

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TEPMETKO 225 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 225 mg tepotinib (als hydrochloridehydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 4,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witroze, ovale, bolronde filmomhulde tablet van ongeveer 18 x 9 mm groot, ingegraveerd met een 'M' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TEPMETKO als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met mutaties die leiden tot mesenchymaal-epitheliale-transitiefactor-gen-exon 14 (*MET*ex14)-skipping, die systemische therapie nodig hebben na eerdere behandeling met immunotherapie en/of chemotherapie gebaseerd op platina.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van behandelingen tegen kanker.

Voor aanvang van de behandeling met TEPMETKO moet de aanwezigheid van *MET*ex14-skiping mutaties worden bevestigd met een gevalideerde testmethode (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosering is 450 mg tepotinib (2 tabletten) eenmaal daags in te nemen. De behandeling moet worden voortgezet zolang klinisch voordeel wordt waargenomen.

Indien een dagelijkse dosis wordt gemist, kan deze dezelfde dag zo snel mogelijk worden ingenomen, tenzij de volgende dosis binnen 8 uur moet worden ingenomen.

Dosisaanpassing vanwege bijwerkingen

De aanbevolen dosisverlaging voor het beheer van bijwerkingen is 225 mg (1 tablet) per dag. Nadere aanbevelingen voor dosisaanpassing zijn te vinden in de tabel hieronder.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen voor TEPMETKO

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassing
Interstitiële longziekte (ILD) (zie rubriek 4.4)	Elke graad	TEPMETKO staken bij een vermoeden van ILD. TEPMETKO permanent stopzetten bij bevestiging van ILD.
Verhoogde ALAT en/of ASAT zonder verhoging van totaal bilirubine (zie rubriek 4.4)	ALAT en/of ASAT meer dan 5 maal tot 20 maal ULN	TEPMETKO staken tot ALAT/ASAT tot beginwaarden zijn hersteld. Bij herstel tot beginwaarden binnen 7 dagen, TEPMETKO hervatten met dezelfde dosis, anders TEPMETKO hervatten met een lagere dosis.
	ALAT en/of ASAT meer dan 20 maal ULN	TEPMETKO permanent stopzetten.
Verhoogde ALAT en/of ASAT met verhoging van totaal bilirubine zonder cholestase of hemolyse (zie rubriek 4.4)	ALAT en/of ASAT meer dan 3 maal ULN met totaal bilirubine meer dan 2 maal ULN	TEPMETKO permanent stopzetten.
Overige bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of hoger	TEPMETKO verlagen tot 225 mg totdat de bijwerking is hersteld tot $\leq$ graad 2. Ook kan worden overwogen de behandeling met TEPMETKO gedurende maximaal 21 dagen tijdelijk te onderbreken.

ULN = bovengrens van normaal

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 89 ml/min) (zie rubriek 5.2). De farmacokinetiek en veiligheid van tepotinib bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van TEPMETKO bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis niet aanbevolen.

Schattingen van de nierfunctie die berusten op serumcreatinine (creatinineklaring of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte (Child Pugh-klasse A) of matige (Child Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De farmacokinetiek en veiligheid van tepotinib bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh-klasse C) zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van TEPMETKO bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet aanbevolen.

Ouderen

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tepotinib bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

TEPMETKO is voor oraal gebruik. De tablet(ten) moet(en) met voedsel worden ingenomen en moet(en) in zijn geheel worden doorgeslikt om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt toegediend.

Indien de patiënt de tabletten niet kan doorslikken, kunnen ze worden gedispergeerd in 30 ml koolzuurvrij water. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt of toegevoegd. De tabletten moeten aan een glas met water worden toegevoegd zonder ze fijn te maken. De vloeistof moet worden geroerd totdat de tabletten in kleine deeltjes uiteen zijn gevallen; dit kan een paar minuten duren (de tablet zal niet volledig oplossen). De vloeistof dient binnen 1 uur te worden opgedronken. Om ervoor te zorgen dat er geen resten in het glas achterblijven, moet het glas worden omgespoeld met nog eens 30 ml water, dat onmiddellijk moet worden opgedronken.

Indien toediening via een neus-maagsonde (van ten minste 8 ch.) nodig is, dienen de tabletten te worden gedispergeerd in 30 ml koolzuurvrij water, zoals hierboven beschreven. De 30 ml vloeistof dient binnen 1 uur te worden toegediend volgens de instructies van de fabrikant van de neus-maagsonde. Om ervoor te zorgen dat er geen resten in het glas of de spuit achterblijven en de volledige dosis wordt toegediend, dienen deze onmiddellijk tweemaal met telkens 30 ml water te worden gespoeld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beoordeling van de status van de METex14-skipping mutaties

Bij het opsporen van de aanwezigheid van mutaties die leiden tot METex14-skipping, met een monster op basis van weefsel of op basis van plasma, is het belangrijk dat een goed gevalideerde en robuuste test wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve resultaten te vermijden. Voor de kenmerken van de tests die gebruikt zijn in klinische onderzoeken, zie rubriek 5.1.

Interstitiële longziekte en pneumonitis

Er is melding gemaakt van interstitiële longziekte (ILD) of ILD-achtige bijwerkingen, waaronder pneumonitis, bij patiënten die tepotinib-monotherapie kregen volgens het aanbevolen doseringsschema. Deze bijwerkingen kunnen fataal zijn (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op pulmonale symptomen die op ILD-achtige reacties wijzen. TEPMETKO moet worden gestaakt en patiënten moeten onmiddellijk worden onderzocht op een eventuele alternatieve diagnose of specifieke oorzaak voor interstitiële longziekte. TEPMETKO moet permanent worden gestaakt bij bevestiging van interstitiële longziekte en de patiënt moet op de juiste manier worden behandeld.

