animais, existe um risco potencial de reações de fotossensibilidade com Tabrecta (ver secção 5.3). No estudo GEOMETRY mono-1, foi recomendado que os doentes limitassem a exposição direta à luz ultravioleta durante o tratamento com Tabrecta e adotassem as seguintes medidas de proteção: utilizar protetor solar nas partes do corpo expostas ao sol, usar roupa protetora e óculos escuros. Estas medidas devem ser mantidas durante pelo menos 7 dias após a última dose.

Interações com outros medicamentos

Existe potencial para interações medicamentosas com Tabrecta como vítima ou agressor (ver secção 4.5)

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Capmatinib é metabolizado pela enzima CYP3A4 e pela aldeído oxidase. O risco de interação medicamentosa através da aldeído oxidase não foi avaliado uma vez que não existem inibidores clinicamente relevantes confirmados.

Efeitos de outros medicamentos em Tabrecta

Inibidores potentes da CYP3A

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de 200 mg de capmatinib com o inibidor potente da CYP3A itraconazol (200 mg uma vez por dia durante 10 dias) aumentou a AUC_{inf} de capmatinib em 42% sem alteração na C_{max} de capmatinib em comparação com a administração de capmatinib isoladamente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a reações adversas durante a coadministração de Tabrecta com inibidores potentes da CYP3A, incluindo, mas não limitado a claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo e voriconazol.

Indutores potentes da CYP3A

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de 400 mg de capmatinib com o indutor potente da CYP3A rifampicina (600 mg uma vez por dia durante 9 dias) diminuiu a AUC_{inf} de capmatinib em 67% e diminuiu a C_{max} em 56% em comparação com a administração de capmatinib isoladamente. A diminuição na exposição a capmatinib pode diminuir a atividade antitumoral de Tabrecta. A coadministração de Tabrecta com um indutor potente da CYP3A, incluindo, mas não limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e erva de S. João (*Hypericum perforatum*), deve ser evitada. Deve ser considerado um medicamento alternativo sem potencial ou com potencial mínimo para induzir a CYP3A.

Indutores moderados da CYP3A

Simulações com modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) previram que a coadministração de uma dose de 400 mg de capmatinib com o indutor moderado da CYP3A efavirenz (600 mg por dia durante 20 dias) resultaria numa diminuição de 44% na AUC_{0-12h} de capmatinib e numa diminuição de 34% na C_{max} no estado estacionário em comparação com a administração de capmatinib isoladamente. A diminuição na exposição a capmatinib pode diminuir a atividade antitumoral de Tabrecta. Deve ter-se precaução durante a coadministração de Tabrecta com indutores moderados da CYP3A.

Agentes que aumentam o pH gástrico

In vitro, capmatinib demonstra solubilidade dependente do pH e torna-se pouco solúvel à medida que o pH aumenta. Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de 600 mg de capmatinib com o inibidor da bomba de prótons rabeprazol (20 mg uma vez por dia durante 4 dias) diminuiu a AUC_{inf} de capmatinib em 25% e diminuiu a C_{max} em 38% em comparação com a administração de capmatinib isoladamente. Interações medicamentosas clinicamente relevantes entre capmatinib e agentes redutores do ácido gástrico são de ocorrência improvável uma vez que a coadministração de rabeprazol não demonstrou efeito clinicamente relevante na exposição ao capmatinib.

Efeitos de Tabrecta noutros medicamentos

Substratos das enzimas CYP

Foi observada inibição moderada da CYP1A2 quando capmatinib foi coadministrado com o substrato sensível à CYP1A2, cafeína. A coadministração de capmatinib (400 mg duas vezes por dia) com cafeína aumentou a AUC_{inf} da cafeína em 134%. Se capmatinib for coadministrado com substratos da CYP1A2 de margem terapêutica estreita, como a teofilina e a tizanidina, pode ser necessária redução da dose do medicamento coadministrado.

É improvável que ocorram interações medicamentosas clinicamente relevantes entre capmatinib e substratos da CYP3A uma vez que a coadministração de capmatinib não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao midazolam (um substrato da CYP3A).

Substratos da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)

Em doentes com cancro, a coadministração de digoxina (substrato da P-gp) com doses múltiplas de capmatinib (400 mg duas vezes por dia) aumentou a AUC_{inf} da digoxina em 47% e aumentou a C_{max} em 74% em comparação com a administração de digoxina isoladamente. Em doentes com cancro, a coadministração de rosuvastatina (substrato da BCRP) com doses múltiplas de capmatinib (400 mg duas vezes por dia) aumentou a AUC_{inf} de rosuvastatina em 108% e aumentou a C_{max} em 204% em comparação com a administração de rosuvastatina isoladamente. A coadministração de Tabrecta com um substrato da P-gp ou da BCRP pode aumentar a incidência e gravidade de reações adversas destes substratos. Deve ter-se precaução durante a coadministração de Tabrecta com substratos da P-gp (digoxina, dabigatrano etexilato, colchicina, sitagliptina, saxagliptina e posaconazol) ou da BCRP (metotrexato, rosuvastatina, pravastatina, mitoxantrona e sulfasalazina). Se capmatinib for coadministrado com substratos da P-gp ou BCRP com margem terapêutica estreita, pode ser necessário reduzir a dose do medicamento coadministrado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres sexualmente ativas com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento com Tabrecta e durante pelo menos 7 dias após a última dose.

