

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TEPMETKO 225 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 225 mg tepotinib (som hydrokloridhydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4,4 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvit-rosa, oval, bikonveks filmdrasjert tablett på ca. 18 x 9 mm, preget med «M» på den ene siden og uten merking på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TEPMETKO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med mutasjoner som fører til *mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 (METex14) skipping*, som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av en lege med erfaring innen kreftbehandling.

Før oppstart av behandling med TPMETKO skal tilstedeværelsen av *METex14 skipping* mutasjon påvises ved hjelp av en validert testmetode (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Anbefalt dose er 450 mg tepotinib (2 tabletter) én gang daglig. Behandling skal fortsette så lenge klinisk nytte er observert.

Hvis en daglig dose glemmes, kan den tas så snart den huskes samme dag, med mindre det er under 8 timer til neste dose skal tas.

Dosemodifikasjon ved bivirkninger

Det anbefalte dosereduksjonsnivået for håndtering av bivirkninger er 225 mg (1 tablett) daglig. Du finner detaljerte anbefalinger for dosemodifikasjon i tabellen under.

Tabell 1: Anbefalte dosemodifikasjoner for TEPMETKO

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Dosemodifikasjon
Interstitiell lungesykdom (ILD) (se pkt. 4.4)	Enhver grad	Hold TEPMETKO tilbake hvis ILD mistenkes. Seponer TEPMETKO permanent hvis ILD bekreftes.
Økt nivå av ALAT og/eller ASAT uten økt totalbilirubin (se pkt. 4.4)	ALAT og/eller ASAT over 5 ganger og opptil 20 ganger øvre normalverdi	Hold TEPMETKO tilbake til ALAT/ASAT er tilbake til baseline. Er nivåene tilbake til baseline innen 7 dager, skal TEPMETKO gjenopptas med samme dose, ellers skal TEPMETKO gjenopptas med redusert dose.
	ALAT og/eller ASAT over 20 ganger øvre normalverdi	Seponer TEPMETKO permanent.
Økt nivå av ALAT og/eller ASAT med økt totalbilirubin i fravær av kolestase eller hemolyse (se pkt. 4.4)	ALAT og/eller ASAT over 3 ganger øvre normalverdi med totalbilirubin over 2 ganger øvre normalverdi	Seponer TEPMETKO permanent.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller høyere	Reduser TEPMETKO til 225 mg til bivirkningen går tilbake til $\leq$ grad 2. Et midlertidig avbrudd i behandlingen med TEPMETKO i maksimalt 21 dager kan også vurderes.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 til 89 ml/min) (se pkt. 5.2). Farmakokinetikk og sikkerhet til tepotinib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) har ikke blitt undersøkt. Bruk av TEPMETKO hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales derfor ikke.

Det skal utvises forsiktighet ved tolking av nyrefunksjonestimater som avhenger av serumkreatinin (kreatininclearance eller estimert glomerulær filtrasjonshastighet) (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Farmakokinetikk og sikkerhet til tepotinib hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) har ikke blitt undersøkt. Bruk av TEPMETKO hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales derfor ikke.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av tepotinib hos pediatriske pasienter i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

TEPMETKO er til oral bruk. Tabletten(e) skal tas med mat og skal svelges hele for å sikre at hele dosen administreres.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vurdering av METex14 skipping mutasjon-status

Når tilstedeværelsen av mutasjoner som fører til METex14 skipping påvises ved hjelp av vevsbaserte eller plasmabaserte prøver, er det viktig at en godt validert og robust test velges for å unngå falske negative eller falske positive resultater. Se pkt. 5.1 for testkarakteristikker som brukes i kliniske studier.

Interstitiell lungesykdom og pneumonitt

Interstitiell lungesykdom (ILD) eller ILD-lignende bivirkninger, inkludert pneumonitt, som kan være fatal, er rapportert ved det anbefalte doseregimet hos pasienter som fikk tepotinib som monoterapi (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for pulmonale symptomer som tyder på ILD-lignende reaksjoner. TEPMETKO skal holdes tilbake, og pasienter skal umiddelbart undersøkes for alternative diagnoser eller spesifikk etiologi for interstitiell lungesykdom. TEPMETKO skal seponeres permanent hvis interstitiell lungesykdom bekreftes, og pasienten skal gis egnet behandling.

Overvåkning av leverenzymmer

Det har blitt rapportert om økt ALAT og/eller ASAT hos pasienter som fikk tepotinib som monoterapi ved det anbefalte doseregimet (se pkt. 4.8).

Leverenzymmer (ALAT og ASAT) og bilirubin skal overvåkes før oppstart av behandling med TEPMETKO og deretter ved klinisk behov. Hvis grad 3 eller høyere økning (ALAT og/eller ASAT over 5 ganger øvre normalverdi) oppstår, anbefales dosejustering eller seponering (se pkt. 4.2).

QTc-forlengelse

QTc-forlengelse ble rapportert hos et begrenset antall pasienter (se pkt. 4.8). Hos pasienter med risiko for å utvikle QTc-forlengelse, inkludert pasienter med kjente elektrolyttforstyrrelser, eller som samtidig tar legemidler som er kjent for å ha QTc-forlengende effekt, anbefales overvåkning ved klinisk behov (f.eks. EKG, elektrolytter).