Controle van leverenzymen

Er is melding gemaakt van verhoogde ALAT en/of ASAT bij patiënten die tepotinib-monotherapie kregen volgens het aanbevolen doseringsschema (zie rubriek 4.8).

Leverenzymen (ALAT en ASAT) en bilirubine moeten voor aanvang van de behandeling met TEPMETKO worden gecontroleerd en daarna op klinische indicatie. Bij verhogingen van graad 3 of hoger (ALAT en/of ASAT meer dan 5 maal ULN) wordt aanbevolen de dosis aan te passen of stop te zetten (zie rubriek 4.2).

QTc-verlenging

Bij een beperkt aantal patiënten is er melding gemaakt van QTc-verlenging (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die het risico lopen QTc-verlenging te ontwikkelen, inclusief patiënten met bekende elektrolytenstoornissen of die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, wordt monitoring op klinische indicatie aanbevolen (bijv. ECG, elektrolyten).

Embryofoetale toxiciteit

Tepotinib kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Voor aanvang van de behandeling met TEPMETKO wordt aanbevolen een zwangerschapstest te doen bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met een partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Interpretatie van laboratoriumtests

In vitro-onderzoeken doen vermoeden dat tepotinib of de belangrijkste metaboliet ervan in de niertubulus een remmende werking heeft op de transporteiwitten organische-kationentransporter (OCT) 2 en multidrug- en toxine-extrusie-eiwitten (MATE) 1 en 2 (zie rubriek 5.2). Creatinine is een substraat van deze transporters en de waargenomen stijgingen van creatinine (zie rubriek 4.8) kan het gevolg zijn van remming van actieve tubulaire secretie in plaats van nierschade. Schattingen van de nierfunctie die op serumcreatinine (creatinineklaring of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) berusten, moeten gezien dit effect met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Bij een verhoogd creatininegehalte in het bloed tijdens de behandeling wordt aanbevolen de nierfunctie verder te beoordelen om een eventuele nierfunctiestoornis uit te sluiten.

Lactosegehalte

TEPMETKO bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op tepotinib

CYP- en P-gp-inductoren

Tepotinib is een P-gp-substraat (P-glycoproteïne). Bij gezonde deelnemers zorgde gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 450 mg tepotinib en de sterke inductor carbamazepine (300 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen) voor een afname van de AUC_{inf} van tepotinib met 35% en van de C_{max} met 11% vergeleken met toediening van alleen tepotinib. De verminderde blootstelling is niet klinisch relevant.

Duale sterke CYP3A-remmers en P-gp-remmers

Bij gezonde deelnemers zorgde gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 450 mg tepotinib en de sterke CYP3A-remmer en P-gp-remmer itraconazol (200 mg eenmaal daags gedurende 11 dagen) voor een toename van de AUC_{inf} van tepotinib met 22%, zonder verandering van de C_{max} van tepotinib vergeleken met toediening van alleen tepotinib. Dit wordt ingedeeld als zwakke interactie en de waargenomen veranderingen in systemische blootstelling aan tepotinib worden niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom wordt niet verwacht dat CYP3A- en P-gp-remmers invloed hebben op de blootstelling aan tepotinib.

Maagzuurremmende middelen

Gelijktijdige toediening van omeprazol in gevoede toestand had geen klinisch relevant effect op het farmacokinetische profiel van een enkelvoudige dosis tepotinib 450 mg en de metabolieten daarvan (geometrisch gemiddelde ratio voor tepotinib van 110% voor AUC_{inf} (90%-BI: 102; 119) en van 104% voor C_{max} (90%-BI: 93; 117); een vergelijkbaar effect is waargenomen op de metabolieten).

Effect van tepotinib op andere geneesmiddelen

P-gp-substraten

Tepotinib is een P-gp-remmer. Toediening van eenmaal daags oraal tepotinib 450 mg gedurende 8 dagen verhoogde de AUC van het gevoelige P-gp-substraat dabigatranetexilaat met ongeveer 50% en de C_{max} met ongeveer 40%. Dosisaanpassing van dabigatranetexilaat kan nodig zijn in geval van gelijktijdig gebruik. Voorzichtigheid en controle op bijwerkingen van andere P-gp-afhankelijke stoffen met een smalle therapeutische breedte (bijv. digoxine, aliskiren, everolimus, sirolimus) wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met TEPMETKO.

BCRP-substraten

Tepotinib kan het transport van substraten van het *breast cancer resistance protein* (BCRP) *in vitro* remmen (zie rubriek 5.2). Het wordt aanbevolen te controleren op bijwerkingen van gevoelige BCRP-substraten (bijv. rosuvastatine, methotrexaat, topotecan) bij gelijktijdig gebruik met TEPMETKO.

OCT- en MATE-substraten

Op basis van *in vitro*-gegevens zouden tepotinib of de metaboliet ervan de blootstelling van substraten van de transporteiwitten OCT1 en 2 en MATE1 en 2 kunnen wijzigen (zie rubriek 5.2). Het klinisch meest relevante voorbeeld van substraten van deze transporteiwitten is metformine. Het wordt aanbevolen de klinische effecten van metformine te monitoren bij gelijktijdig gebruik met TEPMETKO.

CYP3A4-substraten

Meerdere toedieningen van eenmaal daags oraal tepotinib 450 mg had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van het gevoelige CYP3A4-substraat midazolam.

