

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPMETKO 225 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 225 mg tepotinib (som hydrochloridhydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 4,4 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lyserød, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet med en størrelse på ca. 18x9 mm, præget med 'M' på den ene side og glat på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TEPMETKO som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredent ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), der indeholder mutationer, som fører til mesenkymal-epitelial overgangsfaktorgen exon 14 (*METex14 skipping*) mutationer, som har behov for systemisk behandling efter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinbaseret kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Inden behandlingen med TEPMETKO påbegyndes, skal tilstedeværelsen af mutationer, der fører til *METex14 skipping* mutationer bekræftes med en valideret testmetode (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis er 450 mg tepotinib (2 tabletter), der tages én gang dagligt. Behandlingen skal fortsætte, så længe der observeres kliniske fordele.

Hvis en daglig dosis springes over, kan den tages, så snart det opdages på samme dag, medmindre den næste dosis er planlagt inden for 8 timer.

Dosismodifikation for bivirkninger

Det anbefalede dosisreduktionsniveau til behandling af bivirkninger er 225 mg (1 tablet) dagligt. Der gives detaljerede anbefalinger for dosismodifikation i nedenstående tabel.

Bivirkning	Sværhedsgrad	Dosismodifikation
Interstitiel lungesygdom (ILD) (se pkt. 4.4)	Alle grader	Tilbagehold TEPMETKO, hvis der er mistanke om ILD. Seponer TEPMETKO permanent, hvis ILD bekræftes.
Forhøjet ALAT og/eller ASAT uden forhøjet totalt bilirubin (se pkt. 4.4)	ALAT og/eller ASAT over 5 gange og op til 20 gange ULN	Tilbagehold TEPMETKO, indtil bedring til <i>baseline</i> ALAT/ASAT. Hvis der observeres bedring til <i>baseline</i> inden for 7 dage, kan TEPMETKO genoptages ved den samme dosis. Ellers genoptages TEPMETKO med en nedsat dosis.
	ALAT og/eller ASAT over 20 gange ULN	Seponer TEPMETKO permanent.
Forhøjet ALAT og/eller ASAT med forhøjet totalt bilirubin uden tilstedeværelse af kolestase eller hæmolyse (se pkt. 4.4)	ALAT og/eller ASAT over 3 gange ULN med totalt bilirubin over 2 gange ULN	Seponer TEPMETKO permanent.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller større	Reducer TEPMETKO til 225 mg, indtil bivirkningen forbedres til \leq grad 2. Det kan også overvejes at afbryde behandlingen med TEPMETKO midlertidigt i ikke over 21 dage.

ULN = øvre normalgrænse

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisjustering til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 to 89 ml/min) (se pkt. 5.2). Tepotinibs farmakokinetik og sikkerhed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) er ikke blevet undersøgt. Anvendelsen af TEPMETKO til patienter med svært nedsat nyrefunktion anbefales derfor ikke.

Nyrefunktionsestimater ud fra serumkreatinin (kreatininclearance eller estimeret glomerulær filtrationshastighed) skal fortolkes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

En dosisjustering anbefales ikke for patienter med let (Child Pugh klasse A) eller moderat (Child Pugh klasse B) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Tepotinibs farmakokinetik og sikkerhed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse C) er ikke blevet undersøgt. Anvendelsen af TEPMETKO hos patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales derfor ikke.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Tepotinibs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

TEPMETKO er til oral anvendelse. Tabletten/tabletterne skal tages sammen med mad og sluges hel(e) for at sikre, at hele dosis administreres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Test af METex14 skipping mutationer

Hvis der detekteres tilstedeværelse af mutationer, der fører til METex14 *skipping*, med anvendelse af vævs- eller plasmabaserede prøver, er det vigtigt, at der vælges en velvalideret og robust test for at undgå falsk negative eller falsk positive resultater. For karakteristika af tests anvendt i kliniske studier, se pkt. 5.1.

Interstitiel lungesygdom og pneumonitis

Der er indberettet interstitiel lungesygdom (ILD) eller ILD-lignende bivirkninger, inklusive pneumonitis, hos patienter, der fik monoterapi med tepotinib ved det anbefalede dosisprogram, og det kan være dødeligt (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for lungesympomer, der kunne indikere ILD-lignende reaktioner. TEPMETKO skal tilbageholdes, og patienterne skal straks undersøges for en alternativ diagnose eller en specifik ætiologi af interstitiel lungesygdom. TEPMETKO skal seponeres permanent, hvis der bekræftes interstitiel lungesygdom, og patienten skal have relevant behandling.

Overvågning af leverenzzymer

Der er indberettet forhøjet ALAT og/eller ASAT hos patienter, der fik monoterapi med tepotinib ved det anbefalede dosisprogram (se pkt. 4.8).

Leverenzzymerne (ALAT og ASAT) og bilirubin skal overvåges inden behandlingen med TEPMETKO påbegyndes, og dernæst efter klinisk indikation. Hvis der opstår grad 3 eller større (ALAT og/eller ASAT over 5 gange UNL), anbefales dosisjustering eller seponering (se pkt. 4.2).

Forlænget QTc-interval

Der blev indberettet forlænget QTc-interval hos et begrænset antal patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter i risiko for udvikling af forlænget QTc-interval, herunder patienter med kendte elektrolytforstyrrelser eller som tager samtidige lægemidler, der er kendt for en QTc-forlængende virkning, anbefales overvågning efter klinisk indikation (f.eks. EKG, elektrolytter).