Embryoføtal toksisitet

Tepotinib kan forårsake fosterskade ved administrering til gravide kvinner. Graviditetstesting anbefales hos kvinner som kan bli gravide, før oppstart av behandling med TEPMETKO. Kvinner som kan bli gravide, og menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling med TEPMETKO og i minst 1 uke etter siste dose (se pkt. 4.6).

Tolkning av laboratorietester

In vitro-studier antyder at tepotinib eller dets hovedmetabolitt hemmer transportørproteinene organisk kation-transportør (OCT) 2 og multidrug- og toksin-ekstrusjonstransportørene MATE1 og 2 i nyretubuli (se pkt. 5.2). Kreatinin er et substrat av disse transportørene, og de observerte økningene i kreatinin (se pkt. 4.8) kan være resultatet av hemming av aktiv tubulær sekresjon heller enn nyreskade. Estimerer for nyrefunksjon som er avhengige av serumkreatinin (kreatininclearance eller estimert glomerulær filtrasjonshastighet) bør tolkes med forsiktighet med tanke på denne effekten. Ved tilfeller av økt kreatinin i blod under behandling anbefales det at ytterligere vurdering av nyrefunksjon utføres for å utelukke nedsatt nyrefunksjon.

Laktoseinnhold

TEPMETKO inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på tepotinib

CYP- og P-gp-induktorer

Tepotinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). Hos friske forsøkspersoner reduserte samtidig administrering av en enkeltdose tepotinib på 450 mg sammen med den sterke induktoren karbamazepin (300 mg to ganger daglig i 14 dager) tepotinibs AUC_{inf} med 35 % og C_{max} med 11 % sammenlignet med administrering av tepotinib alene. Den reduserte eksponeringen er ikke klinisk relevant.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere og P-gp-hemmere

Hos friske forsøkspersoner økte samtidig administrering av en enkeltdose tepotinib på 450 mg sammen med den sterke CYP3A-hemmeren og P-gp-hemmeren itraconazol (200 mg én gang daglig i 11 dager) tepotinibs AUC_{inf} med 22 % uten endring i tepotinibs C_{max} sammenlignet med administrering av tepotinib alene. Dette er klassifisert som en svak interaksjon, og de observerte endringene i systemisk eksponering for tepotinib anses ikke som klinisk relevante. Derfor forventes ikke CYP3A- og P-gp-hemmere å påvirke eksponeringen av tepotinib.

Syrereduserende midler

Samtidig administrering av omeprazol i ikke-fastende tilstand hadde ingen klinisk relevant effekt på den farmakokinetiske profilen til én enkeltdose av tepotinib 450 mg og dets metabolitter (gjennomsnittlig geometrisk ratio for tepotinib på 110 % for AUC_{inf} (90 % KI: 102; 119) og på 104 % for C_{max} (90 % KI: 93; 117). Det er sett tilsvarende effekt på metabolitter).

Effekter av tepotinib på andre legemidler

P-gp-substrater

Tepotinib er en hemmer av P-gp. Administrering av tepotinib 450 mg oralt én gang daglig i 8 dager økte AUC for det sensitive P-gp-substratet dabigatraneteksilat med ca. 50 % og C_{max} med ca. 40 %. Dosejustering for dabigatraneteksilat kan være nødvendig ved samtidig bruk. Forsiktighet og overvåkning av bivirkninger av andre P-gp-avhengige virkestoffer med smalt terapeutisk vindu (f.eks. digoksin, aliskiren, everolimus, sirolimus) anbefales under samtidig administrering med TEPMETKO.

BCRP-substrater

Tepotinib kan hemme transporten av substrater av brystkreft resistensprotein (BCRP) *in vitro* (se pkt. 5.2). Overvåkning av bivirkninger av sensitive BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, metotreksat, topotekan) anbefales under samtidig administrering med TEPMETKO.

Substrater av OCT og MATE

Basert på *in vitro*-data kan tepotinib eller dets metabolitt ha potensiale til å endre eksponeringen av substrater av transportørene OCT1 og 2 og MATE1 og 2 (se pkt. 5.2). Det mest klinisk relevante eksemplet på substrater av disse transportørene er metformin. Det anbefales å overvåke de kliniske effektene av metformin ved samtidig administrering med TEPMETKO.

CYP3A4-substrater

Flere administreringer av 450 mg tepotinib oralt én gang daglig hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til det sensitive CYP3A4-substratet midazolam.

Hormonelle prevensjonsmidler

Det er foreløpig ikke kjent om tepotinib kan redusere virkningen av hormonelle prevensjonsmidler som virker systemisk. Kvinner som bruker systemiske hormonelle prevensjonsmidler, skal derfor bruke en ekstra barrieremetode i tillegg under behandling med TEPMETKO og i minst 1 uke etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetstesting anbefales hos kvinner som kan bli gravide, før oppstart av behandling med TEPMETKO.

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandling med TEPMETKO og i minst 1 uke etter den siste dosen. Kvinner som bruker systemiske hormonelle prevensjonsmidler, skal i tillegg bruke en ekstra barrieremetode under behandling med TEPMETKO og i minst 1 uke etter den siste dosen (se pkt. 4.5).

