

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller kapmatinibdihydrokloridmonohydrat motsvarande 150 mg kapmatinib.

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller kapmatinibdihydrokloridmonohydrat motsvarande 200 mg kapmatinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter

Ljust orangebrun, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, utan brytskåra, märkt med "DU" på den ena sidan och "NVR" på den andra. Ungefärlig storlek: 18,3 mm (längd) x 7,3 mm (bredd).

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter

Gul, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, utan brytskåra, märkt med "LO" på den ena sidan och "NVR" på den andra. Ungefärlig storlek: 20,3 mm (längd) x 8,1 mm (bredd).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tabrecta som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till mesenkymal-epitelial transitionsfaktorgen-exon 14- (METex14) skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinabaserad kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Tabrecta ska sättas in av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Patienter lämpliga för behandling med Tabrecta måste väljas ut baserat på förekomsten av genetiska förändringar som leder till en METex14-skipplingmutation i tumörvävnads- eller plasmaprover vid analys med ett validerat test. Om ingen genetisk förändring upptäcks i plasmaprover bör tumörvävnad testas (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Dosering

Rekommenderad dos Tabrecta är 400 mg peroralt två gånger dagligen med eller utan föda.

Behandlingen ska fortgå baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen.

Om en dos Tabrecta missas eller om patienten kräks ska patienten inte ta en ny dos för att kompensera för den missade, utan ta nästa dos vid den schemalagda tiden.

Dosjusteringar

Schema för rekommenderad dosminskning på grund av biverkningar baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet finns i tabell 1.

Tabell 1 Schema för minskning av Tabrecta-dosen

Dosnivå	Dos och schema	Tablettstyrka och antal tabletter
Startdos	400 mg två gånger dagligen	Två 200 mg-tabletter/två gånger dagligen
Första dosminskningen	300 mg två gånger dagligen	Två 150 mg-tabletter/två gånger dagligen
Andra dosminskningen	200 mg två gånger dagligen	En 200 mg-tablett/två gånger dagligen

Doser av Tabrecta under 200 mg två gånger dagligen har inte undersökts i kliniska studier.

Rekommenderade dosjusteringar av Tabrecta vid biverkningar anges i tabell 2.

Tabell 2 Justering av Tabrecta-dosen för hantering av biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad	Dosjustering
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	Alla grader, behandlingsrelaterad	Sätt ut Tabrecta permanent
Enstaka ALAT- och/eller ASAT-ökningar från baslinjevärdet, utan samtidig ökning av totalt bilirubin	Grad 3 (> 5,0 till ≤ 20,0 x ULN)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills ALAT/ASAT återgått till baslinjevärdet. Om återgång till baslinjen sker inom 7 dagar ska Tabrecta återinsättas med samma dos, i annat fall med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 4 (> 20,0 x ULN)	Sätt ut Tabrecta permanent.
Kombinerade ökning av ALAT och/eller ASAT med samtidig ökning av totalt bilirubin, utan kolestas eller hemolys	Om patientens ALAT och/eller ASAT är > 3 x ULN och totalt bilirubin > 2 x ULN, oavsett värde vid baslinjen	Sätt ut Tabrecta permanent.
Enstaka ökning av totalt bilirubin från baslinjevärdet, utan samtidig ökning av ALAT och/eller ASAT	Grad 2 (> 1,5 till ≤ 3,0 x ULN)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills bilirubin återgått till baslinjevärdet. Om återgång till baslinjen sker inom 7 dagar ska Tabrecta återinsättas med samma dos, i annat fall med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 3 (> 3,0 till ≤ 10,0 x ULN)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills bilirubin återgått till baslinjevärdet. Om återgång till baslinjen sker inom 7 dagar ska Tabrecta återinsättas med reducerad dos enligt tabell 1, annat fall ska Tabrecta sättas ut permanent.
	Grad 4 (> 10,0 x ULN)	Sätt ut Tabrecta permanent.
Förhöjt serumkreatinin	Grad 2 (> 1,5 till ≤ 3,0 x ULN)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills serumkreatinin återgått till baslinjevärdet. Om värdet återgår till baslinjen återinsätts Tabrecta med samma dos.
	Grad 3 (> 3,0 till ≤ 6,0 x ULN)	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills serumkreatinin återgått till baslinjevärdet. Om värdet återgår till baslinjen återinsätts Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 4 (> 6,0 x ULN)	Sätt ut Tabrecta permanent.

Kräkning	Grad 2	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills biverkningen återgått till grad ≤ 1 . Om återgång till grad ≤ 1 återinsätts Tabrecta med samma dos.
	Grad 3	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills biverkningen återgått till grad ≤ 2 . Om återgång till grad ≤ 2 återinsätts Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 4	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills biverkningen återgått till grad ≤ 2 . Om återgång till grad ≤ 2 återinsätts Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
Övriga biverkningar	Grad 2	Fortsätt med samma dos. Om intolerabel, överväg att göra uppehåll med Tabrecta tills biverkningen gått tillbaka, återinsätt sedan Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 3	Gör tillfälligt uppehåll med Tabrecta tills biverkningen gått tillbaka, återinsätt sedan Tabrecta med reducerad dos enligt tabell 1.
	Grad 4	Sätt ut Tabrecta permanent.
<p>Förkortningar: ALAT, alaninaminotransferas; ASAT, aspartataminotransferas; ULN, övre normalgränsvärdet. Gradering enligt CTCAE version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Baslinjen = vid behandlingsstarten.</p>		

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs för patienter 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas för patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom Tabrecta inte har studerats hos dessa patienter. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tabrecta för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabrecta ska tas peroralt två gånger dagligen med eller utan föda. Patienter med sväljsvårigheter rekommenderas att ta Tabrecta med mat. Tabletterna ska sväljas hela för att säkerställa att hela dosen administreras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Bedömning av status för METex14-skipplingmutationer

När man upptäcker förekomsten av förändringar som leder till en METex14-skippling med vävnadsbaserade eller plasmabaserade prover, är det viktigt att ett välvaliderat och robust test väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. För egenskaperna hos tester som används i kliniska studier, se avsnitt 5.1.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

ILD/pneumonit, som kan vara dödligt, har förekommit hos patienter som behandlas med Tabrecta (se avsnitt 4.8). Patienter med nya eller förvärrade lungsymtom som kan tyda på ILD/pneumonit (t.ex. dyspné, hosta eller feber) ska utredas utan dröjsmål. Behandling med Tabrecta ska omedelbart avbrytas hos patienter med misstänkt ILD/pneumonit och sättas ut permanent om inga andra möjliga orsaker till ILD/pneumonit identifieras (se avsnitt 4.2).

