

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPMETKO 225 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 225 mg Tepotinib (als Hydrochlorid-Hydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 4,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weiß-rosa, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Größe von ungefähr 18 x 9 mm und der Prägung „M“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TEPMETKO als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu *MET*ex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO muss das Vorliegen von *MET*ex14-Skipping-Veränderungen mit einer validierten Testmethode bestätigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 450 mg Tepotinib (2 Tabletten) einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie der Patient einen klinischen Nutzen erfährt.

Wird eine Tagesdosis versäumt, kann deren Einnahme am selben Tag nachgeholt werden, es sei denn, der nächste Einnahmezeitpunkt liegt innerhalb der nächsten 8 Stunden.

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen

Die empfohlene reduzierte Dosis für die Behandlung von Nebenwirkungen beträgt 225 mg (1 Tablette) täglich. Die nachfolgende Tabelle enthält ausführliche Empfehlungen für die Dosisanpassung.

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Schweregrade	Bei Verdacht auf ILD ist TEPMETKO auszusetzen. Wird eine ILD bestätigt, ist TEPMETKO dauerhaft abzusetzen.
ALT- und/oder AST-Anstieg ohne Gesamtbilirubin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)	ALT und/oder AST > 5 x ULN bis 20 x ULN	Bis zum Absinken auf den ALT/AST-Ausgangswert ist TEPMETKO auszusetzen. Bei Rückkehr zum Ausgangswert innerhalb von 7 Tagen ist die Behandlung mit TEPMETKO mit derselben Dosis wieder aufzunehmen, andernfalls mit reduzierter Dosis.
	ALT und/oder AST > 20 x ULN	TEPMETKO ist dauerhaft abzusetzen.
ALT- und/oder AST-Anstieg mit Gesamtbilirubin-Anstieg ohne Cholestase oder Hämolyse (siehe Abschnitt 4.4)	ALT und/oder AST > 3 x ULN mit Gesamtbilirubin > 2 x ULN	TEPMETKO ist dauerhaft abzusetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder höher	Die TEPMETKO-Dosis ist auf 225 mg zu reduzieren bis sich die Nebenwirkung auf ≤ Grad 2 verbessert hat. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit TEPMETKO für maximal 21 Tage kann ebenfalls erwogen werden.

ULN = upper limit of normal (obere Normgrenze)

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 89 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Die Pharmakokinetik und die Sicherheit von Tepotinib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) nicht untersucht. Die Anwendung von TEPMETKO wird daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionswerte, die auf Serumkreatinin beruhen (Kreatinin-Clearance oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), sollten mit Vorsicht interpretiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Die Pharmakokinetik und die Sicherheit von Tepotinib wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Die Anwendung von TEPMETKO wird daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepotinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

TEPMETKO ist zum Einnehmen. Die Tablette(n) ist/sind zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen und im Ganzen zu schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Untersuchung des Status von *MET*ex14-Skipping-Veränderungen

Wenn das Vorliegen von Veränderungen, die zu *MET*ex14-Skipping führen, mittels gewebebasierter oder Blutplasma-basierter Proben festgestellt werden soll, ist es wichtig, einen gut validierten und robusten Test zu verwenden, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Zu den in klinischen Studien verwendeten Testkriterien siehe Abschnitt 5.1.

Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis

Bei Patienten, die eine Tepotinib-Monotherapie nach dem empfohlenen Dosierungsschema erhalten hatten, wurde über interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-artige Reaktionen einschließlich Pneumonitis berichtet, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind auf pulmonale Symptome zu überwachen, die auf ILD-artige Reaktionen hinweisen können. Die Behandlung mit TEPMETKO muss unterbrochen werden, und die Patienten sind unverzüglich im Hinblick auf eine alternative Diagnose bzw. die spezifische Ätiologie einer interstitiellen Lungenerkrankung zu untersuchen. Falls sich das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt, muss die Behandlung mit TEPMETKO dauerhaft abgesetzt und der Patient in geeigneter Weise behandelt werden.