Doentes do sexo masculino com parceiras sexuais que estejam grávidas, possivelmente grávidas, ou que possam vir a engravidar devem usar preservativo durante o tratamento com Tabrecta e durante pelo menos 7 dias após a última dose.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de capmatinib em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base nos resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, suspeita-se que capmatinib possa provocar malformações congénitas quando administrado durante a gravidez. Tabrecta não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com capmatinib.

Nas mulheres com potencial para engravidar deve ser verificada a existência de gravidez antes do início do tratamento com Tabrecta.

Amamentação

Desconhece-se se capmatinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano após a administração de Tabrecta. Existe informação insuficiente sobre a excreção de capmatinib ou dos seus metabolitos no leite animal. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Tabrecta e durante pelo menos 7 dias após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de capmatinib na fertilidade. Não foram realizados estudos com capmatinib em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tabrecta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são edema periférico (67,5%), náuseas (44,4%), fadiga (34,4%), creatinina sérica aumentada (33,8%), vômitos (25,0%), dispneia (22,5%), diminuição do apetite (21,3%) e dor nas costas (20,6%). As reações adversas de grau 3 ou 4 mais frequentes são edema periférico (14,4%), lipase aumentada (9,4%), ALT aumentada (8,1%), fadiga (8,1%), dispneia (6,9%) e amilase aumentada (5,6%).

Foram notificadas reações adversas graves em 35 dos 160 doentes (21,9%) que receberam Tabrecta. As reações adversas graves em >2% dos doentes incluíram dispneia (5,6%), DPI/pneumonite (5,0%), celulite (3,1%) e edema periférico (2,5%).

Foram notificadas interrupções de dose em 81 dos 160 doentes (50,6%). As reações adversas que exigiram interrupção da dose incluíram edema periférico (15,0%), creatinina sérica aumentada (11,3%), lipase aumentada (8,1%), náuseas (8,1%), ALT aumentada (6,3%), fadiga (5,6%), amilase aumentada (5,0%), vômitos (5,0%), dispneia (3,8%), bilirrubina sérica aumentada (3,1%) e AST aumentada (3,1%).

Foram notificadas reduções de dose em 49 dos 160 doentes (30,6%). As reações adversas que exigiram redução da dose incluíram edema periférico (16,3%), ALT aumentada (5,0%), creatinina sérica aumentada (3,8%), fadiga (3,1%) e náuseas (2,5%).

Foi notificada descontinuação permanente em 19 dos 160 doentes (11,9%). As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação permanente de Tabrecta foram DPI/pneumonite (3,8%), edema periférico (2,5%), ALT aumentada (1,3%), AST aumentada (1,3%), bilirrubina sérica aumentada (1,3%), creatinina sérica aumentada (1,3%), lipase aumentada (1,3%), amilase aumentada (0,6%), fadiga (0,6%) e urticária (0,6%).

Lista tabelada das reações adversas

A segurança de Tabrecta foi avaliada em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, num estudo de Fase II principal, global, prospetivo, multicorte, não aleatorizado, aberto (GEOMETRY mono-1) em todas as coortes (N=373), independentemente de tratamento prévio ou do nível de desregulação MET (mutação e/ou amplificação). As frequências de reações adversas têm por base as frequências de acontecimentos adversos de todas as causas identificadas em 160 doentes com mutações de *skipping* do METex14 expostos a capmatinib na dose recomendada, enquanto que as frequências de alterações nos parâmetros laboratoriais têm por base o agravamento das alterações desde o valor de base em pelo menos 1 grau (graus de acordo com CTCAE versão 4.03). O perfil de segurança para todos os doentes do GEOMETRY mono-1 (N=373) e para os doentes com mutações de *skipping* do METex14 (N=160) é comprável. A duração mediana da exposição a capmatinib entre as coortes com mutação MET foi 34,9 semanas (intervalo 0,4 a 195,7 semanas). Entre os doentes que receberam capmatinib, 55,0% foram expostos durante pelo menos 6 meses e 36,3% foram expostos durante pelo menos um ano.

As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 3) estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3 Reações adversas em doentes (N=160) com mutações que levam ao *skipping* do METex14 no estudo GEOMETRY mono-1 (*cut-off* dos dados: 30-agosto-2021)

Reação adversa	Todos os graus Categoria de frequência	Todos os graus %	Grau 3/4 %
Infeções e infestações			
Celulite	Frequente	4,4	2,5*
Doenças do metabolismo e nutrição			
Diminuição do apetite	Muito frequente	21,3	1,3*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Dispneia	Muito frequente	22,5	6,9*
Tosse	Muito frequente	17,5	0,6*
DPI/pneumonite ¹	Frequente	7,5	4,4*
Doenças gastrointestinais			
Vômitos	Muito frequente	25,0	0,6*
Náuseas	Muito frequente	44,4	0,6*
Diarreia	Muito frequente	15,6	-
Obstipação	Muito frequente	13,1	1,3
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade [†]	Pouco Frequente	0,3	0,3
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Prurido	Muito frequente	10,6	0,6*
Erupção cutânea ²	Frequente	9,4	-
Urticária	Frequente	2,5	0,6*
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema periférico ³	Muito frequente	67,5	14,4*
Pirexia	Muito frequente	10,6	1,3*
Fadiga ⁴	Muito frequente	34,4	8,1*
Dor nas costas	Muito frequente	20,6	1,3
Diminuição do peso	Muito frequente	12,5	-
Dor torácica não cardíaca ⁵	Frequente	9,4	1,3*