Leverpåverkan

Förhöjda transaminaser har förekommit hos patienter som behandlas med Tabrecta (se avsnitt 4.8). Leverfunktionstester (inklusive ALAT, ASAT och totalt bilirubin) ska göras före behandlingsstarten, varannan vecka under de första 3 månaderna och därefter en gång i månaden eller på klinisk indikation, oftare hos patienter som utvecklar förhöjda transaminaser eller förhöjt bilirubin. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad ska tillfälligt uppehåll göras med Tabrecta, dosen minskas eller behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Förhöjda pankreasenzymer

Förhöjda amylas- och lipasvärden har förekommit hos patienter som behandlas med Tabrecta (se avsnitt 4.8). Amylas och lipas ska kontrolleras vid baslinjen och med jämna mellanrum under behandlingen med Tabrecta. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad ska uppehåll göras med Tabrecta tillfälligt, dosen minskas eller behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Embryofetal toxicitet

Baserat på resultat från djurstudier och på läkemedlets verkningsmekanism är Tabrecta fostertoxiskt och teratogent och kan därför orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 4.6). Gravida kvinnor och fertila kvinnor ska informeras om den potentiella risken för ett foster om Tabrecta används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med Tabrecta. Sexuellt aktiva kvinnor som är fertila ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen. Fertila kvinnor ska graviditetstestas innan behandling med Tabrecta inleds.

Manliga patienter vars sexualpartner är gravid, kan vara gravid eller skulle kunna bli gravid, ska använda kondom under behandlingen med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Risk för fotosensitivitet

Baserat på resultat från djurstudier finns det en potentiell risk för ljusöverkänslighetsreaktioner med Tabrecta (se avsnitt 5.3). I studien GEOMETRY mono-1 rekommenderades att patienterna begränsade direkt exponering för ultraviolett ljus under behandlingen med Tabrecta och vidtog följande skyddsåtgärder: användning av solskyddskräm på exponerade kroppsdelar, skyddande klädsel samt solglasögon. Dessa åtgärder ska gälla i minst 7 dagar efter en sista dosen.

Interaktion med andra läkemedel

Det finns en potential för läkemedelsinteraktioner med Tabrecta, antingen genom att det kan påverkas av eller kan påverka andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kapmatinib metaboliseras via CYP3A4-enzymet och aldehydoxidas. Risken för läkemedelsinteraktioner via aldehydoxidas har inte utvärderats eftersom det inte finns några bekräftade kliniskt relevanta hämmare.

Andra läkemedels effekter på Tabrecta

Starka CYP3A-hämmare

Hos friska försökspersoner ökade samtidig administrering av en engångsdos kapmatinib 200 mg och den starka CYP3A-hämmaren itrakonazol (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC_{inf} för kapmatinib med 42 % utan någon förändring av C_{max} , jämfört med administrering av enbart kapmatinib. Patienterna ska monitoreras noga avseende biverkningar vid samtidig administrering av Tabrecta och starka CYP3A-hämmare, bland andra klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, verapamil och vorikonazol.

Starka CYP3A-inducerare

Hos friska försökspersoner minskade samtidig administrering av en engångsdos kapmatinib 400 mg och den starka CYP3A-induceraren rifampicin (600 mg en gång dagligen i 9 dagar) AUC_{inf} för kapmatinib med 67 % och minskade C_{max} med 56 %, jämfört med administrering av enbart kapmatinib. Minskad exponering för kapmatinib kan försämra Tabrectas effekt mot tumörer. Samtidig administrering av Tabrecta och starka CYP3A-inducerare, bland andra karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) ska undvikas. Ett alternativt läkemedel med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas.

Måttliga CYP3A-inducerare

Simuleringar där man använde fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) modeller predikterade att samtidig administrering av en 400 mg-dos kapmatinib och den måttliga CYP3A-induceraren efavirenz (600 mg dagligen i 20 dagar) skulle resultera i 44 % lägre AUC_{0-12h} och 34 % lägre C_{max} för kapmatinib vid steady state jämfört med administrering av enbart kapmatinib. Minskad exponering för kapmatinib kan försämra Tabrectas effekt mot tumörer. Försiktighet ska iaktas under samtidig administrering av Tabrecta och måttliga CYP3A-inducerare.

Substanser som höjer gastriskt pH

Kapmatinibs löslighet är pH-beroende och substansen löser sig allt sämre *in vitro* i takt med att pH ökar. Hos friska försökspersoner minskade samtidig administrering av en engångsdos kapmatinib 600 mg och protonpumpshämmaren rabeprazol (20 mg en gång dagligen i 4 dagar) AUC_{inf} för kapmatinib med 25 % och minskade C_{max} med 38 %, jämfört med vid administrering av enbart kapmatinib. Några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan kapmatinib och syrereducerande medel är osannolika eftersom samtidig administrering av rabeprazol inte hade någon kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för kapmatinib.

Tabrectas effekter på andra läkemedel

Substrat för CYP-enzym

En måttlig hämning av CYP1A2 observerades när kapmatinib administrerades samtidigt med det känsliga CYP1A2-substratet koffein. Samtidig administrering av kapmatinib (400 mg två gånger dagligen) och koffein ökade AUC_{inf} för koffein med 134 %. Om kapmatinib ges samtidigt med CYP1A2-substrat med snävt terapeutiskt index, t.ex. teofyllin och tizanidin, kan en lägre dos av det samtidigt administrerade läkemedlet behövas.

Några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan kapmatinib och CYP3A-substrat är osannolika eftersom samtidig administrering av kapmatinib inte hade någon kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för midazolam (ett CYP3A-substrat).

Substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Hos cancerpatienter ökade samtidig administrering av digoxin (P-gp-substrat) och flera doser kapmatinib (400 mg två gånger dagligen) AUC_{inf} för digoxin med 47 % och ökade C_{max} med 74 %, jämfört med vid administrering av enbart digoxin. Hos cancerpatienter ökade samtidig administrering av rosuvastatin (BCRP-substrat) och flera doser kapmatinib (400 mg två gånger dagligen) AUC_{inf} för rosuvastatin med 108 % och C_{max} med 204 %, jämfört med vid administrering av enbart rosuvastatin. Samtidig administrering av Tabrecta och ett P-gp- eller BCRP-substrat kan öka incidensen och svårighetsgraden av biverkningar av dessa substrat. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av Tabrecta och P-gp-substrat (digoxin, dabigatranetexilat, kolkicin, sitagliptin, saxagliptin och posakonazol) eller BCRP-substrat (metotrexat, rosuvastatin, pravastatin, mitoxantron och sulfasalazin). Om kapmatinib administreras samtidigt med P-gp- eller BCRP-substrat med snävt terapeutiskt index kan dosminskning av det samtidigt administrerade läkemedlet bli nödvändig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Sexuellt aktiva kvinnor som är fertila ska använda effektiva preventivmedel (metoder som leder till färre än 1 % graviditeter) under behandling med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Manliga patienter vars sexualpartner är gravid, kan vara gravid eller skulle kunna bli gravid, ska använda kondom under behandlingen med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användning av kapmatinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Baserat på resultat från djurstudier och på dess verkningsmekanism misstänks kapmatinib orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditet. Tabrecta ska användas under graviditet endast då kvinnans tillstånd kräver att hon behandlas med kapmatinib.

Fertila kvinnor ska graviditetstestas innan behandling med Tabrecta inleds.

Amning

Det är okänt om kapmatinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk efter administrering av Tabrecta. Det finns inte tillräckligt med information om huruvida kapmatinib eller dess metaboliter utsöndras i mjölk från djur. En risk för spädbarn som ammas kan inte uteslutas. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas ska amning avbrytas under behandling med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om kapmatinib vad gäller människans fertilitet. Inga fertilitetsstudier av kapmatinib har utförts på djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tabrecta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är perifert ödem (67,5 %), illamående (44,4 %), trötthet (34,4 %), förhöjt blodkreatinin (33,8 %), kräkningar (25,0 %), dyspné (22,5 %), nedsatt aptit (21,3 %) och ryggsmärta (20,6 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 är perifert ödem (14,4 %), förhöjt lipas (9,4 %), förhöjt ALAT (8,1 %), trötthet (8,1 %), dyspné (6,9 %) och förhöjt amylas (5,6 %).

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 35 av 160 patienter (21,9 %) som fick Tabrecta. Allvarliga biverkningar hos > 2 % av patienterna var dyspné (5,6 %), ILD/pneumonit (5,0 %), cellulit (3,1 %) och perifert ödem (2,5 %).

Behandlingsavbrott rapporterades hos 81 av 160 patienter (50,6 %). Biverkningar som krävde behandlingsavbrott var perifert ödem (15,0 %), förhöjt blodkreatinin (11,3 %), förhöjt lipas (8,1 %), illamående (8,1 %), förhöjt ALAT (6,3 %), trötthet (5,6 %), förhöjt amylas (5,0 %), kräkningar (5,0 %), dyspné (3,8 %), förhöjt blodbilirubin (3,1 %) och förhöjt ASAT (3,1%).

Dosminskning rapporterades hos 49 av 160 patienter (30,6 %). Biverkningar som krävde dosminskning var perifert ödem (16,3 %), förhöjt ALAT (5,0 %), förhöjt blodkreatinin (3,8 %), trötthet (3,1 %) och illamående (2,5 %).

Behandlingen sattes ut permanent hos 19 av 160 patienter (11,9 %). De biverkningar som oftast ledde till permanent utsättning av Tabrecta var ILD/pneumonit (3,8 %), perifert ödem (2,5 %), förhöjt ALAT (1,3 %), förhöjt ASAT (1,3 %), förhöjt blodbilirubin (1,3 %), förhöjt blodkreatinin (1,3 %), förhöjt lipas (1,3 %), förhöjt amylas (0,6 %), trötthet (0,6 %) och urtikaria (0,6 %).

Biverkningstabell

Säkerheten för Tabrecta utvärderades hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC i en pivotal, global, prospektiv, multikohort, icke randomiserad, öppen fas II-studie (GEOMETRY mono-1) i alla kohorter (N=373), oavsett tidigare behandling eller MET-dysreglerings- (mutation och/eller amplifiering) status. Frekvensen av biverkningar baseras på biverkningsfrekvenser av alla orsaker identifierade hos 160 patienter med METex14-skipppingmutationer som exponerats för kapmatinib vid den rekommenderade dosen, medan frekvensen för förändringar i laboratorieparametrar baseras på försämring från baslinjeförskjutningar med minst 1 grad (gradering enligt CTCAE version 4.03). Säkerhetsprofilen för alla GEOMETRY mono-1 patienter (N=373) och för patienter med METex14-skipppingmutationer (N=160) är jämförbar. Mediandurationen av exponeringen för kapmatinib i MET-muterade kohorter var 34,9 veckor (intervall: 0,4 till 195,7 veckor). Bland patienter som fick kapmatinib exponerades 55,0 % i minst 6 månader och 36,3 % exponerades under minst ett år.