Embryoføtal toksicitet

Tepotinib kan forårsage fosterskade, hvis det administreres til gravide kvinder. Det anbefales, at kvinder i den fertile alder får taget en graviditetstest, før de påbegynder deres behandling med TEPMETKO. Kvinder i den fertile alder og mænd med kvindelige partnere skal anvende sikker kontraktion under behandlingen med TEPMETKO og i mindst 1 uge efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Interaktion med andre lægemidler

Brug af TEPMETKO sammen med potente CYP- og P-gp-induktorer eller dobbelte potente CYP3A- og P-gp-inhibitorer bør undgås (se pkt. 4.5).

Fortolkning af laboratorieprøver

In vitro-studier tyder på, at tepotinib eller den primære metabolit hæmmer transporterproteinerne i nyretubuli oganisk kationtransporter (*organic cation transporter*, OCT) 2 og multilægemedel- og toksinekstruderingstransportere (*multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE) 1 og 2 (se pkt. 5.2). Kreatinin er et substrat for disse transportere, og de observerede stigninger i kreatinin (se pkt. 4.8) kan måske være resultatet af hæmningen af aktiv tubulær secerner og ikke nyreskade. Nyrefunktionsestimater ud fra serumkreatinin (kreatininclearance eller estimeret glomerulær filtrationshastighed) skal fortolkes med forsigtighed som følge af denne virkning. I tilfælde af stigning af kreatinin i blodet under behandling, anbefales det at der udføres en videre vurdering af nyrefunktionen for at udelukke nedsat nyrefunktion.

Lactoseindhold

TEPMETKO indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers påvirkning af tepotinib

CYP- og P-gp-induktorer

Tepotinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) (se pkt. 5.2). Potente P-gp-induktorer kan have potentiale til at reducere tepotinib-eksponeringen. Potente CYP-induktorer kan også reducere tepotinib-eksponeringen. Samtidig anvendelse af potente CYP- og P-gp-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampicin, prikbladet perikon) skal undgås.

Dobbelte potente CYP3A- og P-gp-hæmmere og P-gp-hæmmere

Potente CYP3A-hæmmere eller P-gp-hæmmere påvirkning af TEPMETKO er ikke blevet klinisk undersøgt. Metabolisme- og *in vitro*-data tyder imidlertid på, at samtidig anvendelse af lægemidler, som er potente CYP3A-hæmmere og P-gp-hæmmere, kan øge tepotinib-eksponeringen (se pkt. 5.2), hvilket kan øge forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger med tepotinib. Samtidig anvendelse af TEPMETKO og dobbelt potente CYP3A- og P-gp-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) skal undgås. Desuden kan en forhøjet eksponering af tepotinib ikke udelukkes for P-gp-hæmmere, der ikke er potente hæmmere af CYP3A (f.eks. quinidin, verapamil). Der tilrådes derfor forsigtighed og overvågning af bivirkninger ved samtidig anvendelse.

Syre reducerende stoffer

Samtidig administration af omeprazol efter madindtagelse havde ikke nogen klinisk relevant virkning på den farmakokinetiske profil af en enkeltdosis af tepotinib 450 mg og dets metabolitter (geometrisk gennemsnitsforhold for tepotinib på 110 % for AUC_{inf} (90 % CI: 102; 119) og på 104 % for C_{max} (90 % CI: 93; 117), tilsvarende virkning på observerede metabolitter).

Tepotinibs virkning på andre lægemidler:

P-gp-substrater

Tepotinib er en hæmmer af P-gp. Administration af tepotinib 450 mg oralt én gang dagligt i 8 dage forhøjede AUC for det følsomme P-gp-substrat dabigatranetexilat med ca. 50 %, og C_{max} med ca. 40 %. Dosisjustering af dabigatranetexilat kan være nødvendig ved samtidig anvendelse. Forsigtighed og overvågning af bivirkninger ved andre P-gp-afhængige stoffer med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. digoxin, aliskiren, everolimus, sirolimus) anbefales under administration sammen med TEPMETKO.

BCRP-substrater

Tepotinib kan hæmme transporten af substrater af brystcancer-resistent protein (BCRP) *in vitro* (se pkt. 5.2). Det anbefales at overvåge bivirkninger ved følsomme BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, methotrexat, topotecan) ved samtidig administration af TEPMETKO.

Substrater for OCT og MATE

Baseret på *in vitro*-data kan tepotinib eller dets metabolitter have potentialet til at ændre eksponeringen af substrater for transporterne OCT1 og 2, samt MATE1 og 2 (se pkt. 5.2). Det mest klinisk relevante eksempel på substrater for disse transportere er metformin. Det anbefales at overvåge de kliniske virkninger af metformin ved samtidig administration af TEPMETKO.

CYP3A4-substrater

Flere administrationer af 450 mg tepotinib oralt én gang dagligt havde ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af det følsomme CYP3A4-substrat midazolam.