Exames complementares de diagnóstico			
Albumina diminuída	Muito frequente	78,3	1,9*
Creatinina aumentada	Muito frequente	74,5	0,6*
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequente	45,9	11,5
Amilase aumentada	Muito frequente	37,2	7,1
Lipase aumentada	Muito frequente	33,3	11,5
Aspartato aminotransferase aumentada	Muito frequente	33,8	5,7
Fosfato diminuído	Muito frequente	30,1	4,5
Sódio diminuído	Muito frequente	22,3	4,5
Bilirrubina aumentada	Frequente	8,3	0,6*
1	DPI/pneumonite inclui os termos preferidos (TP), pneumonite e pneumonia em organização.		
2	Erupção cutânea inclui os TP de erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular e erupção cutânea vesicular.		
3	Edema periférico inclui os TP edema periférico e inchaço periférico.		
4	Fadiga inclui os TP fadiga e astenia.		
5	Dor torácica não cardíaca inclui os TP desconforto torácico, dor torácica musculoesquelética e dor torácica não cardíaca.		
*	Não foram notificadas reações adversas de grau 4 no estudo GEOMETRY mono-1 em doentes com mutações de <i>skipping</i> do METex14.		
†	Foi observada hipersensibilidade em doentes com tumores sólidos tratados com Tabrecta em monoterapia (N=580). Também foi observada hipersensibilidade no contexto de pós-comercialização e em programas de acesso expandido com Tabrecta.		
Foram notificados casos de lesão renal aguda (n=1), compromisso renal (n=4) e pancreatite aguda (n=1) no estudo GEOMETRY mono-1 em doentes com amplificação MET.			

Descrição de reações adversas selecionadas

DPI/pneumonite

Foi notificada DPI/pneumonite, em qualquer grau, em 12 dos 160 doentes (7,5%). Foi notificada DPI/pneumonite de grau 3 em 7 doentes (4,4%), com um acontecimento fatal de pneumonite relacionada com o tratamento (0,6%) e um acontecimento fatal de pneumonia em organização (0,6). A DPI/pneumonite ocorreu em 6 dos 63 doentes (9,5%) com história de radioterapia prévia e em 6 dos 97 doentes (6,2%) que não tinham recebido radioterapia anteriormente. Seis doentes (3,8%) descontinuaram Tabrecta devido a DPI/pneumonite. A DPI/pneumonite ocorreu maioritariamente nos primeiros 3 meses de tratamento, aproximadamente. A mediana do tempo para o início de DPI/pneumonite de grau 3 ou superior foi 7,0 semanas (intervalo: 0,7 a 88,4 semanas).

Efeitos Hepáticos

Foi notificado aumento da ALT/AST, em qualquer grau, em 24 dos 160 doentes (15,0%). Foram observados aumentos da ALT/AST de grau 3 ou 4 em 13 dos 160 doentes (8,1%) tratados com Tabrecta. Dois doentes (1,3%) descontinuaram Tabrecta devido a aumentos da ALT/AST. Aumentos da ALT/AST ocorreram maioritariamente nos primeiros 3 meses de tratamento, aproximadamente. A mediana do tempo para o início dos aumentos de ALT/AST de grau 3 ou superior foi de 6,4 semanas (intervalo: 2,1 a 17,9 semanas).

Elevações nas enzimas pancreáticas

Foram notificados aumentos da amilase/lipase de qualquer grau em 27 dos 160 doentes (16,9%). Foram notificados aumentos da amilase/lipase de grau 3 ou 4 em 18 dos 160 doentes (11,3%) tratados com Tabrecta. Três doentes (1,9%) descontinuaram Tabrecta devido a aumentos da amilase/lipase. A mediana de tempo para o início de aumentos da amilase/lipase de grau 3 ou superior foi de 10,1 semanas (intervalo: 2,3 a 68,0 semanas).

Edema Periférico

Foi notificado edema periférico de qualquer grau em 108 dos 160 doentes (67,5%). Esta reação adversa inclui os TP de edema periférico, que foi o mais frequente em 65,0% e inchaço periférico, que ocorreu em 4,4% dos doentes. Foi notificado edema periférico de Grau 3 ou 4 em 23 dos 160 doentes (14,4%) tratados com Tabrecta. Quatro doentes (2,5%) descontinuaram Tabrecta devido a edema periférico. A mediana de tempo para o início de edema periférico de grau 3 ou superior foi 24,3 semanas (intervalo: 1,4 a 86,9 semanas).