Überwachung der Leberenzyme

Bei Patienten, die eine Tepotinib-Monotherapie nach dem empfohlenen Dosierungsschema erhalten hatten, wurde über einen ALT- und/oder AST-Anstieg berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Leberenzyme (ALT und AST) und Bilirubin sind vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO und nachfolgend wie klinisch angezeigt zu überwachen. Falls es zu einem Anstieg auf Grad 3 oder höher (ALT und/oder AST > 5 x ULN) kommt, wird eine Dosisanpassung bzw. ein Behandlungsabbruch empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

QTc-Verlängerung

Für eine begrenzte Anzahl von Patienten wurden QTc-Verlängerungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einem Risiko für eine QTc-Verlängerung, darunter Patienten mit bekannten Elektrolytstörungen oder Patienten unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen QTc-Verlängerungen bewirken können, wird je nach klinischer Indikation eine Überwachung (z. B. mittels EKG, Elektrolytbestimmung) empfohlen.

Embryofetale Toxizität

Tepotinib kann den Fötus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO ein Schwangerschaftstest empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine gleichzeitige Anwendung von TEPMETKO und starken CYP- und P-gp-Induktoren oder dualen starken CYP3A- und P-gp-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Interpretation von Laborwerten

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Tepotinib oder sein Hauptmetabolit die renalen tubulären Transportproteine organischer Kationentransporter (OCT) 2 und Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1 und 2 hemmt (siehe Abschnitt 5.2). Kreatinin ist ein Substrat dieser Transporter, und ein beobachteter Kreatinin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.8) ist möglicherweise eher das Ergebnis einer Hemmung der aktiven tubulären Sekretion als einer Nierenschädigung. Nierenfunktionswerte, die auf Serumkreatinin beruhen (Kreatinin-Clearance oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), sind unter Berücksichtigung dieses Effekts mit Vorsicht zu interpretieren. Falls es während der Behandlung zu einem Anstieg des Kreatinins im Blut kommt, wird eine weitergehende Beurteilung der Nierenfunktion empfohlen, um eine Nierenfunktionsstörung auszuschließen.

Lactosegehalt

TEPMETKO enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Tepotinib

CYP- und P-gp-Induktoren

Tepotinib ist ein Substrat des P-Glycoproteins (P-gp) (siehe Abschnitt 5.2). Starke P-gp-Induktoren können die Tepotinib-Exposition verringern. Auch starke CYP-Induktoren können die Tepotinib-Exposition verringern. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP- und P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) ist zu vermeiden.

Duale starke CYP3A- und P-gp-Inhibitoren, sowie P-gp-Inhibitoren

Die Wirkung von starken CYP3A-Inhibitoren oder P-gp-Inhibitoren auf TEPMETKO wurde klinisch nicht untersucht. Allerdings deuten Metabolismus und *In-vitro*-Daten darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke CYP3A-Inhibitoren und P-gp-Inhibitoren sind, die Tepotinib-Exposition möglicherweise erhöhen (siehe Abschnitt 5.2). Dies könnte zu einer Zunahme der Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen von Tepotinib führen. Eine gleichzeitige Anwendung von TEPMETKO mit dualen starken CYP3A- und P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir) ist zu vermeiden. Auch bei P-gp-Inhibitoren, die keine starken Inhibitoren von CYP3A sind (z. B. Chinidin, Verapamil), kann eine erhöhte Tepotinib-Exposition nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist im Fall einer gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten, und zu einer Überwachung auf Nebenwirkungen wird geraten.

Säurehemmende Substanzen

Eine gleichzeitige Anwendung von Omeprazol im nicht-nüchternen Zustand hatte keine klinisch relevante Wirkung auf das pharmakokinetische Profil von Tepotinib (Einzeldosis von 450 mg) oder dessen Metaboliten (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte für Tepotinib von 110 % für AUC_{inf} (90%-KI: 102; 119) und von 104 % für C_{max} (90%-KI: 93; 117); eine ähnliche Wirkung wurde auf die Metaboliten beobachtet).