Hormonel kontrception

Det er aktuelt ukendt, om tepotinib kan nedsætte virkningen af systemisk virkende hormonel kontrception. Derfor bør kvinder, der anvender systemisk virkende hormonel kontrception, tilføje en barrieremetode under behandlingen med TEPMETKO og i mindst 1 uge efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontrception hos mænd og kvinder

Det anbefales, at kvinder i den fertile alder får taget en graviditetstest, før de påbegynder deres behandling med TEPMETKO.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen med TEPMETKO, og i mindst 1 måned efter den sidste dosis. Kvinder, der anvender systemisk virkende hormonel kontrception, bør tilføje en barrieremetode under behandlingen med TEPMETKO og i mindst 1 uge efter den sidste dosis (se pkt. 4.5).

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge barrierekontrception under behandlingen med TEPMETKO, og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af tepotinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist teratogenicitet (se pkt. 5.3). Baseret på virkningsmekanismen og dyrefund kan tepotinib forårsage fosterskade, hvis det administreres til gravide kvinder.

TEPMETKO bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tepotinib. Kvinder i den fertile alder eller mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder bør rådføres om den mulige risiko for fosteret.

Amning

Der er ingen data om udskillelse af tepotinib eller dets metabolitter i human mælk, eller dets virkning på det ammede barn eller mælkeproduktionen. Amning skal ophøre under behandling med TEPMETKO, og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af tepotinib på fertilitet. Der blev ikke observeret nogen morfologiske ændringer i reproduktionsorganerne hos hanner eller hunner i toksicitetsforsøg med gentagne doser hos rotter og hunde, undtagen for nedsat udskillelse i seminalvesiklerne hos hanrotter ved en klinisk eksponering, som var sammenlignelig med eksponeringen hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TEPMETKO påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos ≥ 20 % af dem, der blev eksponeret for tepotinib ved den anbefalede dosis for indikationen, er ødem (77,3% patienter), primært perifert ødem (65,6 %), kvalme (30,2 %), hypoalbuminæmi (28,5 %), diarré (27,8 %) og en stigning i kreatinin (27,1 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger hos ≥ 1 % af patienterne er perifert ødem (3,1 %), generaliseret ødem (2,1 %) og ILD (1,4 %).

Procentdelen af patienter, som havde bivirkninger, der førte til permanent seponering af behandlingen, er 23,7 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til permanent seponering hos ≥ 1 % af patienterne, er perifert ødem (4,5 %), ødem (1,0 %), genitalt ødem (1,0 %) og ILD (1,0 %).

Procentdelen af patienter, som havde bivirkninger, der førte til en midlertidig seponering af behandlingen, er 49,1 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til midlertidig seponering hos ≥ 2 % af patienterne er perifert ødem (18,6 %), stigning i kreatinin (5,8 %), generaliseret ødem (3,8 %), ødem (3,8 %), stigning i ALAT (2,7 %), kvalme (2,7 %) og stigning i amylase (2,1 %).

Procentdelen af patienter, som havde bivirkninger, der førte til en dosisreduktion, er 34,0 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisreduktion hos ≥ 2 % af patienterne, er perifert ødem (15,1 %), stigning i kreatinin (3,1 %), generaliseret ødem (2,7 %) og ødem (2,4 %).

Liste over bivirkninger

Bivirkningerne beskrevet i listen nedenunder afspejler eksponeringen for tepotinib hos 484 patienter med forskellige solide tumorer, der indgik i fem open label studier, hvor patienterne fik tepotinib som enkeltstof ved en dosis på 450 mg én gang dagligt. Hyppigheden af bivirkninger er baseret på hyppigheden uanset årsag identificeret hos 291 patienter eksponeret for tepotinib ved den anbefalede dosis i målindikationen, hvorimod hyppigheder af ændringer i laboratorieparametre er baseret på en forværring fra *baseline* med mindst 1 grad og skift til \geq grad 3. Medianvarigheden af behandlingen var 27,6 uger (interval 0 til 220).

De anførte hyppigheder kan muligvis ikke tilskrives tepotinib alene, men kan indeholde bidrag fra den tilgrundliggende sygdom eller fra andre samtidigt anvendte lægemidler.

Sværhedsgraden af bivirkninger blev vurderet baseret på *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), der definerer grad 1 = let, grad 2 = moderat, grad 3 = svær, grad 4 = livstruende og grad 5 = død.

De følgende definitioner gælder for den hyppighedsterminologi der herefter bruges:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Meget sjælden ($< 1/10\ 000$)

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Bivirkninger hos patienter med NSCLC, der indeholder *MET*ex14 *skipping*-mutationer(VISION)

Systemorganklasse/Bivirkning	TEPMETKO N=291		
	Hyppighedskategori	Alle grader %	Grad ≥ 3 %
<u>Metabolisme og ernæring</u>			
Nedsat albumin ^{a*}	Meget almindelig	76	7,9
<u>Hjerte</u>			
Forlænget QT-interval *	Almindelig	2,1	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>			
ILD-lignende reaktioner ^{a*}	Almindelig	2,7	0,3
<u>Mave-tarm-kanalen</u>			
Kvalme	Meget almindelig	30	1,0
Diarré	Meget almindelig	28	0,3
Forhøjet amylase	Meget almindelig	23	4,5
Forhøjet lipase *	Meget almindelig	18	4,5
Opkastning	Meget almindelig	14	1,0
<u>Lever og galdeveje</u>			
Forhøjet basisk fosfatase (ALP) *	Meget almindelig	48	1,7
Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) *	Meget almindelig	43	4,1
Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) *	Meget almindelig	34	3,1