Hormonale anticonceptiva

Op dit moment is niet bekend of tepotinib de effectiviteit van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verlagen. Vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten daarom ook een barrièremethode gebruiken tijdens de behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Voor aanvang van de behandeling met TEPMETKO wordt aanbevolen een zwangerschapstest te doen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis. Vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten ook een barrièremethode gebruiken tijdens de behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis (zie rubriek 4.5).

Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten een barrière-anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van tepotinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is teratogeniciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op het werkingsmechanisme en bevindingen bij dieren kan tepotinib foetale schade veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen.

TEPMETKO mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tepotinib noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden of mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten worden ingelicht over het potentiële risico voor een foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van tepotinib of metabolieten ervan in de moedermelk of over de effecten op het kind dat borstvoeding krijgt of op de melkproductie. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van tepotinib op de vruchtbaarheid bij mensen. Er zijn geen morfologische veranderingen in de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen in toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering bij de rat en de hond, behalve een verlaagde uitscheiding in de zaadblaasjes van mannetjesratten bij een vergelijkbare klinische blootstelling als bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

TEPMETKO heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking bij $\geq 20\%$ van de mensen die tepotinib in de aanbevolen dosis kregen voor de beoogde indicatie (N = 313) zijn oedeem (81,5% van de patiënten), voornamelijk perifeer oedeem (72,5%), hypoalbuminemie (32,9%), nausea (31,0%), verhoging van creatinine (29,1%), diarree (28,8%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen bij $\geq 1\%$ van de patiënten zijn perifeer oedeem (3,2%), gegeneraliseerd oedeem (1,9%) en ILD (1,0%).

Het percentage patiënten met bijwerkingen die tot permanente stopzetting van de behandeling hebben geleid, bedraagt 24,9%. De meest voorkomende bijwerkingen die tot permanente stopzetting bij $\geq 1\%$ van de patiënten hebben geleid, zijn perifeer oedeem (5,4%), oedeem (1,3%), genitaal oedeem (1,0%) en ILD (1,0%).

Het percentage patiënten met bijwerkingen die hebben geleid tot tijdelijke stopzetting van de behandeling bedraagt 52,7%. De meest voorkomende bijwerkingen die bij $\geq 2\%$ van de patiënten tot tijdelijke stopzetting van de behandeling hebben geleid, zijn perifeer oedeem (19,8%), verhoging van creatinine (5,8%), gegeneraliseerd oedeem (4,8%), oedeem (3,8%), verhoging van ALAT (2,9%), nausea (3,2%) en verhoging van amylase (1,6%).

Het percentage patiënten met bijwerkingen die tot dosisverlaging hebben geleid, bedraagt 36,1%. De meest voorkomende bijwerkingen die hebben geleid tot dosisverlaging bij $\geq 2\%$ van de patiënten zijn perifeer oedeem (15,7%), verhoging van creatinine (2,9%), gegeneraliseerd oedeem (3,2%) en oedeem (2,6%).

Lijst met bijwerkingen

De bijwerkingen die in de onderstaande lijst worden beschreven, zijn gebaseerd op de blootstelling aan tepotinib bij 506 patiënten met verschillende solide tumoren in vijf open-label onderzoeken, waarin patiënten tepotinib kregen als een enkelvoudig middel in een dosis van eenmaal daags 450 mg.

De frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op bijwerkingen door alle oorzaken die zijn waargenomen bij 313 patiënten die tepotinib in de aanbevolen dosis voor de beoogde indicatie kregen, terwijl de frequentie van veranderingen in laboratoriumwaarden zijn gebaseerd op verslechtering ten opzichte van de beginwaarde met ten minste 1 graad en verschuivingen naar $\geq$ graad 3. De mediane behandelingsduur bedroeg 7,5 maanden (spreiding van 0 tot 72).

Mogelijk zijn de weergegeven frequenties niet volledig toe te schrijven aan tepotinib alleen, maar kunnen de onderliggende ziekte of andere geneesmiddelen die gelijktijdig werden gebruikt mede een bijdrage hebben geleverd.

De ernst van bijwerkingen werd beoordeeld aan de hand van de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), waarin de volgende definities worden gehanteerd: graad 1 = licht, graad 2 = matig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend en graad 5 = overlijden.

De volgende definities zijn van toepassing op de hierna gebruikte terminologie over de frequenties:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Zeervelden ($< 1/10\,000$)

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met NSCLC met METex14-skipping mutaties (VISION)

Systeem/orgaanklasse/Bijwerking	TEPMETKO N = 313		
	Frequentie-categorie	Alle graden %	Graad ≥ 3 %
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>			
Verlaging van albumine ^{*,a}	Zeer vaak	78,6	8,9
<u>Hartaandoeningen</u>			
QT-verlenging [*]	Vaak	2,6	---
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>			
ILD-achtige reacties ^{*,b,c}	Vaak	2,6	0,3
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>			
Nausea	Zeer vaak	31,0	1,3
Diarree	Zeer vaak	28,8	0,6
Verhoging van amylase ^{*,a}	Zeer vaak	24,0	5,1
Verhoging van lipase ^{*,a}	Zeer vaak	20,4	5,1
Braken	Zeer vaak	14,4	1,0
<u>Lever- en galaandoeningen</u>			
Verhoging van alkalische fosfatase (AF) [*]	Zeer vaak	50,8	1,6
Verhoging van alanineaminotransferase (ALAT) ^{*,a}	Zeer vaak	48,9	4,8
Verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT) ^{*,a}	Zeer vaak	39,3	3,5
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>			
Verhoging van creatinine ^{*,a}	Zeer vaak	58,8	1,0
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>			
Oedeem ^{*,d}	Zeer vaak	81,5	15,7