Populações Especiais

Idosos

Dos 160 doentes com mutações de *skipping* do METex14 no estudo GEOMETRY mono-1 que receberam 400 mg de capmatinib duas vezes por dia, 85% tinham 65 anos ou mais e 4,4% tinham 85 anos ou mais. A ocorrência de eventos de grau ≥ 3 aumentou com a idade. Eventos graves relacionados com o tratamento foram mais frequentes em doentes ≥ 65 a < 75 anos (22%) e naqueles com idade ≥ 85 anos (28,6%) em comparação com doentes com idades ≥ 75 a < 85 anos (8,5%) e com doentes mais jovens que 65 anos (8,3%), embora esta comparação seja limitada pelo tamanho pequeno da amostra de doentes com idade ≥ 85 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A experiência com sobredosagem em estudos clínicos de Tabrecta é limitada. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais e sintomas de reações adversas, e devem ser iniciadas medidas gerais de suporte e tratamento sintomático em casos de suspeita de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EX17.

Mecanismo de ação

Capmatinib é um inibidor do recetor da tirosina cinase do MET. Capmatinib inibe a fosforilação do MET (quer por autofosforilação quer por fosforilação desencadeada pelo ligando do fator de crescimento do hepatócito [HGF]), a fosforilação mediada pelo MET de proteínas de sinalização a jusante, assim como a proliferação e sobrevivência de células cancerígenas dependentes do MET.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Capmatinib não prolongou o intervalo QT em nenhuma extensão clinicamente relevante após administração de Tabrecta na dose recomendada.

Deteção do estado de skipping METex14

No GEOMETRY mono-1, as mutações de *skipping* do exão 14 do MET foram determinadas utilizando um teste PCR qualitativo em tempo real (RT-PCR) desenhado para detetar mRNA com deleções no exão 14 do MET derivados de tecido humano fixado com formalina e embebido em parafina. O teste é indicado como uma ajuda na seleção de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) cujos tumores transportam uma mutação MET que causa uma deleção por inteiro no exão 14 (141 bases) do mRNA, para tratamento com capmatinib.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de capmatinib no tratamento de doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, com a mutação de *skipping* do exão 14 do MET (METex14) foi avaliada no estudo GEOMETRY mono-1 de Fase II, prospetivo, multi-coorte, não aleatorizado, aberto. Os doentes (N=373) foram incluídos nas coortes do estudo com base no tratamento anterior e no estado da desregulação do MET (mutação e/ou amplificação). Doentes com uma mutação de *skipping* do METex14 (N=160) foram incluídos nas coortes MET com mutação independentemente da amplificação do MET. A eficácia demonstrada de capmatinib é baseada nas Coortes 4 e 6 que incluíram 100 doentes que tinham feito tratamento prévio.

Nas coortes MET com mutação, era obrigatório que os doentes com CPNPC elegíveis tivessem Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) *wild-type* (para deleções no exão 19 e mutações de substituição no exão 21 L859R), e cinase do linfoma anaplásico (ALK) negativa e uma mutação de *skipping* do METex14 com pelo menos uma lesão mensurável, como definido pelo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versão 1.1, juntamente com um índice de desempenho (ID) *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1. Não foram elegíveis para o estudo doentes com metástases sintomáticas no sistema nervoso central (SNC), neurologicamente instáveis ou que necessitaram de doses crescentes de esteroides nas 2 semanas anteriores para gestão dos sintomas no SNC, doentes com doença cardíaca clinicamente significativa não controlada, ou doentes previamente tratados com qualquer inibidor MET ou HGF.

Nas coortes MET com mutação, foram incluídos e tratados com Tabrecta um total de 100 doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de *skipping* do METex14, com tratamento anterior. Os doentes tinham sido previamente tratados com 1 ou 2 linhas de tratamento sistémico para doença avançada, exceto 3 doentes (3,0%) que receberam 3 linhas anteriores antes de receberem capmatinib. A mediana de duração da exposição a capmatinib foi 27,9 semanas.

Os doentes continuaram o tratamento até progressão da doença documentada, intolerância à terapêutica ou até o investigador determinar que o doente já não estava a obter benefício clínico.

As características demográficas dos doentes com tratamento anterior foram 56% do sexo feminino, mediana de idade 70 anos (intervalo: 49 a 90 anos), 29% com 75 anos de idade ou mais, 73% Caucasianos, 24% Asiáticos, 1,0% Negros, 59% nunca fumaram, 37% eram antigos fumadores, 78% tinham adenocarcinoma, 26% tinham ID ECOG 0, 73% tinham ID ECOG 1, e 17% tinham metástases no SNC. A maioria dos doentes (62%) tinham doença em estágio IV. Noventa e um por cento dos doentes receberam quimioterapia anteriormente, 86% tinham recebido quimioterapia com base em platina anteriormente, 32% tinham recebido imunoterapia anteriormente, e 16% tinham recebido 2 terapêuticas sistémicas anteriormente.

O objetivo primário do estudo foi a taxa de resposta global (TRG) avaliada em ocultação pelo comité de revisão independente - *Blinded Independent Review Committee (BIRC)* de acordo com RECIST 1.1. O objetivo secundário principal foi a duração de resposta (DR) pelo BIRC.