Wirkungen von Tepotinib auf andere Arzneimittel

P-gp-Substrate

Tepotinib ist ein P-gp-Inhibitor. Die orale Verabreichung von Tepotinib 450 mg einmal täglich über 8 Tage führte zu einem Anstieg der AUC des sensitiven P-gp-Substrats Dabigatranetexilat um etwa 50 % und der C_{max} um etwa 40 %. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung kann eine Dosisanpassung von Dabigatranetexilat erforderlich werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen P-gp-abhängigen Substanzen mit enger therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Aliskiren, Everolimus, Sirolimus) und TEPMETKO ist Vorsicht geboten, und es wird eine Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.

BCRP-Substrate

Tepotinib kann den Transport von Substraten des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) *in vitro* hemmen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Überwachung auf Nebenwirkungen von sensitiven BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Methotrexat, Topotecan) wird bei gleichzeitiger Anwendung mit TEPMETKO empfohlen.

OCT- und MATE-Substrate

Auf Grundlage von *In-vitro*-Daten könnte Tepotinib oder sein Metabolit, die Exposition gegenüber Substraten der Transporter OCT1 und 2 sowie MATE1 und 2 verändern (siehe Abschnitt 5.2). Das klinisch relevanteste Beispiel für Substrate solcher Transporter ist Metformin. Eine Überwachung der klinischen Wirkung von Metformin wird bei gleichzeitiger Anwendung mit TEPMETKO empfohlen.

CYP3A4-Substrate

Eine Mehrfachgabe von Tepotinib 450 mg oral einmal täglich hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik des sensitiven CYP3A4-Substrats Midazolam.

Hormonelle Kontrazeptiva

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Tepotinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva vermindert. Daher müssen Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis zusätzlich eine Barrieremethode verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis zusätzlich eine Barrieremethode verwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine Barriere-Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Tepotinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des Wirkmechanismus und der tierexperimentellen Befunde kann Tepotinib den Fötus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

TEPMETKO darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Tepotinib ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter oder männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind über das potentielle Risiko für den Fötus aufzuklären.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Tepotinib oder seiner Metaboliten in die Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Milchbildung beim Menschen vor. Das Stillen soll während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Tepotinib auf die Fertilität vor. In präklinischen Studien zur Toxizität an Ratten und Hunden wurden bei wiederholter Gabe keine morphologischen Veränderungen der männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane festgestellt, abgesehen von einer reduzierten Sekretion der Bläschendrüse männlicher Ratten unter einer mit der klinischen Humanexposition vergleichbaren Dosis (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TEPMETKO hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 20 % der mit Tepotinib in der empfohlenen Dosis in der Zielindikation behandelten Patienten auftraten, sind Ödeme (77,3 % der Patienten), überwiegend peripheres Ödem (65,6 %), Übelkeit (30,2 %), Hypoalbuminämie (28,5 %), Diarrhoe (27,8 %) und Anstieg des Kreatinins (27,1 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten beobachtet wurden, sind peripheres Ödem (3,1 %), generalisiertes Ödem (2,1 %) und ILD (1,4 %).

Bei 23,7 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung führten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen führten, sind peripheres Ödem (4,5 %), Ödem (1,0 %), Ödem im Genitalbereich (1,0 %) und ILD (1,0 %).

Bei 49,1 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem vorübergehenden Absetzen der Behandlung führten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der Patienten zu einem vorübergehenden Absetzen führten, sind peripheres Ödem (18,6 %), Anstieg des Kreatinins (5,8 %), generalisiertes Ödem (3,8 %), Ödem (3,8 %), ALT-Anstieg (2,7 %), Übelkeit (2,7 %) und Anstieg der Amylase (2,1 %).