* Aanvullende informatie over de betreffende bijwerking wordt hieronder verstrekt

^a Geeft de incidentie weer van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen

^b ILD volgens de geïntegreerde beoordeling

^c omvat de termen interstitiële longziekte, pneumonitis, acute ademstilstand

^d omvat de termen perifeer oedeem, oedeem, gegeneraliseerd oedeem, genitaal oedeem, gezichtsoedeem, gelokaliseerd oedeem, periorbitaal oedeem, perifere zwelling, scrotaaloedeem

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Interstitiële longziekte

Er is melding gemaakt van interstitiële longziekte (ILD) of ILD-achtige reacties bij 8 patiënten (2,6%), waarvan 1 geval met graad 3 of hoger; ernstige gevallen kwamen voor bij 4 patiënten (1,3%), 1 geval was fataal. De behandeling werd bij 5 patiënten permanent stopgezet en bij 3 patiënten tijdelijk stopgezet. De mediane tijd tot het ontstaan van ILD bedroeg 9,4 weken. Zie voor klinische aanbevelingen rubriek 4.2 en 4.4.

Verhoging van leverenzymen

Verhogingen van ALAT en/of ASAT leidden tot permanente stopzetting van de behandeling bij 1 patiënt en leidden soms tot tijdelijke stopzetting (3,2%) of tot dosisverlaging (0,3%) van tepotinib. De mediane tijd tot het ontstaan van verhoogd ALAT en/of ASAT van welke graad dan ook dat door onderzoekers werd gemeld als bijwerking, bedroeg 9,1 weken. De mediane tijd tot herstel bedroeg 3,6 weken; 86% van de voorvallen herstelde. Zie voor klinische aanbevelingen rubriek 4.2 en 4.4.

AF-verhogingen hebben niet geleid tot dosisverlaging, tijdelijke stopzetting van de behandeling of permanente stopzetting. De waargenomen verhoging van AF ging niet gepaard met cholestase. De mediane tijd tot het ontstaan van verhoogd AF van welke graad dan ook dat door onderzoekers werd gemeld als bijwerking, bedroeg 9,1 weken. De mediane tijd tot herstel bedroeg 9,1 weken; 80% van de voorvallen herstelde.

Oedeem

De meest gemelde bijwerking was perifeer oedeem (72,5% van de patiënten), gevolgd door oedeem (8,3%) en gegeneraliseerd oedeem (6,7%). De mediane tijd tot het ontstaan van oedeem van welke graad dan ook bedroeg 9,1 weken. De mediane tijd tot herstel bedroeg 71 weken; 39,2% van de voorvallen herstelde. 8% van de patiënten had bijwerkingen met oedeem die tot permanente stopzetting van de behandeling hebben geleid en daarvan had 5,4% perifeer oedeem. 28,4% van de patiënten heeft de behandeling tijdelijk stopgezet en 21,7% van de patiënten had een dosisverlaging vanwege oedeem. Perifeer oedeem leidde het vaakst tot tijdelijke stopzetting van de behandeling en dosisverlaging (respectievelijk 19,8% en 15,7%). Voorvallen van gegeneraliseerd oedeem leidden tot een dosisverlaging bij 3,2% van de patiënten, tot tijdelijke stopzetting van de behandeling bij 4,8% en tot permanente stopzetting bij 0,6%.

Verhoging van creatinine

Een creatinineverhoging leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 2 patiënten (0,6%), tijdelijke stopzetting van de behandeling bij 5,8% van de patiënten en een dosisverlaging bij 2,9% van de patiënten. De mediane tijd tot het ontstaan van de creatinineverhoging dat door onderzoekers werd gemeld als bijwerking, bedroeg 3,4 weken. De mediane tijd tot herstel bedroeg 9,1 weken; 78% van de voorvallen herstelde. De waargenomen creatinineverhogingen zijn vermoedelijk vooral het gevolg van remming van tubulaire secretie in de nieren (zie rubriek 4.4).

Hypoalbuminemie

Hypoalbuminemie bleek langdurig te zijn, maar leidde niet tot permanente stopzetting van de behandeling. Dosisverlaging (1,6%) en tijdelijke stopzetting (1,9%) kwamen af en toe voor. De mediane tijd tot het ontstaan van hypoalbuminemie van welke graad dan ook die door onderzoekers werd gemeld als bijwerking, bedroeg 9,4 weken. De mediane tijd tot herstel bedroeg 28,9 weken; 48% van de voorvallen herstelde.

Verhoging van amylase of lipase

Verhogingen van amylase of lipase die door onderzoekers werden gemeld als bijwerking, waren asymptomatisch en gingen niet gepaard met pancreatitis. 3,2% van de patiënten heeft de behandeling tijdelijk stopgezet. Permanente stopzetting of dosisverlaging kwam niet voor. De mediane tijd tot het ontstaan van verhoogd lipase/amylase van welke graad dan ook bedroeg 15 weken. De mediane tijd tot herstel bedroeg 6,1 weken; 83% van de voorvallen herstelde.

QTc-verlenging

QTcF-verlenging tot > 500 ms is waargenomen bij 8 patiënten (2,6%) en QTcF-verlenging van ten minste 60 ms ten opzichte van de beginwaarde bij 19 patiënten (6,1%) (zie rubriek 4.4). Het betrof geïsoleerde en asymptomatische bevindingen; de klinische betekenis is niet bekend.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

Ouderen

Van de 313 patiënten met *MET*ex14-skipping mutaties in het VISION-onderzoek die eenmaal daags 450 mg tepotinib kregen, was 79% 65 jaar of ouder en 8% 85 jaar of ouder. Met de leeftijd nam het voorkomen van bijwerkingen van graad ≥ 3 toe. Behandelingsgerelateerde ernstige bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten ≥ 75 jaar tot < 85 jaar (21%) of patiënten ≥ 85 jaar (20,8%) in vergelijking tot patiënten jonger dan 65 jaar (10,4%). Deze vergelijking is echter beperkt door de geringe steekproefgrootte van patiënten ≥ 85 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Tepotinib is onderzocht met doses tot 1 261 mg, maar de ervaring met doses hoger dan de aanbevolen therapeutische dosis is beperkt.