Os resultados de eficácia do estudo GEOMETRY mono-1 para doentes com CPNPC com uma mutação de *skipping* do METex14, com tratamento anterior estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 Resultados de eficácia pelo BIRC em doentes com CPNPC com uma mutação de *skipping* do METex14 com tratamento anterior que receberam Tabrecta no GEOMETRY mono-1 (cut-off dos dados: 30-agosto-2021)

Parâmetros de eficácia	População geral com tratamento anterior (N=100)	Coorte 4 (2/3L) N=69	Coorte 6 (2L) N=31
Taxa resposta global^a (IC 95%)^b	44,0% (34,1; 54,3)	40,6% (28,9; 53,1)	51,6% (33,1; 69,8)
Resposta completa (RC), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Resposta Parcial (RP), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Duração da resposta^a			
Número de respondedores, n	44	28	16
Mediana, meses (IC 95%)	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NE)
Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; NE, não estimável. TRG: RC+RP.			
^a Determinado por RECIST v1.1.			
^b IC 95% binomial exato de Clopper e Pearson.			
^c Com base na estimativa Kaplan-Meier.			

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tabrecta em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasma maligno do pulmão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Capmatinib demonstrou incrementos proporcionais à dose na exposição sistémica (AUC_{inf} e C_{max}) em todo o intervalo de dose em estudo (200 a 400 mg duas vezes por dia). É expectável que se atinja o estado estacionário aproximadamente 3 dias após a dose oral de capmatinib 400 mg duas vezes por dia, com uma média geométrica da razão de acumulação de 1,39 (coeficiente de variação (CV): 42,9%). Foi estimado que a variabilidade inter-individual da C_{max} e da AUC_{tau} é 38% e 40%, respetivamente.

Absorção

Em seres humanos, a absorção de capmatinib, após administração oral, é rápida. Em jejum, o pico dos níveis plasmáticos de capmatinib (C_{max}) foi atingido aproximadamente 1 a 2 horas (T_{max}) após uma dose oral de 400 mg de capmatinib comprimidos em doentes com cancro. Com alimentos, o T_{max} é aproximadamente 4-6 horas. Estima-se que a absorção de capmatinib comprimidos após administração oral seja superior a 70%.

Efeito dos alimentos

Os alimentos não alteram a biodisponibilidade de capmatinib numa extensão clinicamente significativa. Tabrecta pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Quando capmatinib foi administrado com alimentos em indivíduos saudáveis, a administração oral de uma dose única de 600 mg com uma refeição rica em gordura, aumentou a AUC_{inf} de capmatinib em 46% sem alteração na C_{max} em comparação a capmatinib quando administrado em jejum. Uma refeição baixa em gorduras em indivíduos saudáveis não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao capmatinib.

Quando capmatinib foi administrado a 400 mg duas vezes por dia em doentes com cancro, a exposição ao capmatinib (AUC_{0-12h}) foi semelhante após administração com alimentos e em jejum.

Distribuição

Capmatinib liga-se às proteínas plasmáticas em 96%, independentemente da concentração. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário (V_{ss}/F) é 164 litros em doentes com cancro.

A razão sangue-plasma foi 1,5 (intervalo de concentração de 10 a 1000 ng/ml), mas diminuiu em concentrações mais elevadas para 0,9 (concentração 10000 ng/ml), indicando uma saturação da distribuição nos glóbulos vermelhos.

Capmatinib atravessa a barreira hematoencefálica (ver secção 5.3).

Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que capmatinib é eliminado maioritariamente através do metabolismo conduzido pelo citocromo P450 (CYP) 3A4 (40-50%) e pela aldeído oxidase (40%). A biotransformação de capmatinib ocorre essencialmente através de reações metabólicas de Fase I incluindo hidroxilação-C, formação de lactamas, oxidação-N, desalquilação-N, formação de ácido carboxílico, e combinações das mesmas. As reações de Fase II envolvem glucuronidação de metabolitos oxigenados. O componente radioativo mais abundante no plasma é capmatinib inalterado (42,9% de radioatividade AUC_{0-12h}). O metabolito circulante principal, M16 (CMN288), é farmacologicamente inativo e é responsável por 21,5% da radioatividade AUC_{0-12h} no plasma.

Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação efetivo (calculado com base na média geométrica da razão de acumulação) de capmatinib é 6,54 horas. A média geométrica da depuração oral aparente no estado estacionário (CL_{ss}/F) de capmatinib foi 19,8 litros/hora.

Capmatinib é eliminado maioritariamente através do metabolismo, e subsequente excreção nas fezes. Após uma única administração oral de cápsulas de [14C]-capmatinib a indivíduos saudáveis, 78% da radioatividade total foi recuperada nas fezes e 22% na urina. A excreção de capmatinib inalterado na urina é negligenciável.

Populações Especiais

Idosos

No geral não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre doentes com 65 e 75 anos de idade ou mais e doentes mais novos.

Efeito da idade, género, raça e peso corporal

A análise farmacocinética da população mostrou que não existe efeito clinicamente relevante da idade, género, raça, ou peso corporal na exposição sistémica de capmatinib.