Biverkningar i kliniska studier (tabell 3) är indelade enligt MedDRA-systemets organklasser. Inom varje organklass har biverkningarna ordnats efter frekvens med de vanligaste biverkningarna först. För varje biverkning redovisas dessutom motsvarande frekvenskategori enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar hos patienter (N=160) som har METex14-skipplingmutationer i studien GEOMETRY mono-1 (databrytpunkt: 30 augusti 2021)

Biverkning	Frekvenskategori, alla grader	Alla grader %	Grad 3/4 %
Infektioner och infestationer			
Cellulit	Vanliga	4,4	2,5*
Metabolism och nutrition			
Minskad aptit	Mycket vanliga	21,3	1,3*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Dyspné	Mycket vanliga	22,5	6,9*
Hosta	Mycket vanliga	17,5	0,6*
ILD/pneumonit ¹	Vanliga	7,5	4,4*
Magtarmkanalen			
Kräkningar	Mycket vanliga	25,0	0,6*
Illamående	Mycket vanliga	44,4	0,6*
Diarré	Mycket vanliga	15,6	-
Förstoppning	Mycket vanliga	13,1	1,3*
Immunsystemet			
Överkänslighet [†]	Mindre vanliga	0,3	0,3
Hud och subkutan vävnad			
Klåda	Mycket vanliga	10,6	0,6*
Utslag ²	Vanliga	9,4	-
Urtikaria	Vanliga	2,5	0,6*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Perifert ödem ³	Mycket vanliga	67,5	14,4*
Pyrexia	Mycket vanliga	10,6	1,3*
Trötthet ⁴	Mycket vanliga	34,4	8,1*
Ryggvärk	Mycket vanliga	20,6	1,3*
Viktminskning	Mycket vanliga	12,5	-
Bröstsmärta, icke-kardiell ⁵	Vanliga	9,4	1,3*
Undersökningar			
Minskat albumin	Mycket vanliga	78,3	1,9*
Förhöjt kreatinin	Mycket vanliga	74,5	0,6*
Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanliga	45,9	11,5
Förhöjt amylas	Mycket vanliga	37,2	7,1
Förhöjt lipas	Mycket vanliga	33,3	11,5
Förhöjt aspartataminotransferas	Mycket vanliga	33,8	5,7
Minskat fosfat	Mycket vanliga	30,1	4,5
Minskat natrium	Mycket vanliga	22,3	4,5
Förhöjt bilirubin	Vanliga	8,3	0,6*
1	ILD/pneumonit inkluderar de rekommenderade termerna ILD, pneumonit och organiserande lunginflammation.		
2	Utslag inkluderar de rekommenderade termerna hudutslag, makulopapulära utslag och vesikulära utslag.		
3	Perifert ödem inkluderar de rekommenderade termerna perifert ödem och perifer svullnad.		
4	Trötthet inkluderar de rekommenderade termerna trötthet och asteni.		
5	Bröstsmärta, icke-kardiell, inkluderar de rekommenderade termerna bröstobehag, muskuloskeletal bröstsmärta, icke-kardiell bröstsmärta och bröstsmärta.		
*	Inga biverkningar av grad 4 rapporterades hos GEOMETRY mono-1 patienter med METex14-skipplingmutationer.		
†	Överkänslighet har observerats hos patienter med solida tumörer som behandlats med Tabrecta som monoterapi (N=580). Överkänslighet har också observerats efter godkännande för försäljning och i program för utökad tillgång till Tabrecta.		
Fall av akut njurskada (n=1), njursvikt (n=4) och akut pankreatit (n=1) rapporterades hos GEOMETRY mono-1 MET-amplifierade patienter.			

Beskrivning av ett urval biverkningar

ILD/pneumonit

ILD/pneumonit av någon grad rapporterades hos 12 av 160 patienter (7,5 %). ILD/pneumonit av grad 3 rapporterades hos 7 patienter (4,4 %), och behandlingsrelaterad pneumonit med dödlig utgång rapporterades hos 1 patient (0,6 %) och organiserad pneumoni med dödlig utgång rapporterades hos 1 patient (0,6 %). ILD/pneumonit drabbade 6 av 63 patienter (9,5 %) som tidigare fått strålbehandling och 6 av 97 patienter (6,2 %) som inte tidigare fått strålbehandling. Sex patienter (3,8 %) avbröt behandlingen med Tabrecta på grund av ILD/pneumonit. ILD/pneumonit var vanligast under de första tre behandlingsmånaderna. Mediantid till debut av ILD/pneumonit av grad 3 eller högre var 7,0 veckor (intervall: 0,7 till 88,4 veckor).

Leverpåverkan

Förhöjt ALAT/ASAT av någon grad rapporterades hos 24 av 160 patienter (15,0 %). Förhöjt ALAT/ASAT av grad 3 observerades hos 13 av 160 patienter (8,1 %) som fick Tabrecta. Två patienter (1,3 %) avbröt behandlingen med Tabrecta på grund av förhöjt ALAT/ASAT. Förhöjt ALAT/ASAT var vanligast under de första tre behandlingsmånaderna. Mediantid till debut av förhöjt ALAT/ASAT av grad 3 eller högre var 6,4 veckor (intervall: 2,1 till 17,9 veckor).

Förhöjda enzymer i bukspottkörteln.

Förhöjt amylas/lipas av någon grad rapporterades hos 27 av 160 patienter (16,9 %). Förhöjt amylas/lipas av grad 3 eller 4 rapporterades hos 18 av 160 patienter (11,3 %) som behandlades med Tabrecta. Tre patienter (1,9 %) avbröt behandlingen med Tabrecta på grund av förhöjt amylas/lipas. Mediantid till debut av förhöjt amylas/lipas av grad 3 eller högre var 10,1 veckor (intervall: 2,3 till 68,0 veckor).

Perifert ödem

Perifert ödem av någon grad rapporterades hos 108 av 160 patienter (67,5 %). Denna biverkning inkluderar de rekommenderade termerna perifert ödem, som var det vanligaste med 65,0 % och perifer svullnad som inträffade hos 4,4 % av patienterna. Perifert ödem av grad 3 eller 4 rapporterades hos 23 av 160 patienter (14,4 %) som behandlades med Tabrecta. Fyra patienter (2,5 %) avbröt behandlingen med Tabrecta på grund av perifert ödem. Mediantiden till debut av perifert ödem av grad 3 eller högre var 24,3 veckor (intervall: 1,4 till 86,9 veckor).

Särskilda populationer

Äldre

Av de 160 patienter med METex14-skipplingmutationer i studien GEOMETRY mono-1 som fick 400 mg kapmatinib två gånger dagligen, var 85 % av patienterna 65 år eller äldre och 4,4 % var 85 år eller äldre. Förekomsten av händelser av grad ≥ 3 ökade med åldern. Behandlingsrelaterade allvarliga händelser var vanligare hos patienter i åldern ≥ 65 till < 75 år (22 %) och de som var ≥ 85 år (28,6 %) jämfört med patienter i åldern ≥ 75 till < 85 år (8,5 %) och patienter yngre än 65 år (8,3 %), även om denna jämförelse är begränsad av det lilla urvalet hos patienter i åldern ≥ 85 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering i kliniska studier av Tabrecta är begränsad. Patienterna ska övervakas noga avseende tecken och symtom på biverkningar och allmänna stödjande åtgärder samt symptomatisk behandling ska sättas in vid misstänkt överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX17.