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke en barriereprevensjonsmetode under behandling med TEPMETKO og i minst 1 uke etter den siste dosen.

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data om bruken av tepotinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist teratogene effekter (se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen og funn hos dyr, kan tepotinib forårsake fosterskade ved administrasjon til gravide kvinner.

TEPMETKO skal ikke brukes under graviditet hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med tepotinib nødvendig. Kvinner som kan bli gravide, eller mannlige pasienter med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det finnes ingen data om utskillelse av tepotinib eller dets metabolitter i morsmelk, eller virkning på barnet som ammes eller melkeproduksjonen. Amming skal opphøre ved behandling med TEPMETKO og i minst 1 uke etter den siste dosen.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av tepotinib på fertilitet hos mennesker. Det ble ikke sett noen morfologiske forandringer i reproduktive organer hos hanner eller hunner i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder, bortsett fra redusert utskillelse i sædblærer hos hannrotter ved en eksponering som kunne sammenlignes med klinisk eksponering hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TEPMETKO har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene hos ≥ 20 % av dem som ble eksponert for tepotinib ved den anbefalte dosen i målindikasjonen (N = 313), var ødem (81,5 % av pasientene), hovedsakelig perifert ødem (72,5 %), hypoalbuminemi (32,9 %), kvalme (31,0 %), økt kreatinin (29,1 %) og diaré (28,8 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene hos ≥ 1 % av pasientene var perifert ødem (3,2 %), generalisert ødem (1,9 %) og ILD (1,0 %).

Prosentandelen av pasienter som opplevde bivirkninger som førte til permanent seponering av behandling, var 24,9 %. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering hos ≥ 1 % av pasientene, var perifert ødem (5,4 %), ødem (1,3 %), genitalt ødem (1,0 %) og ILD (1,0 %).

Prosentandelen av pasienter som opplevde bivirkninger som førte til midlertidig seponering av behandling, var 52,7 %. De vanligste bivirkningene som førte til midlertidig seponering hos ≥ 2 % av pasientene, var perifert ødem (19,8 %), økt kreatinin (5,8 %), generalisert ødem (4,8 %), ødem (3,8 %), økt ALAT (2,9 %), kvalme (3,2 %) og økt amylase (1,6 %).

Prosentandelen av pasienter som opplevde bivirkninger som førte til dosereduksjon, var 36,1 %. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon hos ≥ 2 % av pasientene, var perifert ødem (15,7 %), økt kreatinin (2,9 %), generalisert ødem (3,2 %) og ødem (2,6 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger beskrevet i listen nedenfor gjenspeiler eksponeringen for tepotinib hos 506 pasienter med ulike solide tumorer, som deltok i fem åpne studier der pasienter mottok tepotinib som eneste middel med en dose på 450 mg én gang daglig.

Frekvensen av bivirkninger er basert på frekvenser av bivirkninger av alle årsaker identifisert hos 313 pasienter eksponert for tepotinib ved den anbefalte dosen ved målindikasjonen, mens frekvenser for endringer i laboratorieparametre er basert på forverring fra baseline med minst 1 grad og endring til $\geq$ grad 3. Median varighet av behandling var 7,5 måneder (variasjon 0 til 72).

De presenterte frekvensene skyldes kanskje ikke tepotinib alene, men kan inneholde bidrag fra underliggende sykdom eller fra andre legemidler som brukes samtidig.

Alvorlighetsgraden av bivirkninger ble vurdert basert på CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) der grad 1 = mild, grad 2 = moderat, grad 3 = alvorlig, grad 4 = livstruende og grad 5 = død.

De følgende definisjonene gjelder for frekvensterminologien som brukes heretter:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Frekvens er ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter med NSCLC med METex14 skipping mutasjon (VISION)

Organklassesystem/bivirkning	TEPMETKO N = 313		
	Frekvenskategori	Alle grader %	Grad ≥ 3 %
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>			
Reduksjon i albumin ^{*,a}	Svært vanlige	78,6	8,9
<u>Hjertesykdommer</u>			
QT-forlengelse *	Vanlige	2,6	---
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>			
ILD-lignende reaksjoner ^{*,b,c}	Vanlige	2,6	0,3
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>			
Kvalme	Svært vanlige	31,0	1,3
Diaré	Svært vanlige	28,8	0,6
Økt amylase ^{*,a}	Svært vanlige	24,0	5,1
Økt lipase ^{*,a}	Svært vanlige	20,4	5,1
Oppkast	Svært vanlige	14,4	1,0
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			
Økt alkalisk fosfatase (ALP) *	Svært vanlige	50,8	1,6
Økt alaninaminotransferase (ALAT) ^{*,a}	Svært vanlige	48,9	4,8
Økt aspartataminotransferase (ASAT) ^{*,a}	Svært vanlige	39,3	3,5
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>			
Økt kreatinin ^{*,a}	Svært vanlige	58,8	1,0
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>			
Ødem ^{*,d}	Svært vanlige	81,5	15,7

* Ytterligere informasjon om de respektive bivirkningene er gitt under.