De symptomen van overdosering zullen naar verwachting in het bereik liggen van de bekende bijwerkingen (zie rubriek 4.8). Er is geen specifiek antidotum voor TEPMETKO. Behandeling van overdosering is gericht op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oncolytica - overige proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX21

Werkingsmechanisme

Tepotinib is een klein molecuul en een reversibele met ATP (adenosinetriphosfaat) concurrerende MET-remmer van type I. Tepotinib blokkeerde dosisafhankelijk MET-fosforylatie en MET-afhankelijke, 'downstream' signaaltransductie zoals de fosfatidylinositol 3-kinase/proteïnekinase B (PI3K/Akt) en mitogeengeactiveerde proteïnekinase/extracellulair-signaalreguleerde kinaseroutes (MAPK/ERK).

Tepotinib vertoonde een uitgesproken anti-tumoractiviteit in tumoren met oncogene activering van *MET*, zoals *MET*ex14-skipping mutaties.

Farmacodynamische effecten

Elektrofysiologie van het hart

Een concentratieafhankelijke verlenging van het QTc-interval werd waargenomen in de analyse van concentratie-QTc. Bij de aanbevolen dosis werden geen grote gemiddelde QTc-verhogingen (d.w.z. > 20 ms) vastgesteld bij patiënten met verschillende solide tumoren. Het QTc-effect van tepotinib bij supratherapeutische blootstellingen is niet geëvalueerd. Zie rubriek 4.4 en 4.8.

Opsporen van METex14-skipping status

In klinische onderzoeken werden METex14-skipping mutaties geïdentificeerd met behulp van *next generation sequencing*, waarbij gebruik werd gemaakt van RNA of DNA (1 patiënt) geëxtraheerd uit in formaline gefixeerd in paraffine ingebed (FFPE) tumorweefsel of van circulerend celvrij DNA uit plasma. Bovendien was er voor patiënten in Japan een op RNA gebaseerde methode op basis van polymerasekettingreactie met reverse transcriptase beschikbaar speciaal voor het opsporen van METex14-skipping mutaties van vers ingevroren weefsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tepotinib is beoordeeld in een open-label, multicentrisch onderzoek met één behandelgroep (VISION) bij volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met METex14-skipping mutaties (n = 313). Patiënten hadden een *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) van 0 tot 1 en waren of niet eerder behandeld of vertoonden progressie na maximaal 2 eerdere lijnen systemische behandeling. Neurologisch stabiele patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel waren toegestaan. Patiënten met mutaties die epidermale-groefactorreceptor (EGFR) of anaplastisch-lymfoomkinase (ALK) activeren, waren uitgesloten. Patiënten kregen tepotinib als eerstelijns therapie (52%), tweedelijns therapie (29%) of laterelijns therapie (18%).

Patiënten die tepotinib voor tweede- of laterelijns therapie (n = 149) kregen, hadden een mediane leeftijd van 71 jaar (spreiding van 41 tot 89), 52% was vrouw en 48% was man. De meeste patiënten waren wit (56%), gevolgd door Aziatische patiënten (38%) en hadden nooit (53%) of vroeger (40%) gerookt. De meeste patiënten waren ≥ 65 jaar (75%) en 35% van de patiënten was ≥ 75 jaar. De meeste patiënten (95%) hadden stadium IV-ziekte, 81% had histologisch een adenocarcinoom. Dertien procent van de patiënten had stabiele hersenmetastasen. Vierentachtig procent van de patiënten had een eerdere kankertherapie gebaseerd op platina gekregen en 54% van de patiënten had immuungebaseerde kankertherapie gekregen, waaronder 40% van de patiënten die immunotherapie als monotherapie had gekregen. METex14-skipping was prospectief gedetecteerd bij 65% van de patiënten met testen op tumorweefsel en bij 56% van de patiënten met testen op plasma; 56% van de patiënten testte positief voor beide methoden.

Patiënten kregen eenmaal daags 450 mg tepotinib tot aan ziekteprogressie of tot aan onaanvaardbare toxiciteit. De mediane behandelingsduur bedroeg 7,5 maanden (spreiding van 0 tot 72). De follow-upperiode bedroeg ten minste 18 en maximaal 72 maanden op het moment van afsluiting van de gegevens (datum van afsluiting 20 november 2022).

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was bevestigde objectieve respons (complete respons of partiële respons) aan de hand van de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1) naar het oordeel van een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC, *Independent Review Committee*). Aanvullende uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren onder andere responsduur en progressievrije overleving, beoordeeld door de IRC en totale overleving.