Verkningsmekanism

Kapmatinib är en hämmare av MET-receptortyrosinkinas. Kapmatinib hämmar MET-fosforylering (både autofosforylering och fosforylering som utlöses av liganden hepatocytillväxtfaktor [HGF]), MET-medierad fosforylering av nedströmssignaliserande proteiner samt proliferation och överlevnad för MET-beroende cancerceller.

Farmakodynamiska effekter

Hjärtats elektrofysiologi

Kapmatinib förlängde inte QT-intervallet i någon kliniskt relevant omfattning efter administrering av Tabrecta i den rekommenderade dosen.

Upptäckt av METex14-skipplingstatus

I GEOMETRY mono-1 bestämdes MET-exon 14-skipplingmutationer med användning av ett kvalitativt Realtids-PCR-test (RT-PCR) utformat för att upptäcka exon 14-deleterat MET-mRNA härrörande från formalinfixerad, paraffinbäddad human vävnad. Testet är indicerat som ett hjälpmedel för att välja patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer bär på en MET-mutation som orsakar en in-frame deletion av hela exon 14 (141 baser) i mRNA för behandling med kapmatinib.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av kapmatinib vid behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med en MET-exon 14 (METex14)-skipplingmutation har studerats i en prospektiv, icke-randomiserad, öppen fas II-studie med flera kohorter, GEOMETRY mono-1. Patienterna (N=373) rekryterades till studiekohorterna baserat på tidigare behandling och MET-dysreglering (mutation och/eller amplifiering). Patienter med en METex14-skipplingmutation (N=160) rekryterades till kohorterna med MET-mutation oavsett MET-amplifiering. Den påvisade effekten av kapmatinib är baserad på kohorter 4 och 6 som inkluderade 100 tidigare behandlade patienter.

I de MET-muterade kohorterna skulle lämpliga NSCLC-patienter ha epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) av vildtyp (för exon 19-deletioner och exon 21 L858R-substitutioner) och negativt ALK-status (anaplastiskt lymfomkinas), samt en METex14-skipplingmutation med minst en mätbar lesion definierat enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1, och även ECOG-funktionsstatus 0 till 1. Patienter med symtomatiska metastaser i centrala nervsystemet (CNS) som var neurologiskt instabila eller hade behövt ökande doser av steroider under de senaste 2 veckorna för att hantera CNS-symtom, patienter med kliniskt signifikant okontrollerad hjärtsjukdom, samt patienter som tidigare behandlats med någon MET- eller HGF-hämmare kunde inte delta i studien.

I de MET-muterade kohorterna, som totalt omfattade 100 vuxna, tidigare behandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med en METex14-skipplingmutation rekryterades och behandlades med Tabrecta. Patienterna hade tidigare fått 1 eller 2 systemiska behandlingar för framskriden sjukdom, förutom 3 patienter (3,0 %) som hade fått 3 tidigare behandlingar innan de fick kapmatinib. Mediandurationen av exponeringen för kapmatinib var 27,9 veckor.

Patienterna fortsatte med behandling fram till dokumenterad sjukdomsprogression, behandlingsintolerans, eller till dess att prövaren beslutade att patienten inte hade någon klinisk nytta av behandlingen.

Demografiska karaktärstika för de tidigare behandlade patienterna var 56 % kvinnor, medianålder 70 år (intervall 49 till 90 år), 29 % var 75 år eller äldre, 73 % vita, 24 % asiater, 1,0 % svarta, 59 % hade aldrig rökt, 37 % var före detta rökare, 78 % hade adenokarcinom, 26 % hade EGOC-status 0, 73 % hade ECOG-status 1 och 17 % hade CNS-metastaser. Majoriteten av patienterna (62 %) hade sjukdom i stadium IV. Nittio procent av patienterna hade fått kemoterapi tidigare, 86 % hade fått platinabaserad kemoterapi, 32 % hade fått immunterapi och 16 % hade tidigare fått två eller fler systemiska behandlingar.

Det primära effektmåttet i studien var total responsfrekvens (ORR) bedömt av blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC) i enlighet med RECIST 1.1. Det viktigaste sekundära effektmåttet var responsens varaktighet (DOR) enligt BIRC.

Effektresultat från studien GEOMETRY mono-1 för tidigare behandlade NSCLC-patienter med en METex14-skipplingmutation sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4 Effektresultat enligt BRIC hos tidigare behandlade NSCLC-patienter med en METex14-skipplingmutation som fick Tabrecta i GEOMETRY mono-1 (databrytpunkt: 30 augusti 2021)

Effektparametrar	Total tidigare behandlad population (N=100)	Kohort 4 (2/3L) N=69	Kohort 6 (2L) N=31
Total respons^a (95 % KI)^b	44,0% (34,1; 54,3)	40,6 % (28,9; 53,1)	51,6 % (33,1; 69,8)
Komplett respons (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Partiell respons (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Responsens varaktighet^a			
Antal responders, n	44	28	16
Median, månader (95 % KI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NE)
Förkortningar: KI, konfidensintervall; NE, kan ej beräknas. ORR: CR+PR. ^a Fastställt enligt RECIST v1.1. ^b Clopper–Pearson exakt binomial, 95 % KI. ^c Baserat på Kaplan–Meier-estimat.			

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tabrecta för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av lungcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kapmatinib uppvisade dosproportionella ökning av systemisk exponering (AUC_{inf} och C_{max}) över det testade dosintervallet (200 till 400 mg två gånger dagligen). Steady state förväntas vara uppnådd efter cirka 3 dagar efter peroral dosering av kapmatinib 400 mg två gånger dagligen, med ett geometriskt medelvärde för ackumuleringskvoten på 1,39 (variationskoefficient: 42,9 %). Interindividuell variation av C_{max} och AUC_{tau} uppskattades till 38 % respektive 40 %.