^a Representerer forekomsten av laboratoriefunn, ikke av rapporterte bivirkninger

^b ILD i henhold til integrert vurdering

^c inkluderer begrepene interstitiell lungesykdom, pneumonitt, akutt respirasjonssvikt

^d inkluderer begrepene perifert ødem, ødem, generalisert ødem, genitalt ødem, ansiktsødem, lokalisert ødem, periorbitalt ødem, perifer hevelse, skrotalt ødem

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Interstitiell lungesykdom

Interstitiell lungesykdom (ILD) eller ILD-lignende reaksjoner har blitt rapportert hos 8 pasienter (2,6 %), inkludert 1 tilfelle av grad 3 eller høyere. Alvorlige tilfeller forekom hos 4 pasienter (1,3 %), 1 tilfelle var fatalt. Behandling ble seponert permanent hos 5 pasienter og midlertidig hos 3 pasienter. Median tid til første hendelse av ILD var 9,4 uker. Se pkt. 4.2 og 4.4 for kliniske anbefalinger.

Økning i leverenzymmer

Økning i ALAT og/eller ASAT førte til permanent seponering hos 1 pasient og førte i sjeldne tilfeller til midlertidig seponering (3,2 %) eller dosereduksjon (0,3 %) av tepotinib. Median tid til første hendelse av økt ALAT og/eller ASAT av enhver grad rapportert som en bivirkning av forskere, var 9,1 uker, median tid til bedring var 3,6 uker, 86 % av bivirkningene forsvant. Se pkt. 4.2 og 4.4 for kliniske anbefalinger.

ALP-økning førte ikke til noen dosereduksjoner, midlertidig seponering av behandling eller permanent seponering. Den observerte ALP-økningen var ikke assosiert med kolestase. Median tid til første hendelse av økt ALP av enhver grad rapportert som en bivirkning av forskere, var 9,1 uker. Median tid til bedring, var 9,1 uker, 80 % av bivirkningene forsvant.

Ødem

Den hyppigst rapporterte hendelsen var perifert ødem (72,5 % av pasienter), etterfulgt av ødem (8,3 %) og generalisert ødem (6,7 %). Median tid til første hendelse av ødem av enhver grad, var 9,1 uker. Median tid til bedring, var 71 uker, 39,2 % av bivirkningene forsvant. 8 % av pasientene hadde ødemepisoder som førte til permanent seponering av behandling, der 5,4 % hadde perifert ødem. 28,4 % av pasienter seponerte behandlingen midlertidig, og 21,7 % av pasientene hadde dosereduksjoner på grunn av ødem. Perifert ødem førte oftest til midlertidig seponering av behandling og dosereduksjoner (henholdsvis 19,8 % og 15,7 %). Episoder av generalisert ødem førte til dosereduksjon hos 3,2 % av pasientene, til midlertidig seponering av behandling hos 4,8 % og til permanent seponering hos 0,6 %.

Økt kreatinin

Økt kreatinin førte til permanent seponering av behandlingen hos 2 pasienter (0,6 %), midlertidig seponering av behandlingen hos 5,8 % av pasientene og dosereduksjon hos 2,9 % av pasientene. Median tid til første hendelse av økt kreatinin rapportert som en bivirkning av forskere var 3,4 uker. Median tid til bedring, var 9,1 uker, 78 % av bivirkningene forsvant. De observerte økningene i kreatinin antas å oppstå hovedsakelig på grunn av hemming av utskillelse i nyretubuli (se pkt. 4.4).

Hypoalbuminemi

Hypoalbuminemi så ut til å være langvarig, men førte ikke til permanent seponering av behandling. Dosereduksjon (1,6 %) og midlertidig seponering (1,9 %) var mindre vanlig. Median tid til første hendelse av hypoalbuminemi av enhver grad rapportert som en bivirkning av forskere, var 9,4 uker. Median tid til bedring var 28,9 uker, 48 % av bivirkningene forsvant.

Økning i amylase eller lipase

Økninger i amylase eller lipase rapportert som en bivirkning av forskere var asymptomatisk og ikke assosiert med pankreatitt. 3,2 % av pasientene seponerte behandlingen midlertidig, og det var ingen permanent seponering av behandling eller dosereduksjon. Median tid til første hendelse av økning av lipase/amylase av enhver grad var 15 uker. Median tid til bedring var 6,1 uker, 83 % av bivirkningene forsvant.

QTc-forlengelse

QTcF-forlengelse til > 500 ms ble observert hos 8 pasienter (2,6 %), og en QTcF-forlengelse med minst 60 ms fra baseline hos 19 pasienter (6,1 %) (se pkt. 4.4). Funnene var isolerte og asymptomatiske. Den kliniske signifikansen er ukjent.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Eldre

Av 313 pasienter med *MET*ex14 skipping mutasjon i VISION-studien som fikk 450 mg tepotinib én gang daglig, var 79 % 65 år eller eldre, og 8 % var 85 år eller eldre. Forekomsten av hendelser med grad ≥ 3 økte med alderen. Behandlingsrelaterte alvorlige hendelser forekom oftere hos pasienter på ≥ 75 år og < 85 år (21 %) eller de som var ≥ 85 år (20,8 %) sammenlignet med de som var yngre enn 65 år (10,4 %), selv om denne sammenligningen er begrenset av det lille antallet pasienter ≥ 85 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tepotinib har blitt undersøkt ved doser opptil 1 261 mg, men erfaring med doser høyere enn den anbefalte terapeutiske dosen er begrenset.