Compromisso renal

Com base numa análise farmacocinética da população que incluiu 207 doentes com função renal normal (depuração de creatinina [CLCr] ≥ 90 ml/min), 200 doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr 60 a 89 ml/min), e 94 doentes com compromisso renal moderado (CLCr 30 to 59 ml/min), o compromisso renal ligeiro ou moderado não teve efeito clinicamente significativo na exposição de capmatinib. Tabrecta não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (CLCr 15 a 29 ml/min) (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Foi realizado um estudo em indivíduos sem cancro, com vários graus de compromisso hepático de acordo com a classificação Child-Pugh utilizando uma dose única de 200 mg de capmatinib. A média geométrica da exposição sistémica (AUC_{inf}) ao capmatinib diminuiu em aproximadamente 23% e 9% em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (N=6) e moderado (N=8), respetivamente, e aumentou em aproximadamente 24% em indivíduos com compromisso hepático grave (N=6) comparativamente com indivíduos com função hepática normal (N=9). O compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao capmatinib.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As relações exposição-resposta de capmatinib e o período de tempo da resposta farmacodinâmica são desconhecidos.

Avaliação *in vitro* do potencial de interação do medicamento

Interações entre enzimas e Tabrecta

Estudos *in vitro* mostraram que capmatinib é um inibidor da CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Capmatinib também mostrou indução fraca da CYP2B6 e da CYP2C9 em hepatócitos humanos de cultura. Simulações utilizando modelos PBPK previram que é improvável que capmatinib administrado numa dose de 400 mg duas vezes por dia cause interação clinicamente relevante via CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19.

Interações entre transportadores e Tabrecta

Com base em dados *in vitro*, capmatinib é um substrato P-gp, mas não é um substrato da BCRP ou da proteína associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP2). Capmatinib não é substrato de transportadores envolvidos na captação hepática ativa em hepatócitos humanos primários.

Com base em dados *in vitro*, capmatinib e o seu metabolito principal CMN288 mostraram inibição reversível dos transportadores renais MATE1 e MATE2K. Capmatinib pode inibir MATE1 e MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

Com base em dados *in vitro*, capmatinib mostrou inibição reversível dos transportadores de captação hepática OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. Contudo, não é expectável que capmatinib cause inibição clinicamente relevante de transportadores de captação OATP1B1, OATP1B3 e OCT1 com base nas concentrações atingidas na dose terapêutica. Capmatinib não é um inibidor dos transportadores renais OAT1 ou OAT3. Capmatinib não é um inibidor MRP2 *in vitro*.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetiva

Foram observados sinais indicativos de toxicidade no SNC (tais como tremores e/ou convulsões), e achados histopatológicos de vacuolação de massa branca nas regiões do tálamo/caudato/putamen do mesencefalo, em ratos com exposição a doses $\geq 2,9$ múltiplas da exposição clínica humana com base na AUC da dose de 400 mg duas vezes por dia. Não foram observados sinais de toxicidade do SNC ou irregularidades no cérebro em estudos com macacos cinomolgos. A relevância para humanos dos achados no SNC em ratos é desconhecida.

Capmatinib atravessou a barreira hemato encefálica em ratos com uma razão de exposição cérebro-sangue (AUC_{inf}) de aproximadamente 9%.

Foi observada uma infiltração neutrofílica subcapsular mínima a ligeira, reversível, associada a necrose celular isolada, no fígado de macacos machos tratados durante 13 semanas com níveis de dose $\geq 4,7$ múltiplos da exposição clínica humana com base na AUC da dose de 400 mg duas vezes por dia.

Genotoxicidade

Capmatinib não é genotóxico com base num conjunto de testes padrão *in vitro* e *in vivo*.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, capmatinib foi teratogenico e fetotóxico em níveis de dose que não provocaram toxicidade materna. Foi observado que em ratos, diminuiu o peso fetal e aumentou a incidência de ninhadas e fetos com malformações nos membros, na exposição materna $\geq 0,89$ múltiplos da exposição clínica antecipada (com base na AUC). Foram observadas, em coelhos, malformações dos membros, pulmão e língua, na exposição materna $\geq 0,025$ múltiplos da exposição em relação à exposição clínica antecipada.

Fotossensibilidade

Ensaio de fotossensibilização *in vitro* e *in vivo* com capmatinib sugerem que capmatinib tem potencial para fotossensibilização.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Manitol
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra
Laurilsulfato de sódio

Revestimento

Tabrecta 150 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Talco

Óxido de ferro, amarelo (E172)

Óxido de ferro, vermelho (E172)

Óxido de ferro, preto (E172)

Tabrecta 200 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Talco

Óxido de ferro, amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PE/PVDC (cloreto de polivinilo/polietileno/cloreto de polivinilideno) com folha de cobertura de alumínio.

As embalagens contêm 60 ou 120 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1650/001-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

20 de junho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tabrecta 150 mg comprimidos revestidos por película
capmatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém dicloridrato de capmatinib mono-hidratado equivalente a 150 mg de capmatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

60 comprimidos
120 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tabrecta 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificar único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tabrecta 150 mg comprimidos
capmatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBLAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tabrecta 200 mg comprimidos revestidos por película
capmatinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) STATEMENT OF ACTIVE
SUBSTANCE(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dicloridrato de capmatinib mono-hidratado
equivalente a 200 mg de capmatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTEÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

60 comprimidos
120 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tabrecta 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tabrecta 200 mg comprimidos
capmatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tabrecta 150 mg comprimidos revestidos por película Tabrecta 200 mg comprimidos revestidos por película capmatinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Tabrecta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tabrecta
3. Como tomar Tabrecta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tabrecta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tabrecta e para que é utilizado

O que é Tabrecta

Tabrecta contém a substância ativa capmatinib, que pertence a uma classe de medicamentos chamada inibidores da proteína cinase.