Systemorganklasse/Bivirkning	TEPMETKO N=291		
	Hyppighedskategori	Alle grader %	Grad ≥ 3 %
<u>Nyrer og urinveje</u>			
Forhøjet kreatinin *	Meget almindelig	55	0,3
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>			
Ødem ^{b*}	Meget almindelig	77	13

* Yderligere information om de respektive bivirkninger gives nedenunder.

a omfatter termerne interstitiel lungesygdom, pneumonitis, akut respirationssvigt

b omfatter termerne perifert ødem, ødem generaliseret ødem, genitalt ødem, ansigtsødem, lokaliseret ødem, periorbitalt ødem, perifer hævelse, skrotumødem

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Interstitiel lungesygdom

Interstitiel lungesygdom (ILD) eller ILD-lignende reaktioner er blevet indberettet hos 8 patienter (2,7 %), herunder 1 tilfælde af grad 3 eller højere. Der opstod alvorlige tilfælde hos 4 patienter (1,4 %), 1 tilfælde var dødeligt. Behandlingen blev seponeret permanent hos 5 patienter, og midlertidigt hos 3 patienter. Mediantid til debut af ILD var 9,4 uger. Se pkt. 4.2 og 4.4 for kliniske anbefalinger.

Stigning i leverenzymmer

Stigning i ALAT og/eller ASAT førte til permanent seponering af behandlingen hos 1 patient, og ikke hyppigt til midlertidig seponering (3,1 %) eller dosisreduktion (0,7 %) af tepotinib. Mediantiden til første debut af stigning i ALAT og/eller ASAT, uanset grad, rapporteret som en bivirkning af investigatorene, var 6,1 uger, og mediantiden, til denne stigning forsvandt, var 4,9 uger. 82 % af patienterne kom sig over alle bivirkningerne. Se pkt. 4.2 og 4.4 for kliniske anbefalinger.

ALP-stigninger førte ikke til nogen dosisreduktioner, midlertidig behandlingsseponering eller permanent seponering. Den observerede ALP-stigning var ikke forbundet med kolestase. Mediantiden til første debut af stigning i ALP uanset grad, rapporteret som en bivirkning af investigatorene, var 4,4 uger, og mediantiden til stigningen forsvandt var 11 uger. 60 % af patienterne kom sig over alle bivirkningerne.

Ødem

Den hyppigst rapporterede bivirkning var perifert ødem (65,6 % af patienterne), efterfulgt af ødem (9,3 %) og generaliseret ødem (5,8 %). Mediantiden til debut af ødem uanset grad var 9,0 uger, og mediantiden til ødem forsvandt, var 69 uger. 17 % af patienterne kom sig over alle bivirkningerne. 7,2 % af patienterne havde bivirkninger som ødem, der førte til permanent seponering af behandlingen, hvoraf 4,5 % havde perifert ødem. 26 % af patienterne seponerede behandlingen midlertidigt, og 21 % af patienter havde dosisreduktioner som følge af ødem. Hyppigst førte perifert ødem til en midlertidig seponering af behandlingen og dosisreduktioner (hhv. 19 % og 15 %). Bivirkninger som generaliseret ødem førte til en dosisreduktion hos 2,7 % af patienterne, til midlertidig behandlingsseponering hos 3,8 % og til permanent seponering hos 0,7 %.

Stigning i kreatinin

En stigning i kreatinin førte til permanent seponering af behandlingen hos 2 patienter (0,7 %), midlertidig seponering af behandlingen hos 5,8 % af patienterne og en dosisreduktion hos 3,1 % af patienterne. Mediantiden til debut af stigning i kreatinin rapporteret som en bivirkning af investigatorerne var 3,1 uger, og mediantiden til stigningen forsvandt var 11 uger. 61 % af patienterne kom sig over alle bivirkningerne. De observerede stigninger i kreatinin menes primært at opstå som følge af hæmning af renal tubulær secernerne (se pkt. 4.4).

Hypoalbuminæmi

Hypoalbuminæmi forekom at være langvarig, men førte ikke til permanent behandlingsseponering. Dosisreduktion (1,0 %) og midlertidig seponering (1,4 %) var ikke hyppige. Mediantiden til debut af hypoalbuminæmi rapporteret som en bivirkning af investigatorerne uanset grad var 9,4 uger. En mediantid til hypoalbuminæmi forsvandt, kunne ikke estimeres. 27 % af patienterne kom sig over allebivirkningerne.

Stigning i amylase eller lipase

Stigninger i amylase eller lipase rapporteret som en bivirkning af investigatorerne var asymptomatiske og ikke forbundet med pankreatitis. 3,1 % af patienterne seponerede midlertidigt behandlingen, og der var ingen permanent behandlingsseponering eller dosisreduktion. Mediantiden til debut af stigning i lipase/amylase uanset grad var 12 uger, og mediantiden til stigningen forsvandt var 5,9 uger. 65 % af patienterne kom sig over alle bivirkningerne.

QTc-intervalforlængelse

Der blev observeret QTcF-intervalforlængelse til > 500 ms hos 6 patienter (2,1 %) og en QTcF-intervalforlængelse på mindst 60 ms fra *baseline* hos 15 patienter (5,2 %) (se pkt. 4.4). Disse fund var isolerede og asymptomatiske, og den kliniske signifikans var ukendt.