Symptomene på overdosering forventes å være i området med kjente bivirkninger (se pkt. 4.8). Det er ingen bestemt antidot for TEPMETKO. Behandling av overdosering er rettet mot symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX21

Virkningsmekanisme

Tepotinib er en reversibel type 1 adenosintrifosfat (ATP)-konkurrerende småmolekylær hemmer av MET. Tepotinib blokkerte MET-fosforylering og MET-avhengig nedstrøms signalisering som fosfatidylinositol 3-kinase/proteinkinase B (PI3K/Akt) og mitogenaktivert proteinkinase/ekstracellulære signalregulerte kinasebaner (MAPK/ERK) på en doseavhengig måte.

Tepotinib viste utpreget antitumoraktivitet i tumorer med onkogen aktivering av *MET*, som *MET*ex14 skipping mutasjoner.

Farmakodynamiske effekter

Elektrofysiologi i hjertet

En konsentrasjonsavhengig økning i QTc-intervallet ble observert i analysen av konsentrasjons-QTc. Ved den anbefalte dosen ble det ikke registrert noen store gjennomsnittlige økninger i QTc (dvs. > 20 ms) hos pasienter med forskjellige solide tumorer. QTc-effekten av tepotinib ved supratherapeutiske eksponeringer har ikke blitt evaluert. Se pkt. 4.4 og 4.8.

Påvisning av METex14 skipping-status

I kliniske studier var identifikasjon av METex14 skipping mutasjon avhengig av neste generasjon sekvensering ved hjelp av RNA eller DNA (1 pasient) tatt fra formalinfikserte parafininnstøpte (FFPE) tumorvev eller ved hjelp av sirkulerende cellefritt DNA fra plasma. I tillegg var en RNA-basert revers transkriptase polymerasekjedereaksjon-basert metode spesifikk for detektering av METex14 skipping mutasjon fra ferskfrossent vev tilgjengelig for pasienter i Japan.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tepotinib ble evaluert i en enkeltarmet, åpen multisenterstudie (VISION) hos voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med METex14 skipping mutasjon (n = 313). Pasientene hadde ECOG PS-status (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) på 0 til 1 og var enten behandlingsnaive eller hadde utviklet seg videre med opptil 2 linjer tidligere systemiske behandlinger. Nevrologisk stabile pasienter med metastaser i sentralnervesystemet var tillatt. Pasienter med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) eller anaplastisk lymfomkinase (ALK) aktiverende forandringer ble ekskludert. Pasienter mottok tepotinib som førstelinje- (52 %), andrelinje- (29 %) eller senere behandling (18 %).

Pasienter som mottok tepotinib som andrelinjebehandling eller senere (n = 149), hadde en median alder på 71 år (variasjon 41 til 89), 52 % var kvinner og 48 % var menn. De fleste pasientene var hvite (56 %) etterfulgt av asiatiske pasienter (38 %) og hadde aldri røyket (53 %) eller var tidligere røykere (40 %). De fleste pasientene var ≥ 65 år (75 %) og 36 % av pasienter var ≥ 75 år. De fleste pasientene (95 %) hadde sykdom i stadium IV, 81 % hadde histologi av adenokarsinom. Tretten prosent av pasientene hadde stabile hjernemetastaser. Åttifire prosent av pasientene hadde fått tidligere platinabasert kreftbehandling og 54 % av pasientene hadde fått immunbasert kreftbehandling, inkludert 40 % av pasientene som hadde fått immunbehandling som monoterapi. METex14 skipping mutasjon ble prospektivt påvist ved tumorvevtesting hos 65 % av pasientene og ved plasmatesting hos 56 % av pasientene. 56 % av pasientene testet positivt med begge metodene.

Pasientene fikk 450 mg tepotinib én gang daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median behandlingsvarighet var 7,5 måneder (variasjon 0 til 72). Oppfølgingstiden var minst 18 og opptil 72 måneder på tidspunktet for data cut-off (cut-off-dato 20. november 2022).

Det primære effektutfallsmålet var bekreftet objektiv respons (fullstendig respons eller delvis respons) i henhold til RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) som evaluert av en IRC (Independent Review Committee). Ytterligere effektutfallsmål inkluderte varighet av respons og progresjonsfri overlevelse vurdert av IRC, samt total overlevelse.

Tabell 3: Kliniske resultater i VISION-studien i henhold til IRC-vurdering

Effektparameter	Total populasjon N = 313	Tidligere behandlede pasienter N = 149
<u>Objektiv responsrate (ORR), %^a</u> [95 % KI]	51,4 [45,8; 57,1]	45,0 [36,8; 53,3]
<u>Median varighet av respons (mDoR), måneder^b</u> [95 % KI]	18,0 [12,4; 46,4]	12,6 [9,5; 18,5]

IRC = Independent Review Committee, KI = konfidensintervall

^a Inkluderer bare delvis respons

^b Produktgrenseestimer (Kaplan-Meier), 95 % KI for median ved hjelp av Brookmeyer og Crowley-metoden

Effektutfallet var uavhengige av testmodaliteten (i plasma eller tumorprøver) brukt for å fastslå statusen av METex14 skipping mutasjon. Det ble observert konsekvente effektutfall hos undergrupper etter tidligere behandling, tilstedeværelse av hjernemetastase eller alder.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TEPMETKO i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

En gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet på 71,6 % ble observert for en enkeltdose med tepotinib 450 mg administrert i ikke-fastende tilstand; median tid til $C_{\max}$ var 8 timer (variasjon fra 6 til 12 timer).