Para que é utilizado Tabrecta

Tabrecta é um medicamento utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). É utilizado se o cancro do pulmão é avançado ou se se espalhou para outras partes do corpo (metastático) e é causado por uma alteração (mutação) num gene que faz uma enzima chamada MET.

O seu tumor ou o seu sangue vão ser testados para certas mutações neste gene. É provável que o seu cancro responda ao tratamento com Tabrecta se o resultado do teste for positivo.

Como funciona Tabrecta

Tabrecta ajuda a atrasar ou a parar o crescimento ou a dispersão do seu cancro de pulmão se for causado por uma mutação num gene que produz a MET.

Caso tenha algumas dúvidas sobre como funciona Tabrecta ou sobre a razão pela qual este medicamento lhe foi prescrito, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tabrecta

Não tome Tabrecta

- se tem alergia ao capmatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Tabrecta:

- se tem ou teve problemas respiratórios ou de pulmão para além de cancro do pulmão.
- se tem ou teve problemas no fígado.
- se tem ou teve problemas de pâncreas.

Limite a exposição à luz solar direta ou à luz ultravioleta (UV) artificial enquanto estiver a usar Tabrecta. Utilize protetor solar, use óculos de sol e roupas que cubram a sua pele, e evite apanhar banhos de sol enquanto estiver a tomar Tabrecta e durante pelo menos 7 dias após parar de tomar.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro caso tenha uma reação alérgica durante o tratamento com Tabrecta:

- Os sintomas de uma reação alérgica podem incluir erupção cutânea (*rash*), urticária, febre, dificuldade em respirar, ou tensão arterial baixa.

Monitorização durante o seu tratamento com Tabrecta

O seu médico irá realizar análises ao seu sangue antes de começar o tratamento com Tabrecta para verificar a sua função pancreática e do fígado. O seu médico irá continuar a verificar a sua função pancreática e do fígado durante o tratamento com Tabrecta.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Tabrecta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos

É particularmente importante que mencione qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos usados no tratamento de ataques epiléticos, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Erva de S. João (também conhecida como *Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas usado no tratamento de depressão e outras doenças
- medicamentos usados no tratamento de tuberculose, como rifampicina
- antibióticos usados no tratamento de infeções bacterianas, como telitromicina, claritromicina
- medicamentos usados no tratamento de infeções fúngicas, como cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- medicamentos usados no tratamento de VIH/SIDA, como ritonavir (quer sozinho ou em associação com lopinavir), saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- medicamentos usados no tratamento de hepatite, como telaprevir
- medicamentos usados no tratamento de depressão, como nefazodona
- medicamentos usados no tratamento de tensão arterial alta ou problemas de coração, como verapamilo
- medicamentos usados no tratamento de problemas respiratórios, como teofilina
- medicamentos usados no tratamento de espasmos musculares, como tizanidina
- medicamentos usados no tratamento de problemas no coração, como digoxina
- medicamentos usados no tratamento de coágulos no sangue, como dabigatrano etexilato
- medicamentos usados no tratamento de gota, como colchicina
- medicamentos usados no tratamento de diabetes, como sitagliptina, saxagliptina
- medicamentos usados no tratamento de colesterol alto, como rosuvastatina, pravastatina
- medicamentos usados no tratamento de determinados tumores ou doenças autoimunes, como metotrexato, mitoxantrona
- sulfasalazina, um medicamento usado no tratamento da inflamação das articulações e do intestino

Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro caso tenha dúvidas se está a tomar algum dos medicamentos acima listados.

Deve também informar o seu médico se lhe for prescrito um novo medicamento quando já estiver a tomar Tabrecta.

Gravidez e amamentação

Tabrecta pode prejudicar o seu bebé antes de nascer. Se for uma mulher que pode ficar grávida, o seu médico fará um teste de gravidez antes de começar o tratamento com Tabrecta para se certificar que não está grávida. Para evitar engravidar deve usar um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a tomar Tabrecta e durante pelo menos 7 dias após parar de tomar. Pergunte ao seu médico sobre métodos de contraceção eficazes.

Se ficar grávida, ou se pensa que pode estar grávida, enquanto estiver a tomar Tabrecta, informe o seu médico imediatamente. O seu médico irá conversar consigo sobre os potenciais riscos de tomar Tabrecta durante a gravidez.

Se for homem com uma parceira que esteja grávida ou que possa vir a engravidar deve usar preservativo enquanto estiver a tomar Tabrecta e durante pelo menos 7 dias após parar de tomar.

Desconhece-se se Tabrecta passa para o leite materno. Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Tabrecta e durante pelo menos 7 dias após parar de tomar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é expectável que Tabrecta afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Tabrecta contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Tabrecta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não exceda a dose recomendada prescrita pelo seu médico.

Que quantidade de Tabrecta deve tomar

A dose recomendada é 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) por via oral duas vezes por dia com ou sem alimentos. Tomar Tabrecta duas vezes por dia à mesma hora todos os dias ajuda-o a lembrar-se quando tomar o seu medicamento. Se tiver dificuldades em engolir comprimidos, tome Tabrecta com alimentos.