Yderligere oplysninger om specielle populationer

Ældre

Ud af de 291 patienter med *METex14 skipping*-ændringer i VISION-studiet, som fik 450 mg tepotinib én gang dagligt, var 78 % 65 år eller ældre, og 8 % var 85 år eller ældre. Forekomsten af bivirkninger af grad ≥ 3 steg med alderen. Behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger var hyppigere hos patienter i alderen ≥ 75 år og < 85 år (19,8 %) eller patienter i alderen ≥ 85 år (20,8 %), sammenlignet med patienter under 65 år (7,8 %), selvom denne sammenligning er begrænset af den lille prøvestørrelse hos patienter i alderen ≥ 85 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tepotinib er blevet undersøgt ved doser på op til 1 261 mg, men erfaringen med doser over den anbefalede terapeutiske dosis er begrænset.

Symptomerne på en overdosering forventes at være i området for kendte bivirkninger (se pkt. 4.8). Der findes ingen specifik antidot for TEPMETKO. Behandling af en overdosering vejledes af symptomerne.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX21

Virkningsmekanisme

Tepotinib er en reversibel type I adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv lille molekylehæmmer af MET. Tepotinib blokerede MET-fosforylering og MET-afhængig *downstream* signallering, såsom phosphatidylinositol 3-kinase/proteinkinase B (PI3K/Akt) og mitogenaktiveret proteinkinase/ekstracellulær signalreguleret kinaseveje (MAPK/ERK) på en dosisafhængig måde.

Tepotinib viste udpræget antitumoraktivitet i tumorer med onkogen aktivering af *MET*, såsom *METex14 skipping*-mutationer.

Farmakodynamisk virkning

Kardiologisk elektrofysiologi

Der blev observeret en koncentrationsafhængig stigning i QTc-intervallet i koncentrations-QTc-analysen. Ved den anbefalede dosis blev der ikke detekteret nogen store gennemsnitlige stigninger i QTc (dvs. > 20 ms) hos patienter med forskellige faste tumorer. Tepotinibs virkning på QTc ved supratherapeutiske eksponeringer er ikke undersøgt. Se pkt. 4.4 og 4.8.

Detektion af *METex14 skipping*status

I kliniske studier tog identifikation af *METex14 skipping* mutationer afsæt i næstgenerationssekventering med anvendelse af RNA eller DNA (1 patient) ekstraheret fra formalinfikseret, indlejret (FFPE) tumornæv eller med anvendelse af cirkulerende cellefrit DNA fra plasma. Desuden var en RNA-baseret metode baseret på revers transkriptase-polymerasekædereaktion specifik for detektion af *METex14 skipping* mutationer fra nyligt frossent væv tilgængelig for patienter i Japan.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af tepotinib blev evalueret i et open label multicenterstudie med en enkelt arm (VISION) hos voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), indeholdende *METex14 skipping*-mutationer (n = 275). Patienterne havde en *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) på 0 til 1, og de var enten behandlingsnaive, eller de havde prodigeret i op til 2 linjer med tidligere systemiske behandlinger. Neurologisk stabile patienter med metastaser i centralnervesystemet var egnede. Patienter med epidermal vækstoffaktorreceptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) eller anaplastisk lymfomkinase (ALK), der aktiverer ændringer, blev ekskluderet. Patienterne fik tepotinib som førstevalgs- (50 %), andetvalgs- (32 %) eller senere valg (18 %) af behandling.

Patienterne, som fik tepotinib som førstevalgs- eller senere valg af behandling (n = 138), havde en medianalder på 71 år (interval 41 til 89), 51 % var kvinder og 49 % var mænd. De fleste patienter var hvide (55 %), efterfulgt af asiatiske patienter (38 %), og de havde enten aldrig røget (54 %) eller var eksrygere (29 %). De fleste patienter var ≥ 65 år (75 %), og 36 % af patienterne var ≥ 75 år. Størstedelen af patienterne (96 %) havde stadie IV-sygdom, 80 % havde adenocarcinom-histologi. 13 % af patienterne havde stabile hjernemetastaser. 86 % af patienterne havde fået tidligere platinbaseret cancerbehandling, og 53 % af patienterne havde fået immunbaseret cancerbehandling, herunder 37 % patienter, som havde fået immunbehandling som monoterapi. *METex14 skipping* blev prospektivt detekteret ved testning fra tumorvæv hos 43 % af patienterne og ved testning fra plasma hos 36 % af patienterne. 21 % af patienterne testede positive med begge metoder.

Patienterne fik 450 mg tepotinib én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Medianvarigheden af behandlingen var 6,67 måneder (interval 0,03 til 50,60).

Målingen af det primære effektresultat var bekræftet objektivt respons (fuldstændigt respons eller delvist respons) i henhold til responsevurderingskriterierne for solide tumorer (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), evalueret af en uafhængig bedømmelseskomité (*Independent Review Committee*, IRC). Yderligere målinger af effektresultatet omfattede varighed af respons og progressionsfri overlevelse, bedømt af IRC, og samlet overlevelse.