Tilstedeværelse av mat (standard fettrik, kaloririk frokost) økte tepotinibs AUC med ca. 1,6 ganger og $C_{\max}$ med 2 ganger.

Distribusjon

Tepotinib er sterkt proteinbundet i humant plasma (98 %). Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_z) til tepotinib etter en intravenøs sporingsdose (geometrisk gjennomsnitt og geoCV %) var 574 l (14,4 %).

Biotransformasjon

Totalt sett er metabolisme en viktig eliminasjonsvei, men ingen av de enkelte metabolske veiene utgjorde mer enn 25 % av eliminasjonen av tepotinib. Bare én viktig sirkulerende plasmametabolitt har blitt identifisert, MSC2571109A. Det er bare et mindre bidrag fra den viktigste sirkulerende metabolitten til den totale effekten av tepotinib hos mennesker.

In-vitro farmakokinetiske interaksjonsstudier

Effekter av tepotinib på andre transportører: Tepotinib eller dets viktigste sirkulerende metabolitt hemmer P-gp, BCRP, OCT1 og 2 og MATE1 og 2 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Tepotinib utgjør ingen risiko for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3 eller organisk aniontransportør 1 og 3 (OAT) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekter av tepotinib på UDP-glukuronosyltransferase (UGT): Tepotinib er en hemmer av UGT1A9 ved klinisk relevante konsentrasjoner, men den kliniske relevansen er ikke kjent. Tepotinib og dets viktigste sirkulerende metabolitt er ikke hemmere av de andre isoformene (UGT1A1/3/4/6 og 2B7/15/17) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt av tepotinib på CYP 450-enzymmer: Ved klinisk relevante konsentrasjoner representerer verken tepotinib eller den viktigste sirkulerende metabolitten en risiko for hemming av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. Tepotinib eller dets viktigste sirkulerende metabolitt induserer ikke CYP1A2 og 2B6.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrering av enkeltdoser, ble det observert en total systemisk clearance (geometrisk gjennomsnitt og geoCV %) på 12,8 l/t.

Etter en enkel oral administrering av en radiomerket dose på 450 mg tepotinib, ble tepotinib hovedsakelig skilt ut via feces (ca. 78 % av dosen ble gjenfunnet i feces), med urinekskresjon som en mindre ekskresjonsvei.

Galleekskresjon av tepotinib er en viktig eliminasjonsvei. Uendret tepotinib representerte henholdsvis 45 % og 7 % av den totale radioaktive dosen i feces og urin. Den viktigste sirkulerende metabolitten utgjorde bare 3 % av den totale radioaktive dosen i feces.

Den effektive halveringstiden for tepotinib er ca. 32 timer. Etter flere daglige administreringer på 450 mg tepotinib, var median akkumulering 2,5 ganger for $C_{\max}$ og 3,3 ganger for AUC_{0-24h} .

Dose- og tidsavhengighet

Tepotinib-eksponering øker tilnærmet doseproporsjonalt over det klinisk relevante doseområdet opptil 450 mg. Farmakokinetikken til tepotinib endret seg ikke med tanke på tid.

Spesielle populasjoner

En populasjonskinetisk analyse viste ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til tepotinib i forbindelse med alder (variasjon 18 til 89 år), rase, kjønn eller kroppsvekt. Data om andre etnisiteter enn kaukasisk eller asiatisk er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Det var ingen klinisk betydningsfull endring i eksponering hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) ble ikke inkludert i kliniske studier.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en oral enkeltdose på 450 mg var tepotinib-eksponeringen tilsvarende hos friske forsøkspersoner og pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og noe lavere (13 % lavere AUC og 29 % lavere $C_{\max}$) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Basert på ubundne tepotinibkonsentrasjoner, var AUC ca. 13 % og 24 % høyere hos pasienter med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til tepotinib har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig (Child Pugh C) nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Gentoksisitet

Det ble ikke observert noen mutagene eller gentoksiske effekter av tepotinib i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Den maksimale mulige dosen som ble brukt i *in vivo*-mikronukleustesten hos rotter, viste imidlertid en estimert systemisk eksponering som var nesten tre ganger lavere enn den kliniske plasmaeksponeringen. Den viktigste sirkulerende metabolitten viste seg å være ikke-mutagen.

Karsinogenitet

Det har ikke blitt utført noen studier for å evaluere det karsinogene potensialet til tepotinib.