O seu médico vai dizer-lhe exatamente quantos comprimidos de Tabrecta deve tomar. O seu médico pode mudar a dose durante o tratamento com Tabrecta se tiver determinados efeitos indesejáveis. Não altere a dose sem informar o seu médico.

Engula os comprimidos de Tabrecta inteiros. Não parta, mastigue ou esmague os comprimidos.

Se vomitar após tomar Tabrecta, não tome mais comprimidos de Tabrecta até ser altura da sua próxima dose.

Durante quanto tempo deve tomar Tabrecta

Continue a tomar Tabrecta durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Este é um tratamento prolongado, pode demorar possivelmente meses ou anos. O seu médico irá monitorizar o seu estado para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Caso tenha dúvidas sobre durante quanto tempo tomar Tabrecta, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Tabrecta do que deveria

Se tomar mais Tabrecta do que deveria, ou se outra pessoa tomar acidentalmente o seu medicamento, peça imediatamente aconselhamento a um médico ou ao hospital. Mostre a embalagem de Tabrecta. Pode ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Tabrecta

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Em vez disso, aguarde até que seja altura da sua próxima dose.

Se parar de tomar Tabrecta

O seu médico pode parar o tratamento com Tabrecta, temporariamente ou permanentemente, se tiver determinados efeitos indesejáveis. Não pare de tomar o seu medicamento a não ser que o seu médico lhe diga.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves listados abaixo, **fale com o seu médico imediatamente**. Ele pode aconselhá-lo a parar de tomar o medicamento ou pode alterar a sua dose.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Resultados de análises sanguíneas alterados, tais como um nível elevado de alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) o que pode ser um sinal de problemas no fígado
- Resultados de análises sanguíneas alterados, tais como um nível elevado de amilase e/ou lipase o que pode ser um sinal de problemas no pâncreas

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Resultados de análises sanguíneas alterados, tais como um nível elevado de bilirrubina o que pode ser um sinal de problemas no fígado
- Tosse, febre, dificuldade em respirar, falta de ar, ou pieira o que pode ser um sinal de inflamação nos pulmões (pneumonite, doença pulmonar intersticial)
- Urinar menos frequente que o habitual ou urinar menores quantidades de urina que o habitual o que pode ser um sinal de problemas nos rins (compromisso renal, lesão renal aguda)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Dor forte na parte de cima do estômago que pode ser um sinal de inflamação no pâncreas (pancreatite aguda)
- Reação alérgica (hipersensibilidade) que pode incluir erupção cutânea (*rash*), urticária, febre, dificuldade em respirar ou tensão arterial baixa

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis incluem os seguintes listados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Mãos, tornozelos ou pés inchados (edema periférico)
- Náuseas e/ou vômitos
- Cansaço e/ou fraqueza (fadiga, astenia)
- Falta de ar (dispneia)
- Perda de apetite
- Alterações nos movimentos do intestino (diarreia ou prisão de ventre)
- Dor nas costas
- Tosse
- Dor no peito
- Febre (pirexia)
- Diminuição do peso

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Comichão com ou sem erupção na pele (prurido ou urticária)
- Erupção na pele
- Dor, sensibilidade, vermelhidão, calor, ou inchaço da sua pele o que pode um sinal de infecção bacteriana da pele (celulite)

Resultados de análises sanguíneas alterados

Durante o tratamento com Tabrecta, os resultados das análises sanguíneas podem estar alterados o que pode ser sinal de problemas nos seus rins, fígado ou eletrólitos. Estes incluem os seguintes:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- níveis baixos de albumina no sangue
- níveis elevados de creatinina no sangue (uma substância excretada pelo rim)
- níveis baixos de fosfato no sangue
- níveis baixos de sódio no sangue

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tabrecta

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Não utilize este medicamento se verificar algum dano na embalagem ou se houver algum sinal de adulteração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tabrecta

- A substância ativa é capmatinib.
- Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém dicloridrato de capmatinib mono-hidratado equivalente a 150 mg de capmatinib.
- Cada comprimido revestido por película de 200 mg contém dicloridrato de capmatinib mono-hidratado equivalente a 200 mg de capmatinib.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina; manitol; crospovidona; povidona; estearato de magnésio; sílica coloidal anidra; laurilsulfato de sódio (ver “Tabrecta contém sódio” na secção 2).
 - Revestimento (150 mg): Hipromelose; dióxido de titânio (E171); macrogol; talco; óxido de ferro, amarelo (E172); óxido de ferro, vermelho (E172); óxido de ferro, preto (E172).
 - Revestimento (200 mg): Hipromelose; dióxido de titânio (E171); macrogol; talco; óxido de ferro, amarelo (E172).

Qual o aspeto de Tabrecta e conteúdo da embalagem

Tabrecta 150 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos ovais de cor castanho alaranjado claro. Têm a gravação “DU” num lado e “NVR” no outro lado. Tamanho aproximado: 18,3 mm (comprimento) x 7,3 mm (largura).

Tabrecta 200 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos ovais amarelos. Têm a gravação “LO” num lado e “NVR” no outro lado. Tamanho aproximado: 20,3 mm (comprimento) x 8,1 mm (largura).

Tabrecta comprimidos revestidos por película são fornecidos em blisters e em embalagens contendo 60 ou 120 comprimidos revestidos por película.

Podem não ser comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>