Absorption

Absorptionen är snabb hos människa efter oral administrering av kapmatinib. I fastande tillstånd uppnåddes de högsta plasmanivåerna för kapmatinib (C_{max}) ungefär 1 till 2 timmar (T_{max}) efter en oral 400 mg-dos av kapmatinibtabletter till cancerpatienter. Efter födointag uppnås T_{max} efter cirka 4-6 timmar. Absorptionen av kapmatinibtabletter efter oral administrering beräknas vara större än 70 %.

Effekt av föda

Föda förändrar inte kapmatinibs biotillgänglighet i någon kliniskt betydelsefull omfattning. Tabrecta kan administreras med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

När kapmatinib administrerades tillsammans med föda till friska försökspersoner ökade peroral administrering av en engångsdos om 600 mg kapmatinib tillsammans med en fettrik måltid AUC_{inf} för kapmatinib med 46 % utan att öka C_{max} , jämfört med när kapmatinib administrerades vid fasta. En måltid med lågt fettinnehåll hade inte någon kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för kapmatinib.

Vid administrering av 400 mg kapmatinib två gånger dagligen till cancerpatienter var exponeringen (AUC_{0-12h}) densamma som efter administrering av kapmatinib med föda eller vid fasta.

Distribution

Kapmatinib är till 96 % bundet till humana plasmaproteiner, oavsett koncentration. Skenbar distributionsvolym i steady state (V_{ss}/F) är 164 liter hos cancerpatienter.

Blod-plasmakvoten var 1,5 (i koncentrationsintervallet 10 till 1 000 ng/ml), men minskade vid högre koncentrationer till 0,9 (koncentration 10 000 ng/ml), vilket tyder på en mättnad av distributionen till röda blodkroppar.

Kapmatinib passerar blod-hjärnbarriären (se avsnitt 5.3).

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier har visat att kapmatinib främst elimineras genom metabolism som drivs av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (40-50 %) och aldehydoxidase (40 %). Nedbrytningen av kapmatinib sker främst genom metabola reaktioner i fas 1 såsom C-hydroxilering, laktambildning, N-oxidering, N-dealkylering, bildande av karboxylsyra samt kombinationer av dessa. Fas 2-reaktioner innefattar glukuronidering av oxygenerade metaboliter. Den största radioaktiva komponenten i plasma är oförändrat kapmatinib (42,9 % av AUC_{0-12h} för radioaktivitet). Den viktigaste cirkulerande metaboliten, M16 (CMN288), är farmakologiskt inaktiv och står för 21,5 % av radioaktiviteten i plasma AUC_{0-12h} .

Eliminering

Elimineringshalveringstiden (beräknad baserat på geometriskt medelvärde för ackumuleringskvoten) för kapmatinib är 6,54 timmar. Geometriskt medelvärde för skenbar oral clearance av kapmatinib (CL_{ss}/F) vid steady state var 19,8 liter/timme.

Kapmatinib elimineras främst genom metabolism och efterföljande utsöndring i feces. Efter en oral engångsdos i form av en [¹⁴C]-kapmatinibkapsel till friska försökspersoner återfanns 78 % av den totala radioaktiviteten i feces och 22 % i urinen. Utsöndring av oförändrat kapmatinib i urinen är försumbar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga generella skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan patienter som var 65 och 75 år eller äldre och yngre patienter.

Effekt av ålder, kön, etniskt ursprung och kroppsvikt

En populationsfarmakinetisk analys visade att det inte finns några kliniskt relevanta effekter av ålder, kön, etniskt ursprung eller kroppsvikt på den systemiska exponeringen för kapmatinib.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys som omfattade 207 patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance [CL_{cr}] ≥ 90 ml/min), 200 patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 60-89 ml/min) och 94 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30-59 ml/min), hade lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion ingen signifikant effekt på exponeringen för kapmatinib. Tabrecta har inte studerats hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning (CL_{cr} 15-29 ml/min) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

En studie har utförts på försökspersoner utan cancer, men med olika grad av leverfunktionsnedsättning enligt Child–Pugh-klassificeringen, där man använde en engångsdos om 200 mg kapmatinib. Geometriskt medelvärde för systemisk exponering (AUC_{inf}) för kapmatinib minskade med cirka 23 % respektive 9 % hos försökspersoner med lätt (N = 6) och måttligt (N = 8) nedsatt leverfunktion, och ökade med cirka 24 % hos försökspersoner med gravt (N=6) nedsatt leverfunktion, jämfört med hos försökspersoner med normal (N = 9) leverfunktion. Lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen för kapmatinib.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Förhållandet mellan exponering och respons för kapmatinib och tidsförloppet för farmakodynamisk respons är inte kända.

In vitro-analys av läkemedlets interaktionspotential

Interaktioner mellan enzymer och Tabrecta

In vitro-studier har visat att kapmatinib hämmar CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19. Kapmatinib uppvisade också en svag induktion av CYP2B6 och CYP2C9 i cellodling av humana hepatocyter. Simuleringar med PBPK-modeller predikerade att kapmatinib i en dos om 400 mg två gånger dagligen sannolikt inte orsakar någon kliniskt relevant interaktion via CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19.

Interaktioner mellan transportproteiner och Tabrecta

Baserat på *in vitro*-data är kapmatinib substrat för P-gp, men inte för BCRP eller MRP2 (multidrug resistance-associated protein). Kapmatinib är inte substrat för transportproteiner som medverkar i leverupptaget i primära humana hepatocyter.

Baserat på *in vitro*-data visade kapmatinib och dess viktigaste metabolit CMN288 reversibel hämning av de renala transportörerna MATE1 och MATE2K. Kapmatinib kan hämma MATE1 och MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Baserat på *in vitro*-data uppvisade kapmatinib reversibel hämning av leverupptagstransportörerna OATP1B1, OATP1B3 och OCT1. Kapmatinib förväntas dock inte orsaka någon kliniskt relevant hämning av OATP1B1-, OATP1B3- och OCT1-transportörer baserat på den koncentration som uppnås vid den terapeutiska dosen. Kapmatinib hämmar inte de renala transportörerna OAT1 eller OAT3. Kapmatinib är inte en MRP2-hämmare *in vitro*.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Tecken som tyder på CNS-toxicitet (såsom tremor och/eller krampanfall) och histologiska fynd av vakuolisering av vit substans i talamus/caudate/putamen-regionerna i mitthjärnan observerades hos råtta vid doser på $\geq 2,9$ gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC vid dosen 400 mg två gånger dagligen. Inga tecken på CNS-toxicitet eller hjärnpåverkan sågs i studier på cynomolgusapor. Det är okänt om CNS-fynden hos råtta är relevanta för människa.