Kliniske effekter i VISION-studiet ved IRC-vurdering

Virkningsparameter	Samlet population N = 275	Tidligere behandlede patienter N = 138
<u>Objektiv responsrate (ORR), %^α</u> [95 % CI]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
<u>Medianvarighed af respons (mDoR), måneder^β</u> [95 % CI]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

IRC=uafhængig bedømmelseskomité, CI=konfidensinterval

^α Inkluderer kun delvist respons

^β Præparatgrænse (Kaplan-Meier)-estimer, 95 % CI for medianen ved brug af metoden fra Brookmeyer og Crowley

Effektresultatet var uafhængigt af testingsmodaliteten (i plasma- eller tumorprøver), der blev anvendt til at etablere *METex14 skipping*-status. Der blev observeret konsistente virkningsresultater i undergrupperne opdelt efter tidligere behandling, tilstedeværelsen af hjernemetastaser eller alder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TEPMETKO i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Der blev observeret en gennemsnitlig absolut biotilgængelighed på 71,6 % for en enkelt dosis på 450 mg tepotinib, administreret efter madindtagelse. Mediantiden til C_{max} var 8 timer (interval fra 6 til 12 timer).

Tilstedeværelsen af mad (standardmorgenmad med højt fedt- og kalorieindhold) øgede AUC for tepotinib med ca. 1,6 gange, og C_{max} med 2 gange.

Fordeling

I humant plasma er tepotinib i høj grad bundet til proteiner (98 %). Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_z) for tepotinib efter en intravenøs *tracer*-dosis (geometrisk gennemsnit og $geoCV\%$) var 574 l (14,4 %).

In vitro-studier indikerer, at tepotinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) (se pkt. 4.5).

Biotransformation

Samlet er metabolismen den primære eliminationsvej, men ingen enkelt metaboliseringsvej udgjorde mere end 25 % af tepotinib-eliminationen. Der er kun blevet identificeret en primær plasmametabolit i kredsløbet, MSC2571109A. Der er kun et mindre bidrag fra den primære metabolit i kredsløbet til den samlede virkning af tepotinib hos mennesker.

In-vitro farmakokinetiske interaktionsstudier

Virksomheder af tepotinib på andre transportere: Tepotinib eller dens primære metabolit i kredsløbet hæmmer P-gp, BCRP, OCT1 og -2, og MATE1 og 2 ved klinisk relevante koncentrationer. Ved klinisk relevante koncentrationer udgør tepotinib ikke en risiko for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3 eller organisk aniontransporter (OAT) 1 og 3.

Tepotinibs virkning på UDP-glucuronosyltransferase (UGT): Tepotinib er en hæmmer af UGT1A9 ved klinisk relevante koncentrationer, men den kliniske relevans er ukendt. Tepotinib og dens primære metabolit i kredsløbet er ikke hæmmere af de andre isoformer (UGT1A1/3/4/6 og 2B7/15/17) ved klinisk relevante koncentrationer.

Virksomheder af tepotinib på CYP 450-enzymet: Ved klinisk relevante koncentrationer udgør hverken tepotinib eller den primære metabolit i kredsløbet en risiko for hæmning af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. Tepotinib eller dens primære metabolit i kredsløbet inducerer ikke CYP1A2 og -2B6.

Elimination

Efter intravenøs administration af enkelte doser, blev der observeret en total systemisk clearance (geometrisk gennemsnit og $geoCV\%$) på 12,8 l/t.

Efter en enkelt oral administration af en radioaktivt mærket dosis på 450 mg tepotinib, blev tepotinib primært udskilt via fæces (ca. 78 % af dosis blev genfundet i fæces), og udskillelse i urinen var en mindre udskillelsesvej.

Udskillelse af tepotinib via galden er en primær eliminationsvej. Uændret tepotinib udgjorde 45 % og 7 % af den totale radioaktive dosis i hhv. fæces og urin. Den primære metabolit i kredsløbet udgjorde kun ca. 3 % af den totale radioaktive dosis i fæces.

Den effektive halveringstid for tepotinib er ca. 32 timer. Efter flere daglige administrationer af 450 mg tepotinib var den mediane akkumulation 2,5 gange for C_{max} , og 3,3 gange for AUC_{0-24t} .

Dosis og tidsafhængighed

Tepotinib-eksponeringen øges ca. dosisproportionelt over det klinisk relevante dosisinterval op til 450 mg. Farmakokinetikken for tepotinib ændrede sig ikke som funktion af tiden.

Særlige populationer

En populationskinetisk analyse viste ingen klinisk betydelig virkning af alder (interval 18 til 89 år), race, køn eller legemsvægt på farmakokinetikken af tepotinib. Data for andre etniske grupper end hvide eller asiater er begrænsede.

Nedsat nyrefunktion

Der var ingen klinisk betydelig ændring i eksponeringen hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) blev ikke inkluderet i de kliniske studier.

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt oral dosis på 450 mg var eksponeringen for tepotinib sammenlignelig hos raske personer og hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse A), og kun lidt lavere (13 % lavere AUC og 29 % lavere C_{max}) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse B), sammenlignet med raske personer. Baseret på ubundne tepotinibkoncentrationer var AUC ca. 13 % og 24 % højere hos patienter med hhv. let og moderat nedsat leverfunktion, sammenlignet med raske personer. Farmakokinetikken af tepotinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse C).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi eller toksicitet efter gentagne doser.

Genotoksicitet

Der blev ikke observeret nogen mutagene eller genotoksiske virkninger af tepotinib i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Den maksimalt gennemførlige dosis anvendt i *in vivo* mikronukleustest hos rotter gav en estimeret systemisk eksponering tæt på 3 gange lavere end den kliniske eksponering i plasma. Den primære metabolit i kredsløbet viste sig at være non-mutagen.

Karcinogenicitet

Der er ikke blevet udført studier for at evaluere tepotinibs karcinogene potentiale.