Bei 34,0 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, die zu einer Dosisreduktion führten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der Patienten zu einer Dosisreduktion führten, sind peripheres Ödem (15,1 %), Anstieg des Kreatinins (3,1 %), generalisiertes Ödem (2,7 %) und Ödem (2,4 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in der nachstehenden Liste beschriebenen Nebenwirkungen spiegeln die Tepotinib-Exposition bei 484 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren wider, die an fünf offenen Studien teilnahmen und Tepotinib als Monotherapie in einer Dosis von 450 mg einmal täglich erhielten. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen beruht auf der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache, die bei 291 Patienten beobachtet wurden, die mit Tepotinib in der empfohlenen Dosis in der Zielindikation behandelt wurden. Hingegen beruhen die Häufigkeiten für Veränderungen von Laborparametern auf einer Verschlechterung um mindestens 1 Grad und Verschiebungen auf \geq Grad 3. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 27,6 Wochen (Bereich 0 bis 220).

Die aufgeführten Häufigkeiten sind möglicherweise nicht vollständig auf Tepotinib allein zurückzuführen, sondern können zusätzlich durch die zugrundeliegende Erkrankung oder andere begleitend angewendete Arzneimittel bedingt sein.

Der Schweregrad von Nebenwirkungen wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) gemäß folgender Definition bewertet: Grad 1 = gering, Grad 2 = mittelschwer, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod.

Den unten verwendeten Häufigkeitsangaben liegen folgende Definitionen zugrunde:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen bei Patienten mit NSCLC und METex14-Skipping-Veränderungen (VISION)

Systemorganklasse/Nebenwirkung	TEPMETKO N = 291		
	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade %	Grad ≥ 3 %
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>			
Abnahme von Albumin *	Sehr häufig	76	7,9
<u>Herzerkrankungen</u>			
QT-Verlängerung *	Häufig	2,1	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>			
ILD-artige Reaktionen ^{a*}	Häufig	2,7	0,3
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>			
Übelkeit	Sehr häufig	30	1,0
Diarrhoe	Sehr häufig	28	0,3
Anstieg der Amylase *	Sehr häufig	23	4,5
Anstieg der Lipase *	Sehr häufig	18	4,5
Erbrechen	Sehr häufig	14	1,0
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>			
Anstieg der alkalischen Phosphatase (ALP) *	Sehr häufig	48	1,7
Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) *	Sehr häufig	43	4,1
Anstieg der Aspartataminotransferase (AST) *	Sehr häufig	34	3,1
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>			
Anstieg des Kreatinins *	Sehr häufig	55	0,3
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>			
Ödem ^{b*}	Sehr häufig	77	13

* Weitere Informationen zu den jeweiligen Nebenwirkungen finden sich nachstehend.

a beinhaltet die Begriffe interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akutes respiratorisches Versagen

b beinhaltet die Begriffe peripheres Ödem, Ödem, generalisiertes Ödem, Ödem im Genitalbereich, Gesichtsoedem, lokalisiertes Ödem, periorbitales Ödem, periphere Schwellung, Skrotumödem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankung

Über interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-artige Nebenwirkungen wurde bei 8 Patienten (2,7 %) berichtet, darunter 1 Fall des Grades 3 oder höher. Schwerwiegende Fälle traten bei 4 Patienten auf (1,4 %), 1 Fall verlief tödlich. Die Behandlung wurde bei 5 Patienten dauerhaft und bei 3 Patienten vorübergehend abgesetzt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer ILD betrug 9,4 Wochen. Klinische Empfehlungen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Anstieg der Leberenzyme

Ein ALT- und/oder AST-Anstieg führte bei 1 Patienten zum dauerhaften Absetzen, gelegentlich zu einem vorübergehenden Absetzen (3,1 %) oder einer Dosisreduktion (0,7 %) von Tepotinib. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines von Prüfern als unerwünschtes Ereignis berichteten ALT- und/oder AST-Anstiegs jeglichen Grades betrug 6,1 Wochen, und die mediane Zeit bis zur Rückbildung lag bei 4,9 Wochen. 82 % der Patienten erholten sich von allen Ereignissen. Klinische Empfehlungen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

ALP-Anstiege führten nicht zu Dosisreduktionen oder zu einem vorübergehenden oder dauerhaften Absetzen der Behandlung. Die beobachteten ALP-Anstiege gingen nicht mit Cholestase einher. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines von Prüfern als unerwünschtes Ereignis berichteten ALP-Anstiegs jeglichen Grades betrug 4,4 Wochen, und die mediane Zeit bis zur Rückbildung lag bei 11 Wochen. 60 % der Patienten erholten sich von allen Ereignissen.