Reproduksjonstoksitet

I en første oral embryoføtal utviklingsstudie fikk drektige kaniner doser på 50, 150 og 450 mg tepotinibhydrokloridhydrat per kg per dag under organogenese. Dosen på 450 mg per kg (ca. 61 % av eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte dosen av TEPMETKO 450 mg én gang daglig basert på AUC) ble seponert på grunn av alvorlige toksiske effekter på mordyret. I gruppen som fikk 150 mg per kg (ca. 40 % av eksponeringen hos mennesker ved den kliniske dosen på 450 mg), aborterte to dyr og ett dyr døde prematurt. Gjennomsnittlig fosterkroppsvekt var redusert ved doser på ≥ 150 mg per kg per dag. En doseavhengig økning i skjelettmisdannelser, inkludert malrotasjoner av for- og/eller baklabber med samtidig misdannet skapula og/eller feilposisjonert kragebein og/eller hælbein og/eller talus ble observert ved 50 mg per kg per dag (ca. 14 % av eksponeringen hos mennesker ved den kliniske dosen på 450 mg) og 150 mg per kg per dag.

I den andre embryoføtale utviklingsstudien fikk drektige kaniner orale doser på 0,5, 5 og 25 mg tepotinibhydrokloridhydrat per kg per dag under organogenese. To misdannede fostre med malroterte bakbein ble observert: ett i gruppen som fikk 5 mg per kg (ca. 0,21 % av eksponering hos mennesker ved den anbefalte dosen av TEPMETKO 450 mg én gang daglig basert på AUC) og ett i gruppen som fikk 25 mg per kg (ca. 1,3 % av eksponering hos mennesker ved den kliniske dosen på 450 mg) sammen med en generelt økt forekomst av fostre med hyperekstensjon i bakbeina.

Fertilitetsstudier med tepotinib for å evaluere mulig nedsatt fertilitet har ikke blitt utført. Det ble ikke sett noen morfologiske forandringer i forplantningsorganene hos hanner eller hunner i toksisitetstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder, bortsett fra redusert utskillelse i sædblærer hos hannrotter i en 4-ukers studie av toksisitet ved gjentatt dosering ved 450 mg per kg per dag (sammenlignbar med eksponering hos mennesker ved den kliniske dosen på 450 mg).

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Studier for å evaluere miljørisiko har vist at tepotinib har potensialet til å være svært persistent og giftig for miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Mannitol
Kolloidal vannfri silika
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Filmdrasjering

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Makrogol
Triacetin
Rødt jernoksid (E 172)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/polyvinylklorid-polyetylen-polyvinylidenklorid-polyetylen-polyvinylkloridblister (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Pakning med 60 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/21/1596/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TEPMETKO 225 mg tabletter, filmdrasjerte
tepotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 225 mg tepotinib (som hydrokloridhydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/21/1596/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tepmetko

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

TEPMETKO 225 mg tabletter
tepotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TEPMETKO 225 mg tabletter, filmdrasjerte tepotinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TEPMETKO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TEPMETKO
3. Hvordan du bruker TEPMETKO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TEPMETKO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TEPMETKO er og hva det brukes mot

TEPMETKO inneholder virkestoffet tepotinib. Det tilhører legemiddelgruppen «proteinkinasehemmere», som brukes til å behandle kreft.

TEPMETKO brukes ved behandling av voksne med lungekreft der det er spredning til andre deler av kroppen, eller når den ikke kan fjernes kirurgisk. Dette legemidlet gis når kreftcellene har en forandring i *MET* (*mesenchymal-epithelial transition factor*)-genet og tidligere behandling ikke har bidratt til å stoppe sykdommen din.

En forandring i *MET*-genet kan føre til produksjon av et unormalt protein som deretter kan forårsake ukontrollert cellevekst og kreft. Ved å blokkere virkningen av det unormale proteinet kan TEPMETKO bremse kreften eller hindre kreften fra å vokse. Det kan også bidra til at kreften reduseres i størrelse.

2. Hva du må vite før du bruker TEPMETKO

Bruk ikke TEPMETKO

- dersom du er allergisk overfor tepotinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet hvis du har spørsmål.

Lunge- eller pusteproblemer

TEPMETKO kan noen ganger forårsake plutselige pustevansker som kan være forbundet med feber og hoste. Informer legen med en gang dersom du får nye eller forverrede symptomer (se avsnitt 4) ettersom de kan være tegn på en alvorlig lungesykdom (interstitiell lungesykdom), noe som trenger øyeblikkelig behandling. Det kan være at legen må behandle deg med andre legemidler og avbryte behandlingen med TEPMETKO.

Overvåking av leverfunksjon

Legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt leveren virker før du behandles med TEPMETKO og etter behov under behandlingen.

Overvåking av hjertefunksjon

Legen kan utføre EKG-tester ved behov under behandlingen for å sjekke om TEPMETKO påvirker hjerterytmen din.

Prevensjon

Dette legemidlet skal ikke brukes under graviditet ettersom det kan skade fosteret. Menn og kvinner skal bruke effektive prevensjonsmidler under behandling med TEPMETKO og i minst 1 uke etter siste dose. Legen kommer til å veilede deg om passende prevensjonsmetoder. Se «Graviditet» under.

Barn og ungdom

Det er ikke utført studier av dette legemidlet hos pasienter i alderen under 18 år.