Reproduktionstoksicitet

I det første orale embryoføtal udviklingsstudie fik drægtige rotter doser på 50, 150 og 450 mg/kg/dag tepotinibhydrochloridhydrat i løbet af organogenesen. Dosen på 450 mg/kg (ca. 61 % af den humane eksponering ved den anbefalede dosis af TEPMETKO 450 mg én gang dagligt baseret på AUC), blev seponeret som følge af svære toksiske virkninger på moderdyret. I gruppen med 150 mg/kg (ca. 40 % af den humane eksponering ved den kliniske dosis på 450 mg), aborterede to dyr, og et dyr døde præmaturot. Den gennemsnitlige fostervægt var nedsat ved doser på ≥ 150 mg/kg/dag. En dosisafhængig stigning i skeletmisdannelse, herunder forkert rotation af for- og/eller bagpoter med en samtidigt misdannet scapula og/eller en forkert placering af clavicula og/eller calcaneus og/eller talus blev observeret ved 50 mg/kg (ca. 14 % af den humane eksponering ved den kliniske dosis på 450 mg), og 150 mg/kg/dag.

I det andet embryoføtale udviklingsstudie fik drægtige kaniner orale doser på 0,5, 5 og 25 mg/kg/dag tepotinibhydrochloridhydrat under organogenesen. Der blev observeret to misdannede fostre med forkert rotation af bagben: en i gruppen med 5 mg/kg (ca. 0,21 % af den humane eksponering ved den anbefalede dosis af TEPMETKO 450 mg én gang dagligt, baseret på AUC), og en i gruppen med 25 mg/kg (ca. 1,3 % af den humane eksponering ved den kliniske dosis på 450 mg), sammen med en generelt øget forekomst af fostre med hyperekstension af bagbenene.

Der er ikke blevet udført fertilitetsstudier for at evaluere den mulige hæmning af fertiliteten. Der blev ikke observeret nogen morfologiske ændringer i reproduktionsorganerne hos hanner eller hunner i toksicitetsforsøg med gentagne doser hos rotter og hunde, undtagen for nedsat secernering i seminalvesiklerne hos hanrotter i et 4-ugers toksicitetsforsøg med gentagne doser på 450 mg/kg/dag (sammenligneligt med den humane eksponering ved den kliniske dosis på 450 mg).

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at tepotinib har potentialet til at være meget persistent og toksisk for miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mannitol
Silica, kolloid vandfri
Crospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Filmovertræk

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Macrogol
Triacetin
Rød jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/polyvinylchlorid-polyethylen-polyvinylidenchlorid-polyethylen-polyvinylchlorid (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC)-blister. Pakning med 60 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/21/1596/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPMETKO 225 mg filmovertrukne tabletter
tepotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 225 mg tepotinib (som hydrochloridhydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn,

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/21/1596/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tepmetko

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPMETKO 225 mg tabletter
tepotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

TEPMETKO 225 mg filmovertrukne tabletter tepotinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage TEPMETKO
3. Sådan skal du tage TEPMETKO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

TEPMETKO indeholder det aktive stof tepotinib. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes 'proteinkinasehæmmere', som anvendes til at behandle kræft.

TEPMETKO anvendes til at behandle voksne med lungekræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen og ikke kan fjernes ved operation. Lægemidlet gives, når kræftcellerne har en ændring i *MET* (mesenkymal-epitelial overgangsfaktor)-genet, og tidligere behandling ikke har hjulpet med at stoppe din sygdom.

En ændring i *MET*-genet kan føre til, at der dannes et unormalt protein, og som derefter kan forårsage ukontrolleret cellevekst og kræft. Ved at blokere virkningen af dette unormale protein, kan TEPMETKO nedsætte eller stoppe kræftens vækst. Det kan også hjælpe med at skrumpe kræften.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage TEPMETKO

Tag ikke TEPMETKO

- hvis du er allergisk over for tepotinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i TEPMETKO (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis du har nogen spørgsmål.

Lunge- og vejrtrækningsproblemer

TEPMETKO kan sommetider forårsage pludselige vejrtrækningsproblemer, der kan være forbundet med feber eller hoste. Fortæl det straks til din læge, hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer (se punkt 4), da disse kan være tegn på en alvorlig lungesygdom (interstitiel lungesygdom), der kræver øjeblikkelig behandling. Det kan være nødvendigt, at lægen behandler dig med andre lægemidler og afbryder din behandling med TEPMETKO.

Overvågning af leverfunktionen

Lægen vil tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever fungerer, inden du bliver behandlet med TEPMETKO, og efter behov under behandlingen.

Overvågning af hjertefunktionen

Lægen vil foretage EKG-undersøgelser efter behov under behandlingen for at kontrollere, om TEPMETKO påvirker din hjerterytme.