Ödem

Das am häufigsten berichtete Ereignis war peripheres Ödem (65,6 % der Patienten), gefolgt von Ödem (9,3 %) und generalisiertem Ödem (5,8 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ödems jeglichen Grades betrug 9,0 Wochen, und die mediane Zeit bis zur Rückbildung lag bei 69 Wochen. 17 % der Patienten erholten sich von allen Ereignissen. Bei 7,2 % der Patienten traten Ödem-Ereignisse auf, die zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung führten, darunter periphere Ödeme bei 4,5 % der Patienten. Wegen eines Ödems wurde bei 26 % der Patienten die Behandlung vorübergehend abgesetzt und bei 21 % der Patienten die Dosis reduziert. Am häufigsten führten periphere Ödeme zu einem vorübergehenden Absetzen der Behandlung und zu Dosisreduktionen (19 % bzw. 15 %). Generalisierte Ödeme führten bei 2,7 % der Patienten zu einer Dosisreduktion, bei 3,8 % der Patienten zu einem vorübergehenden und bei 0,7 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Anstieg des Kreatinins

Ein Kreatinin-Anstieg führte bei 2 Patienten (0,7 %) zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung, bei 5,8 % der Patienten zu einem vorübergehenden Absetzen und bei 3,1 % der Patienten zu einer Dosisreduktion. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines von Prüfern als unerwünschtes Ereignis berichteten Kreatinin-Anstiegs betrug 3,1 Wochen, und die mediane Zeit bis zur Rückbildung lag bei 11 Wochen. 61 % der Patienten erholten sich von allen Ereignissen. Die beobachteten Kreatinin-Anstiege werden im Wesentlichen auf die Hemmung der renalen tubulären Sekretion zurückgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Hypoalbuminämie

Hypoalbuminämien schienen lange anzudauern, bedingten jedoch kein dauerhaftes Absetzen der Behandlung. Eine Dosisreduktion (1,0 %) und ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung (1,4 %) waren selten erforderlich. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer von Prüfern als unerwünschtes Ereignis berichteten Hypoalbuminämie jeglichen Grades betrug 9,4 Wochen; die mediane Zeit bis zur Rückbildung konnte nicht geschätzt werden. 27 % der Patienten erholten sich von allen Ereignissen.

Anstieg der Amylase oder Lipase

Von Prüfern als unerwünschtes Ereignis berichtete Amylase- oder Lipase-Anstiege waren asymptomatisch und nicht mit Pankreatitis assoziiert. Bei 3,1 % der Patienten wurde die Behandlung vorübergehend abgesetzt, und in keinem Fall war ein dauerhaftes Absetzen oder eine Dosisreduktion erforderlich. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Lipase-/Amylase-Anstiegs jeglichen Grades betrug 12 Wochen und die mediane Zeit bis zur Rückbildung lag bei 5,9 Wochen. 65 % der Patienten erholten sich von allen Ereignissen.

QTc-Verlängerung

QTcF-Verlängerungen auf > 500 ms wurden bei 6 Patienten (2,1 %) festgestellt, eine QTcF-Verlängerung von mindestens 60 ms gegenüber dem Ausgangswert bei 15 Patienten (5,2 %) (siehe Abschnitt 4.4). Die Befunde waren isoliert und asymptomatisch; ihre klinische Signifikanz ist unbekannt.

Zusätzliche Informationen zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 291 Patienten mit *MET*ex14-Skipping-Veränderungen in der VISION-Studie, die 450 mg Tepotinib einmal täglich erhielten, waren 78 % 65 Jahre alt oder älter und 8 % waren 85 Jahre alt oder älter. Das Auftreten von Ereignissen des Grades ≥ 3 nahm mit dem Alter zu. Behandlungsbedingte schwerwiegende Ereignisse traten bei Patienten zwischen ≥ 75 Jahren und < 85 Jahren (19,8 %) oder Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren (20,8 %) häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren (7,8 %); allerdings ist dieser Vergleich angesichts der geringen Fallzahl von Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren von begrenzter Aussagekraft.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Tepotinib wurde in Dosen bis zu 1 261 mg untersucht, allerdings sind die Erfahrungen mit Dosen über der empfohlenen therapeutischen Dosis begrenzt.