Kapmatinib passerade blod-hjärnbarriären hos råtta med en kvot för hjärna-till-blodexponering (AUC_{inf}) på cirka 9 %.

En reversibel, minimal till lätt subkapsulär infiltration av neutrofiler associerad med nekros av enstaka celler sågs i levern hos hanapor som behandlades i 13 veckor med en dos som motsvarar $\geq 4,7$ gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC vid dosen 400 mg två gånger dagligen.

Genotoxicitet

Kapmatinib är inte genotoxiskt baserat på ett standardbatteri av tester utförda *in vitro* och *in vivo*.

Reproduktionstoxicitet

I studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin var kapmatinib teratogent och fetotoxiskt vid dosnivåer som inte ledde till toxiska effekter hos moderdjuret. Hos råtta sågs lägre fostervikt och ökad incidens av kullar och foster med missbildade extremiteter vid en exponering hos moderdjuret på $\geq 0,89$ gånger den förväntade kliniska exponeringen (baserat på AUC). Hos kanin sågs missbildningar av extremiteter, lungor och tunga vid en exponering hos moderdjuret på $\geq 0,025$ gånger den förväntade kliniska exponeringen.

Fotosensitivitet

Analys av fotosensibilisering utförda *in vitro* och *in vivo* med kapmatinib tyder på att kapmatinib är förenat med risk för fotosensibilisering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Mannitol
Krospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Natriumlaurilsulfat

Filmdragering

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC-blister (polyvinylklorid/polyeten/polyvinylidenklorid) med baksida av aluminiumfolie.

Förpackningarna innehåller 60 eller 120 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1650/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20 juni 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter
kapmatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller kapmatinibdihydrokloridmonohydrat motsvarande 150 mg kapmatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

60 tabletter
120 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tabrecta 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tabrecta 150 mg tabletter
kapmatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter
kapmatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller kapmatinibdihydrokloridmonohydrat motsvarande 200 mg kapmatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1650/003

60 tablets

EU/1/22/1650/004

120 tablets

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tabrecta 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tabrecta 200 mg tabletter
kapmatinib

2. INNAHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter

kapmatinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tabrecta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tabrecta
3. Hur du tar Tabrecta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tabrecta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tabrecta är och vad det används för

Vad Tabrecta är

Tabrecta innehåller den aktiva substansen kapmatinib, som tillhör läkemedelsklassen proteinkinashämmare.

Vad Tabrecta används för

Tabrecta är ett läkemedel för behandling av vuxna med en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Det används om lungcanceren är framskriden eller har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserat) och orsakas av en förändring (mutation) i en gen som tillverkar ett enzym som kallas MET.

Din tumör eller ditt blod kommer att testas för att se om det finns vissa mutationer i denna gen. Om resultatet är positivt (mutationer finns) kommer din cancer sannolikt att svara på behandling med Tabrecta.

Hur Tabrecta verkar

Tabrecta bidrar till att bromsa upp eller stoppa tillväxten och spridningen av din lungcancer om den orsakas av en mutation i en gen som tillverkar MET.

Om du har några frågor om hur Tabrecta fungerar eller varför detta läkemedel har ordinerats åt dig kan du vända dig till din läkare eller apotekspersonalen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tabrecta

Ta inte Tabrecta

- om du är allergisk mot kapmatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Tabrecta:

- om du har eller har haft andra problem med lungorna eller andningen förutom din lungcancer.
- om du har eller har haft problem med levern.
- om du har eller har haft problem med bukspottkörteln.

Var försiktig med att utsätta dig för direkt solljus eller artificiellt ultraviolett (UV) ljus medan du behandlas med Tabrecta. Använd solskyddskräm, solglasögon och kläder som skyddar huden, och sola inte medan du tar Tabrecta och i minst 7 dagar efter att du slutat ta det.

Tala omedelbart om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får en allergisk reaktion vid behandling med Tabrecta:

- Symtom på en allergisk reaktion kan vara hudutslag, nässelfeber, feber, andningssvårigheter eller lågt blodtryck.

Övervakning under behandlingen med Tabrecta

Din läkare kommer att ta blodprover innan du börjar med Tabrecta för att kontrollera hur din lever och bukspottkörtel fungerar. Läkaren fortsätter sedan att kontrollera leverns och bukspottkörtelns funktion så länge du behandlas med Tabrecta.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Läkemedlet har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Tabrecta

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om ifall du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel mot krampanfall som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- läkemedel för behandling av tuberkulos, t.ex. rifampicin
- antibiotika för behandling av bakterieinfektioner, t.ex. telitromycin, klaritromycin
- läkemedel för behandling av svampinfektioner, t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- läkemedel för behandling av hiv/aids, t.ex. ritonavir (antingen enbart eller i kombination med lopinavir), sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz
- läkemedel för behandling av hepatit, t.ex. telaprevir
- läkemedel för behandling av depression, t.ex. nefazodon
- läkemedel för behandling av högt blodtryck eller hjärtproblem, t.ex. verapamil
- läkemedel för behandling av andningsproblem, t.ex. teofyllin
- läkemedel för behandling av muskelryckningar, t.ex. tizanidin
- läkemedel för behandling av hjärtproblem, t.ex. digoxin
- läkemedel som används för att behandla blodproppar, t.ex. dabigatranetexilat
- läkemedel som används för att behandla gikt, t.ex. kolkicin
- läkemedel som används för att behandla diabetes, t.ex. sitagliptin, saxagliptin
- läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde, t.ex. rosuvastatin, pravastatin
- läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer eller autoimmuna sjukdomar, t.ex. metotrexat, mitoxantron
- sulfasalazin, ett läkemedel som används för att behandla tarm- och reumatisk ledinflammation.

Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker på om du tar något av läkemedlen som räknas upp ovan.

Du ska också tala om för läkaren om du ordineras ett nytt läkemedel under tiden du behandlas med Tabrecta.