Tabel 3: Klinische resultaten in het VISION-onderzoek naar het oordeel van de IRC

Werkzaamheidsparameter	Totale populatie N = 313	Eerder behandelde patiënten N = 149
<u>Percentage objectieve respons (ORR), %^a</u> [95%-BI]	51,4 [45,8; 57,1]	45,0 [36,8; 53,3]
<u>Mediane responsduur (mDoR), maanden^b</u> [95%-BI]	18,0 [12,4; 46,4]	12,6 [9,5; 18,5]

IRC = onafhankelijke toetsingscommissie (*Independent Review Committee*), BI = betrouwbaarheidsinterval

^a Omvat uitsluitend partiële respons

^b Product-limiet-schattingen (Kaplan-Meier), 95%-BI voor de mediaan met behulp van de Brookmeyer-Crowleymethode

Het resultaat voor de werkzaamheid was niet afhankelijk van de testmethode (in plasma- of tumor) die gebruikt werd om de *METex14*-skipping-status te bepalen. De waargenomen werkzaamheidsresultaten in subgroepen per voorafgaande therapie, aanwezigheid van hersenmetastase of leeftijd waren consistent.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TEPMETKO in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Er is een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 71,6% waargenomen voor een enkelvoudige dosis van 450 mg tepotinib toegediend in gevoede toestand; de mediane tijd tot C_{max} bedroeg 8 uur (spreiding van 6 tot 12 uur).

De aanwezigheid van voedsel (standaard vetrijk, calorierijk ontbijt) verhoogde de AUC van tepotinib met ongeveer een factor 1,6 en de C_{max} met een factor 2.

Distributie

In humaan plasma is tepotinib in grote mate eiwitgebonden (98%). Het gemiddelde distributievolume (V_z) van tepotinib na een intraveneuze tracerdosis (geometrisch gemiddelde en geoCV%) bedroeg 574 l (14,4%).

Biotransformatie

Over het algemeen is metabolisme een belangrijke eliminatieroute, maar geen enkele afzonderlijke stofwisselingsroute was goed voor meer dan 25% van de eliminatie van tepotinib. Er is slechts één belangrijke circulerende plasmametaboliet geïdentificeerd: MSC2571109A. De belangrijkste circulerende metaboliet levert slechts een kleine bijdrage aan de totale werkzaamheid van tepotinib bij mensen.

In vitro-onderzoeken naar farmacokinetische interacties

Effecten van tepotinib op andere transporteiwitten: tepotinib of de belangrijkste circulerende metaboliet remt P-gp, BCRP, OCT1 en 2 en MATE1 en 2 in klinisch relevante concentraties. In klinisch relevante concentraties levert tepotinib geen risico op voor organische-anionentransporterend polypeptide (OATP) 1B1 en OATP1B3 of organische-anionentransporters (OAT) 1 en 3.

Effect van tepotinib op UDP-glucuronosyltransferase (UGT): in een klinisch relevante concentratie is tepotinib een UGT1A9-remmer, maar het is niet bekend wat hier de klinische relevantie van is. In klinisch relevante concentraties remmen tepotinib en de belangrijkste circulerende metaboliet ervan de andere isovormen (UGT1A1/3/4/6 en 2B7/15/17) niet.

Effect van tepotinib op CYP 450-enzymen: in klinisch relevante concentraties vormt noch tepotinib noch de belangrijkste circulerende metaboliet ervan een risico als remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP2E1. Tepotinib en de belangrijkste circulerende metaboliet ervan induceren CYP1A2 en 2B6 niet.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis werd een totale systemische klaring (geometrisch gemiddelde en geoCV%) van 12,8 l/uur waargenomen.

Na orale toediening van een enkelvoudige, radioactief gelabelde dosis van 450 mg tepotinib werd tepotinib voornamelijk uitgescheiden via de feces (ongeveer 78% van de dosis werd in de feces teruggevonden), waarbij uitscheiding via de urinewegen een minder belangrijke uitscheidingsroute was.

Uitscheiding via de gal is een belangrijke eliminatieroute voor tepotinib. Onveranderde tepotinib was goed voor 45% en 7% van de totale radioactieve dosis in respectievelijk de feces en de urine. De belangrijkste circulerende metabooliet van tepotinib was slechts goed voor 3% van de totale radioactieve dosis in de feces.

De effectieve halfwaardetijd van tepotinib bedraagt ongeveer 32 uur. Na meerdere dagelijkse toedieningen van 450 mg tepotinib bedroeg de mediane accumulatie het 2,5-voudige voor $C_{\max}$ en het 3,3-voudige voor AUC_{0-24h} .

Afhankelijkheid van dosis en tijd

Blootstelling aan tepotinib neemt in het klinisch relevante dosisbereik tot 450 mg ongeveer evenredig met de dosis toe. Met betrekking tot de tijd veranderde er niets aan de farmacokinetiek van tepotinib.

Bijzondere populaties

Bij een kinetische populatieanalyse wees niets op een klinisch significant effect van leeftijd (spreiding van 18 tot 89 jaar), ras, geslacht of lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van tepotinib. Er zijn maar beperkte gegevens voor andere etniciteiten dan Kaukasisch of Aziatisch.

Nierfunctiestoornis

Er was geen klinisch significante verandering in blootstelling bij patiënten met een lichte en matige nierfunctiestoornis. Er waren geen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) in het onderzoek geïnccludeerd.

Leverfunctiestoornis

Na een enkelvoudige orale dosis van 450 mg tepotinib was de blootstelling bij gezonde proefpersonen en patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) ongeveer gelijk en bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) iets lager (13% lagere AUC en 29% lagere $C_{\max}$) in vergelijking tot gezonde proefpersonen. Op basis van concentraties ongebonden tepotinib was de AUC ongeveer 13% en 24% hoger bij patiënten met respectievelijk een lichte en matige leverfunctiestoornis in vergelijking tot gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van tepotinib bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie of toxiciteit bij herhaalde dosering.