Es ist damit zu rechnen, dass die Symptome einer Überdosierung im Spektrum der bekannten Nebenwirkungen liegen (siehe Abschnitt 4.8). Es gibt kein spezifisches Antidot für TEPMETKO. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomgeleitet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX21

Wirkmechanismus

Tepotinib ist ein reversibler kleinmolekularer Adenosintriphosphat-(ATP-)kompetitiver MET-Inhibitor des Typs I. Tepotinib hemmt dosisabhängig die MET-Phosphorylierung und die MET-abhängige nachgelagerte Signaltransduktion über Signalwege der Phosphatidylinositol-3-Kinase/Proteinkinase B (PI3K/Akt) und der mitogenaktivierten Proteinkinase/extrazellulären signalregulierten Kinase (MAPK/ERK).

Tepotinib zeigte eine ausgeprägte antitumorale Aktivität in Tumoren mit onkogener Aktivierung von *MET*, wie *MET*ex14-Skipping-Veränderungen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

In der Konzentrations-QTc-Analyse wurde eine konzentrationsabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls festgestellt. In der empfohlenen Dosierung wurden bei Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren im Mittel keine erheblichen Verlängerungen des QTc-Intervalls (d. h. > 20 ms) festgestellt. Die Auswirkungen von Tepotinib in suprathérapeutischer Exposition auf das QTc-Intervall wurden nicht untersucht. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Feststellung des METex14-Skipping-Status

In klinischen Studien erfolgte die Identifizierung von METex14-Skipping-Veränderungen mittels Next-Generation-Sequencing entweder unter Verwendung von RNA oder (bei einem Patienten) DNA, die aus formalinfixiertem, in Paraffin eingebettetem (FFPE) Tumorgewebe extrahiert wurde, oder unter Verwendung von zirkulierender zellfreier DNA aus dem Blutplasma. Zusätzlich stand für Patienten in Japan eine RNA-basierter Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) Methode zur Verfügung, spezifisch für die Erkennung von METex14-Skipping-Veränderungen in gefrorenem Frischgewebe.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tepotinib wurde in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Studie (VISION) an erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping-Veränderungen beurteilt (n = 275). Die Patienten hatten einen ECOG-PS (Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 oder 1 und waren entweder therapienaiv oder hatten unter bis zu 2 vorherigen systemischen Therapielinien eine Tumorprogression erlitten. Neurologisch stabile Patienten mit Metastasen des zentralen Nervensystems konnten an der Studie teilnehmen. Patienten mit aktivierenden Veränderungen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten erhielten Tepotinib als Erstlinientherapie (50 %), als Zweitlinientherapie (32 %) oder im Rahmen einer späteren Therapielinie (18 %).

Bei Patienten, die Tepotinib als Zweitlinientherapie oder im Rahmen einer späteren Therapielinie (n = 138) erhielten, lag das mediane Alter bei 71 Jahren (Bereich 41 bis 89), 51 % waren Frauen und 49 % Männer. In der Mehrzahl handelte es sich um weiße Patienten (55 %), gefolgt von asiatischen (38 %). 54 % der Patienten hatten niemals geraucht, 29 % waren ehemalige Raucher. Die meisten Patienten waren ≥ 65 Jahre (75 %) und 36 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. Die Mehrzahl der Patienten (96 %) wies eine Erkrankung im Stadium IV auf, 80 % hatten eine Adenokarzinom-Histologie. Bei 13 % der Patienten lagen stabile Hirnmetastasen vor. 86 % der Patienten hatten zuvor eine Platin-basierte Krebstherapie erhalten und 53 % eine Krebstherapie mit Immuntherapie, wobei 37 % der Patienten die Immuntherapie als Monotherapie erhalten hatten. METex14-Skipping wurde bei 43 % der Patienten prospektiv mittels Tumorgewebetestung und bei 36 % der Patienten mittels Blutplasmatestung nachgewiesen. Bei 21 % der Patienten lieferten beide Methoden ein positives Ergebnis.