Prævention

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditeten, da det kan skade det ufødte barn. Mænd og kvinder skal anvende sikker prævention under behandlingen med TEPMETKO, og i mindst 1 uge efter den sidste dosis. Lægen vil give dig vejledning i passende præventionsmetoder. Se 'Graviditet' nedenunder.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt hos patienter under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med TEPMETKO

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

De følgende lægemidler kan påvirke, hvor godt TEPMETKO virker:

- carbamazepin – anvendes til at behandle epileptiske anfald (krampeanfald) eller nervesmerter
- phenytoin – anvendes til at behandle epileptiske anfald (krampeanfald)
- rifampicin – anvendes til at behandle tuberkulose (TB)
- prikbladet perikon – et naturlægemiddel, som bruges til at behandle depression
- itraconazol eller ketoconazol – anvendes til at behandle svampeinfektioner
- ritonavir, saquinavir eller nelfinavir – anvendes til at behandle hiv-infektion
- quinidin eller verapamil – anvendes til at behandle uregelmæssigt hjerteslag

TEPMETKO kan påvirke, hvor godt de følgende lægemidler virker, og/eller øge bivirkningerne ved disse lægemidler:

- dabigatran – anvendes til at forebygge slagtilfælde eller venøs trombose/lungeemboli
- digoxin – anvendes til at behandle uregelmæssigt hjerteslag eller andre hjerteproblemer
- aliskiren – anvendes til at behandle højt blodtryk
- everolimus – anvendes til at behandle kræft
- sirolimus – anvendes til at forebygge organafstødelse hos transplanterede patienter
- rosuvastatin – anvendes til at behandle høje niveauer af fedtstoffer i blodet
- methotrexat – anvendes til at behandle inflammationssygdomme eller kræft
- topotecan – anvendes til at behandle kræft
- metformin – anvendes til at behandle diabetes

Graviditet og amning

Graviditet

Tag ikke TEPMETKO hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, medmindre lægen har fortalt dig det. Dette lægemiddel kan skade det ufødte barn. Graviditetstestning anbefales inden påbegyndelse af behandling med TEPMETKO.

Prævention til mænd og kvinder

Hvis du er en kvinde og i stand til at få børn, skal du bruge en sikker præventionsmetode for at undgå at blive gravid under behandlingen med TEPMETKO, og i mindst 1 uge efter den sidste dosis. Kontakt lægen, hvis du tager hormonel prævention (f.eks. p-piller), da du vil få brug for endnu en præventionsmetode under dette forløb.

Hvis du er en mand, skal du bruge en barrieremetode som prævention for at undgå, at din partner bliver gravid, mens du behandles med TEPMETKO, og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Lægen vil give dig vejledning i passende præventionsmetoder.

Amning

Det er ukendt, om TEPMETKO kan overføres til barnet via modermælken. Hold op med at amme dit barn, mens du bliver behandlet med dette lægemiddel, og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

TEPMETKO påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

TEPMETKO indeholder lactose

TEPMETKO indeholder 4.4 mg lactosemonohydrat i hver tablet. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage TEPMETKO

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er 2 tabletter med TEPMETKO gennem munden én gang dagligt. Du kan fortsætte med at tage medicinen dagligt, så længe du har nytte af den og ikke har utålelige bivirkninger. Hvis du får bivirkninger, der ikke kan tolereres, kan lægen råde dig til at nedsætte dosis til 1 tablet dagligt, eller afbryde behandlingen i nogle dage.

Tag tabletterne sammen med mad eller kort tid efter et måltid, slug dem hele og uden at tygge dem. Det vil sikre, at den fulde dosis optages i dit system.

Hvis du har taget for meget TEPMETKO

Erfaringen med en overdosering af TEPMETKO er begrænset. Symptomerne på en overdosering vil sandsynligvis svare til dem, der er nævnt under punktet med bivirkninger (se punkt 4). Hvis du har taget for meget TEPMETKO, skal du kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage TEPMETKO

Hvis du har sprunget en dosis med TEPMETKO over, skal du tage den, så snart du husker på det. Hvis det inden for 8 timer er tid til den næste dosis, skal du springe den glemte dosis over, og tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Lunge- og vejtrækningsproblemer

Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer, såsom pludseligt vejtrækningsbesvær, hoste og feber. De kan være tegn på en alvorlig lungesygdom (interstitiel lungesygdom), som kræver øjeblikkelig lægebehandling. Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud 10 personer).

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, hvis du får andre bivirkninger. De kan omfatte:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hævelse forårsaget af væskeophobning i kroppen (ødem)
- Kvalme eller opkastning
- Diarré
- Forhøjede niveauer af kreatinin i blodet (et tegn på mulige nyreproblemer)
- Forhøjede niveauer af alaninaminotransferase, aspartataminotransferase eller basisk fosfatase i blodet (et tegn på mulige leverproblemer)
- Forhøjede niveauer af amylase eller lipase i blodet (et tegn på mulige fordøjelsesproblemer)
- Nedsatte niveauer af proteinalbumin i blodet

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Ændring i hjertets elektriske aktivitet set på EKG (forlænget QT-interval)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TEPMETKO indeholder

- Aktivt stof: tepotinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 225 mg tepotinib (som hydrochloridhydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: manitol, kolloid vandfri silica, crospovidon, magnesiumstearat og mikrokrySTALLINSK cellulose i tabletkernen, og hypromellose, lactosemonohydrat (se punkt 2, 'TEPMETKO indeholder lactose'), macrogol, triacetin, rød jernoxid (E172) og titandioxid (E171) i filmovertrækket.

Udseende og pakningsstørrelser

TEPMETKO filmovertrukne tabletter er hvide-lyserøde, ovale, bikonvekse, med en størrelse på ca. 18x9 mm og præget med 'M' på den ene side, og glatte på den anden side. Hver pakning indeholder 60 tabletter i en gennemsigtig blister, der består af flere lag komposit formfolie, og et aluminiumsovertræk.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

Fremstiller

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.