Graviditet och amning

Tabrecta kan orsaka fosterskador. Om du är kvinna och kan bli gravid kommer din läkare att göra ett graviditetstest innan du börjar med Tabrecta för att kontrollera att du inte är gravid. Du ska använda ett effektivt preventivmedel medan du tar Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen för att inte bli gravid. Fråga din läkare om effektiva preventivmetoder.

Om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid medan du tar Tabrecta måste du omedelbart tala om det för läkaren. Läkaren kommer att tala med dig om vilka risker som kan finnas om du tar Tabrecta under graviditet.

Om du är man och din partner är gravid eller skulle kunna bli gravid ska du använda kondom under tiden du behandlas med Tabrecta och i minst 7 dagar efter den sista dosen.

Det är inte känt om Tabrecta passerar över i bröstmjolk. Du ska inte amma medan du tar Tabrecta och i 7 dagar efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Tabrecta förväntas inte påverka förmågan att köra fordon eller använda maskiner.

Tabrecta innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Tabrecta

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Överskrid inte den dos som läkaren har ordinerat.

Hur mycket Tabrecta du ska ta

Rekommenderad dos är 400 mg (två 200 mg-tabletter) som tas via munnen två gånger om dagen med eller utan mat. Ta Tabrecta två gånger om dagen vid ungefär samma tid varje dag så blir det lättare att komma ihåg att ta läkemedlet. Om du har svårt att svälja tabletter, ta Tabrecta tabletter med mat.

Läkaren kommer att tala om exakt hur många Tabrecta-tabletter du ska ta. Läkaren kan ändra dosen under behandlingen om du får vissa biverkningar. Ändra inte dosen utan att först tala med läkaren.

Svälj Tabrecta-tabletterna hela. De får inte delas, tuggas eller krossas.

Om du kräks efter att ha tagit Tabrecta ska du inte ta fler Tabrecta-tabletter utan vänta tills det är dags för nästa dos.

Hur länge du ska ta Tabrecta

Fortsätt ta Tabrecta så länge läkaren säger att du ska göra det.

Detta är en långtidsbehandling som kan pågå i månader eller år. Din läkare kommer att kontrollera ditt tillstånd för att se att behandlingen har önskad effekt.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du har frågor om hur länge du ska ta Tabrecta.

Om du har tagit för stor mängd av Tabrecta

Om du har tagit för mycket Tabrecta, eller om någon annan av misstag har tagit ditt läkemedel, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för rådgivning. Visa upp förpackningen med Tabrecta. Du eller den drabbade kan behöva medicinsk behandling.

Om du har glömt att ta Tabrecta

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Vänta i stället tills det är dags för nästa dos.

Om du slutar att ta Tabrecta

Läkaren kan avbryta behandlingen med Tabrecta tillfälligt eller permanent om du får vissa biverkningar. Sluta inte att ta ditt läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Om du får någon av de allvarliga biverkningar som anges nedan, **informera omedelbart din läkare**. Din läkare kan råda dig att sluta ta läkemedlet eller ändra din dos.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Avvikande resultat på blodprover, t.ex. högt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT), vilket kan tyda på leverproblem.
- Avvikande resultat på blodprover, t.ex. högt amylas och/eller lipas, vilket kan tyda på problem med bukspottkörteln.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Avvikande resultat på blodprover, t.ex. högt bilirubin, vilket kan tyda på leverproblem.
- Hosta, feber, andningssvårigheter, andfåddhet eller väsande/pipande andning, vilket kan tyda på inflammation i lungorna (lunginflammation, interstitiell lungsjukdom).
- Urinering oftare än normalt eller mindre mängd urin än normalt, vilket kan tyda på njurproblem (njursvikt, akut njurskada).

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Svåra smärtor i övre delen av magen, vilket kan vara ett tecken på inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit).
- Allergisk reaktion (överkänslighet), som kan innefatta hudutslag, nässelfeber, feber, andningssvårigheter eller lågt blodtryck.

Övriga eventuella biverkningar

Nedan finns en förteckning över övriga biverkningar som kan förekomma. Om dessa blir allvarliga, tala om det för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Svullna händer, fotleder eller fötter (perifert ödem).
- Illamående och/eller kräkningar.
- Trötthet och/eller svaghet (utmattning, asteni).
- Andfåddhet (dyspné).
- Ingen aptit.
- Förändrad avföring (diarré eller förstoppning).
- Ryggvärk.
- Hosta.
- Smärta i bröstet.
- Feber.
- Viktminskning.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Klåda med eller utan hudutslag (pruritus eller nässelutslag).
- Hudutslag.
- Smärta, ömhet, rodnad, värme eller svullnad i huden, vilket kan vara ett tecken på en bakterieinfektion i huden (cellulit).

Avvikande resultat på blodprover

Under behandlingen med Tabrecta kan det hända att dina blodprover visar onormala värden, vilket kan vara ett tecken på problem med njurarna, lever eller elektrolyterna. Dessa inkluderar följande:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Lågt albuminvärde i blodet.
- Högt kreatininvärde i blodet (ett ämne som utsöndras av njurarna).
- Lågt fosfatvärde i blodet.
- Lågt natriumvärde i blodet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tabrecta ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kapmatinib.
- Varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller kapmatinibdihydrokloridmonohydrat motsvarande 150 mg kapmatinib.
- Varje 200 mg filmdragerad tablett innehåller kapmatinibdihydrokloridmonohydrat motsvarande 200 mg kapmatinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, mannitol, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiselgel, natriumlaurilsulfat (se ”Tabrecta innehåller natrium” i avsnitt 2).
 - Filmdragering (150 mg): hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).
 - Filmdragering (200 mg): hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk, gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tabrecta 150 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är ljus orangebruna ovala tabletter. De är märkta med ”DU” på ena sidan och ”NVR” på den andra sidan. Ungefärlig storlek: 18,3 mm (längd) x 7,3 mm (bredd).

Tabrecta 200 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är gula ovala tabletter. De är märkta med ”LO” på ena sidan och ”NVR” på den andra sidan. Ungefärlig storlek: 20,3 mm (längd) x 8,1 mm (bredd).

Tabrecta filmdragerade tabletter är förpackade i blisterkartor och finns i förpackningar om 60 och 120 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>