Andre legemidler og TEPMETKO

Snakk med lege dersom du bruker eller nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

TEPMETKO kan påvirke hvor godt de følgende legemidlene virker og/eller øke bivirkningene av disse legemidlene:

- dabigatran – brukes til å forebygge hjerneslag eller venetrombose/lungeemboli
- digoksin – brukes til å behandle uregelmessig hjerterytme eller andre hjerteproblemer
- aliskiren – brukes til å behandle høyt blodtrykk
- everolimus – brukes til å behandle kreft
- sirolimus – brukes til å forhindre organavstøtning hos pasienter som har hatt transplantasjon
- rosuvastatin – brukes til å behandle høyt fettnivå i blodet
- metotreksat – brukes til å behandle betennelsessykdommer eller kreft
- topotekan – brukes til å behandle kreft
- metformin – brukes til å behandle diabetes

Graviditet og amming

Graviditet

Ikke bruk TEPMETKO hvis du er gravid eller mistenker at du er gravid, med mindre legen din har anbefalt det. Dette legemidlet kan skade fosteret. Det anbefales å ta graviditetstest før oppstart av behandling med TEPMETKO.

Prevensjon hos menn og kvinner

Hvis du er kvinne og kan få barn, skal du bruke en effektiv prevensjonsmetode for å unngå å bli gravid under behandling med TEPMETKO og i minst 1 uke etter siste dose. Snakk med legen din hvis du bruker et hormonelt prevensjonsmiddel (f.eks. p-piller) fordi du må bruke en ekstra prevensjonsmetode i dette tidsrommet.

Hvis du er mann, skal du bruke en barrieremetode som prevensjon for å unngå at partneren din blir gravid mens du behandles med TEPMETKO og i minst 1 uke etter den siste dosen.

Legen din gir deg veiledning om passende prevensjonsmetoder.

Amming

Det er ikke kjent om TEPMETKO kan overføres til barnet via morsmelk. Avbryt ammingen av barnet ditt mens du behandles med dette legemidlet og i minst 1 uke etter den siste dosen.

Kjøring og bruk av maskiner

TEPMETKO har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

TEPMETKO inneholder laktose

TEPMETKO inneholder 4,4 mg laktose monohydrat i hver tablett. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker TEPMETKO

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 2 tabletter TEPMETKO tatt via munnen én gang daglig. Du kan fortsette å ta dette legemidlet daglig så lenge du opplever en gunstig virkning av det og ikke opplever uutholdelige bivirkninger. Hvis bivirkningene er for ubehagelige, kan legen din anbefale deg å redusere dosen til 1 tablett daglig eller avbryte behandlingen i noen dager.

Ta tablettene med mat eller kort tid etter at du har spist, svelg dem hele og ikke tygg. Dette sikrer at hele dosen kommer inn i systemet ditt.

Dersom du tar for mye av TEPMETKO

Det er begrenset erfaring med overdose av TEPMETKO. Symptomer på overdose kommer mest sannsynlig til å ligne på de som er nevnt under mulige bivirkninger (se avsnitt 4). Snakk med legen din dersom du har tatt for mye TEPMETKO.

Dersom du har glemt å ta TEPMETKO

Hvis du har glemt å ta en dose med TEPMETKO, skal du ta den så fort du husker det. Hvis den neste dosen skal tas innen 8 timer, hopper du over den glemte dosen og tar den neste dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Lunge- eller pusteproblemer

Informér legen med en gang dersom du får nye eller forverrede symptomer som plutselige pustevansker, hoste eller feber. Dette kan være tegn på en alvorlig lungesykdom (interstitiell lungesykdom) som trenger øyeblikkelig behandling. Denne bivirkningen er vanlig (kan ramme inntil 1 av 10 personer).

Andre bivirkninger

Snakk med legen din hvis du opplever andre bivirkninger. Dette kan være:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- Hevelse forårsaket av væskeansamling i kroppen (ødem)
- Kvalme eller oppkast
- Diaré
- Forhøyede nivåer av kreatinin i blodet (et tegn på mulige nyreproblemer)

- Forhøyede nivåer av alaninaminotransferase, aspartataminotransferase eller alkalisk fosfatase i blodet (et tegn på mulige leverproblemer)
- Forhøyede nivåer av amylase eller lipase i blodet (et tegn på mulige fordøyelsesproblemer)
- Reduserte nivåer av proteinet albumin i blodet

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Endring i den elektriske aktiviteten til hjertet sett på EKG (QT-forlengelse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TEPMETKO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen etter «Utløpsdato/EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TEPMETKO

- Virkestoff er tepotinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 225 mg tepotinib (som hydrokloridhydrat).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, kolloidal vannfri silica, krysspovidon, magnesiumstearat og mikrokrySTALLinsk cellulose i tablettkjernen, og hypromellose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2, «TEPMETKO inneholder laktose»), makrogol, triacetin, rødt jernoksid (E 172) og titandioksid (E 171) i filmdrasjeringen.

Hvordan TEPMETKO ser ut og innholdet i pakningen

TEPMETKO filmdrasjerte tabletter er hvit-rosa, ovale, bikonvekse, ca. 18 x 9 mm store og er preget med «M» på den ene siden og glatte på den andre siden. Hver pakning inneholder 60 tabletter i en gjennomsiktig blisterpakning som består av en flerlags sammensatt folie og en dekkfolie av aluminium.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.