Genotoxiciteit

In *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken zijn er geen mutagene of genotoxische effecten van tepotinib waargenomen. De maximaal haalbare dosis die bij de *in vivo* micronucleustest bij de rat werd gebruikt, leverde echter een geschatte systemische blootstelling op die bijna 3 keer zo laag was als de klinische plasmablootstelling. De belangrijkste circulerende metaboliet is niet-mutageen gebleken.

Carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek verricht om het carcinogene vermogen van tepotinib te beoordelen.

Reproductietoxiciteit

In een eerste embryofoetaal ontwikkelingsonderzoek kregen drachtige konijnen tijdens de organogenese orale doses van 50, 150 en 450 mg tepotinibhydrochloridehydraat per kg per dag. De dosis 450 mg per kg (ongeveer 61% van de humane blootstelling met de aanbevolen dosis van eenmaal daags 450 mg TEPMETKO op basis van AUC) werd stopgezet vanwege ernstige maternale toxische effecten. In de groep met 150 mg per kg (ongeveer 40% van de humane blootstelling met de klinische dosis van 450 mg) aborteerden twee dieren en stierf één dier voortijdig. Het gemiddelde lichaamsgewicht van de foetussen was lager bij doses van ≥ 150 mg per kg per dag. Een dosisafhankelijke toename van skeletmisvormingen, waaronder malrotaties van voor- en/of achterpoten met gelijktijdig optreden van misvormde scapula en/of een verkeerd gepositioneerde clavicula en/of calcaneus en/of talus, werd waargenomen bij 50 mg per kg (ongeveer 14% van de menselijke blootstelling met de klinische dosis van 450 mg) en 150 mg per kg per dag.

In een tweede embryofoetaal ontwikkelingsonderzoek kregen drachtige konijnen tijdens de organogenese orale doses van 0,5, 5 en 25 mg tepotinibhydrochloridehydraat per kg per dag. Er werden twee misvormde foetussen met achterpoten in een malrotatie waargenomen: één in de groep van 5 mg per kg (ongeveer 0,21% van de humane blootstelling met de aanbevolen dosis van eenmaal daags 450 mg TEPMETKO op basis van AUC) en één in de groep met 25 mg per kg (ongeveer 1,3% van de humane blootstelling met de klinische dosis van 450 mg), in combinatie met een algeheel verhoogde incidentie van foetussen met hyperextensie van de achterpoten.

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken met tepotinib verricht om eventuele verminderde vruchtbaarheid te beoordelen. Er zijn geen morfologische veranderingen in de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen in toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering bij de rat en de hond, behalve een verlaagde uitscheiding in de zaadblaasjes van de mannetjesrat in een 4 weken durend toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering van 450 mg per kg per dag (vergelijkbaar met de humane blootstelling met de klinische dosis van 450 mg per dag).

Environmental Risk Assessment

Uit milieurisicobeoordelingsonderzoeken is gebleken dat tepotinib zeer persistent en toxisch voor het milieu kan zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol
Triacetine
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van aluminium/polyvinylchloride-polyethyleen-polyvinylideenchloride-polyethyleen-polyvinylchloride (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Verpakking van 60 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/21/1596/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

TEPMETKO 225 mg filmomhulde tabletten
tepotinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 225 mg tepotinib (als hydrochloridehydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

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

EU/1/21/1596/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

tepmetko

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TEPMETKO 225 mg tabletten
tepotinib

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

Merck Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

TEPMETKO 225 mg filmomhulde tabletten tepotinib

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

TEPMETKO bevat de werkzame stof tepotinib. Deze behoort tot een groep geneesmiddelen die proteïne-kinaseremmers worden genoemd en die gebruikt worden voor de behandeling van kanker.

TEPMETKO wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met longkanker die uitgezaaid is naar andere delen van het lichaam of die niet door middel van een operatie kan worden verwijderd. Het geneesmiddel wordt gegeven wanneer de kankercellen een verandering hebben in het *MET*-gen (mesenchymaal-epitheliale-transitiefactor) en eerdere behandeling niet heeft geholpen om uw ziekte te stoppen.

Door een verandering in het *MET*-gen kan er een afwijkend eiwit ontstaan, waardoor cellen ongecontroleerd kunnen gaan groeien en kanker veroorzaken. Door de werking van het afwijkende eiwit te blokkeren, kan TEPMETKO ervoor zorgen dat de tumor niet of minder snel groeit. Het kan ook helpen om de tumor te laten slinken.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Long- of ademhalingsproblemen

TEPMETKO kan soms plotselinge ademhalingsproblemen veroorzaken die gepaard gaan met koorts en hoesten. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u last krijgt van nieuwe klachten of als bestaande klachten erger worden (zie rubriek 4), want dit kunnen tekenen zijn van een ernstige longaandoening (interstitiële longziekte) die onmiddellijk aandacht nodig heeft. Misschien moet de arts u met andere geneesmiddelen behandelen en uw behandeling met TEPMETKO onderbreken.

Controle van de leverfunctie

Voordat u met TEPMETKO wordt behandeld en zo nodig tijdens de behandeling zal de arts bloedonderzoeken laten doen om te controleren hoe goed uw lever werkt.

Controle van de hartfunctie

Uw arts kan tijdens de behandeling hartfilmpjes (ecg's) laten maken om te controleren of TEPMETKO invloed heeft op uw hartritme.

Anticonceptie

Gebruik dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap, dit kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby. Mannen en vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis. Uw arts geeft u advies over geschikte anticonceptiemethoden. Zie 'Zwangerschap' hieronder.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast TEPMETKO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

TEPMETKO kan invloed hebben op de juiste werking van de volgende geneesmiddelen en/of kan de bijwerkingen van deze geneesmiddelen doen toenemen:

- dabigatran – gebruikt om een beroerte of veneuze trombo-embolie/longembolie te voorkomen
- digoxine – gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag of andere hartproblemen
- aliskiren – gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk
- everolimus – gebruikt voor de behandeling van kanker
- sirolimus – gebruikt om orgaanafstoting te voorkomen bij transplantatiepatiënten
- rosuvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog vetgehalte van het bloed
- methotrexaat – gebruikt voor de behandeling van ontstekingsziekten of kanker
- topotecan – gebruikt voor de behandeling van kanker
- metformine – gebruikt voor de behandeling van suikerziekte (diabetes)

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Niet gebruiken als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn, behalve als uw arts u adviseert om TEPMETKO wel te gebruiken. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby. Het advies is om een zwangerschapstest te doen voordat u met TEPMETKO begint.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis, om te voorkomen dat u zwanger wordt. Praat met uw arts als u hormonale anticonceptiemiddelen gebruikt (bijvoorbeeld 'de pil'), omdat u gedurende deze periode een tweede vorm van anticonceptie nodig heeft.

Als u een man bent moet u een barrière-anticonceptiemethode (bv. een condoom) gebruiken tijdens de behandeling met TEPMETKO en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis, om te voorkomen dat uw partner zwanger wordt.

Uw arts zal u advies geven over geschikte vormen van anticonceptie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk komt. Stop met borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

TEPMETKO heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

TEPMETKO bevat lactose

TEPMETKO bevat 4,4 mg lactosemonohydraat per tablet. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 2 tabletten TEPMETKO in te nemen via de mond. U kunt dit geneesmiddel dagelijks blijven innemen zolang u er baat bij heeft en geen last krijgt van onverdraaglijke bijwerkingen. In geval van onverdraaglijke bijwerkingen kan uw arts u adviseren de dosering te verlagen tot 1 tablet per dag of de behandeling enkele dagen te onderbreken.

Neem de tabletten in met voedsel of kort na een maaltijd, slik ze in hun geheel door en kauw er niet op. Dit zorgt ervoor dat de gehele dosis in uw lichaam komt.

Heeft u moeite om de tabletten door te slikken? Dan kunt u deze mengen met water:

- Doe de tabletten in een glas zonder ze fijn te maken.
- Voeg 30 ml (overeenkomend met twee eetlepels) koolzuurvrij (niet-bruisend) water toe – gebruik geen andere vloeistoffen.
- Roer het water totdat de tablet in zeer kleine deeltjes uiteenvalt. Dit kan een paar minuten duren – de tablet lost niet volledig op.
- Drink de vloeistof binnen één uur op.
- Om ervoor te zorgen dat u het geneesmiddel volledig heeft ingenomen, spoelt u het glas zorgvuldig om met nog eens 30 ml water en drinkt u dit onmiddellijk op.

Als u een neus-maagsonde heeft van ten minste 8 ch.:

- Volg dezelfde instructies voor het mengen van de tabletten in 30 ml koolzuurvrij water als hierboven worden beschreven.
- Dien de vloeistof binnen 1 uur toe volgens de instructies van de fabrikant van de neus-maagsonde.
- Om ervoor te zorgen dat er geen geneesmiddel in het glas of de spuit achterblijft en u de volledige dosis heeft toegediend en ingenomen, spoelt u het glas of de spuit tweemaal met telkens nog eens 30 ml water.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

De ervaring met overdosering van TEPMETKO is beperkt. De symptomen van overdosering zullen naar verwachting overeenkomen met de klachten die genoemd worden bij mogelijke bijwerkingen (zie rubriek 4). Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u een dosis TEPMETKO vergeten? Neem de dosis dan in zodra u eraan denkt. Moet u uw volgende dosis binnen 8 uur innemen? Sla de vergeten dosis over en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

Long- of ademhalingsproblemen

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u last krijgt van nieuwe klachten of erger worden van bestaande klachten, zoals ademhalingsproblemen, hoest of koorts. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige longziekte (interstitiële longziekte) waarvoor u onmiddellijk medische behandeling nodig heeft. Deze bijwerking komt vaak voor (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Overige bijwerkingen

Praat met uw arts als u last krijgt van andere bijwerkingen, zoals:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Zwelling door vochtophoping in het lichaam (oedeem)
- Misselijkheid (nausea) of overgeven (braken)
- Diarree
- Te hoge waarden voor creatinine in het bloed (een teken van mogelijke nierproblemen)
- Te hoge waarden voor alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase of alkalische fosfatase in het bloed (een teken van mogelijke leverproblemen)
- Te hoge waarden voor amylase of lipase in het bloed (een teken van mogelijke spijsverteringsproblemen)
- Te laag gehalte van het eiwit albumine in het bloed

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Verandering in de elektrische activiteit van het hart, wat op een hartfilmpje is te zien (QT-verlenging)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof(fen) in dit middel is (zijn) tepotinib. Elke filmomhulde tablet bevat 225 mg tepotinib (als hydrochloridehydraat).
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) mannitol, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, crospovidon, magnesiumstearaat en microkristallijne cellulose in de tabletkern en hypromellose, lactosemonohydraat (zie rubriek 2, 'TEPMETKO bevat lactose'), macrogol, triacetine, rood ijzeroxide (E172) en titaandioxide (E171) in de filmomhulling.

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

TEPMETKO filmomhulde tabletten zijn witroze, ovale, bolronde filmomhulde tabletten van ongeveer 18 x 9 mm groot, ingegraveerd met een 'M' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Elke verpakking bevat 60 tabletten in een doorzichtige blisterverpakking, die bestaat uit een meerlaags samengestelde, gevormde folie met een aluminium foliedichting.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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