Die Patienten erhielten 450 mg Tepotinib einmal täglich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 6,67 Monate (Bereich 0,03 bis 50,60).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das bestätigte objektive Ansprechen (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen) gemäß RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) nach Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungsgremium (*Independent Review Committee, IRC*). Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens und des progressionsfreien Überlebens, beurteilt durch das IRC, sowie das Gesamtüberleben.

Klinische Ergebnisse in der VISION-Studie gemäß IRC-Beurteilung

Wirksamkeitsparameter	Gesamtpopulation N = 275	Vorbehandelte Patienten N = 138
<u>Objektive Ansprechrate (ORR), %</u> ^α [95%-KI]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
<u>Mediane Dauer des Ansprechens (mDoR), Monate</u> ^β [95%-KI]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

IRC = Unabhängiges Prüfungsgremium (*Independent Review Committee*), KI = Konfidenzintervall

α Umfasst ausschließlich Fälle von partiellem Ansprechen

β Produkt-Grenzwert-(Kaplan-Meier-)Schätzwerte, 95%-KI für den Median, berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode

Das Wirksamkeitsergebnis war unabhängig von der Testmethode (Blutplasma- oder Tumorproben), die zur Ermittlung des *MET*ex14-Skipping-Status verwendet wurde. In Subgruppenanalysen (nach vorheriger Therapie, Vorliegen von Hirnmetastasen und Alter) wurden einheitliche Wirksamkeitsergebnisse beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TEPMETKO eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Gabe einer Einzeldosis von 450 mg Tepotinib im nicht-nüchternen Zustand wurde eine mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 71,6 % beobachtet; die mediane Zeit bis zur C_{max} lag bei 8 Stunden (Bereich 6 bis 12 Stunden).

In Gegenwart von Nahrung (fett- und kalorienreiches Standardfrühstück) erhöhte sich die AUC von Tepotinib etwa um das 1,6-Fache und die C_{max} um das 2-Fache.

Verteilung

Im menschlichen Plasma ist Tepotinib in hohem Maß proteingebunden (98 %). Das mittlere Verteilungsvolumen (V_z) von Tepotinib nach Gabe einer intravenösen Tracerdosis (geometrischer Mittelwert und geoVK%) betrug 574 l (14,4 %).

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Tepotinib ein Substrat für P-Glycoprotein (P-gp) ist (siehe Abschnitt 4.5).

Biotransformation

Insgesamt ist Metabolismus ein wichtiger Eliminationsweg, aber keiner der einzelnen Metabolisierungswege war für mehr als 25 % der Elimination von Tepotinib verantwortlich. Es wurde nur ein einziger zirkulierender Hauptmetabolit im Plasma identifiziert: MSC2571109A. Der zirkulierende Hauptmetabolit trägt nur unwesentlich zur allgemeinen Wirksamkeit von Tepotinib beim Menschen bei.

In-vitro-Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen

Wirkungen von Tepotinib auf andere Transporter: Tepotinib oder sein zirkulierender Hauptmetabolit hemmt in klinisch relevanten Konzentrationen P-gp, BCRP, OCT1 und 2 und MATE1 und 2. In klinisch relevanten Konzentrationen stellt Tepotinib kein Risiko für das organische Anionentransporter-Polypeptid (OATB) 1B1 und OATP1B3 oder organische Anionentransporter (OAT) 1 und 3 dar.

Wirkungen von Tepotinib auf UDP-Glucuronosyltransferase (UGT): Tepotinib ist in klinisch relevanten Konzentrationen ein UGT1A9-Hemmer, die klinische Relevanz ist jedoch unbekannt. Tepotinib und sein zirkulierender Hauptmetabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren der anderen Isoformen (UGT1A1/3/4/6 und 2B7/15/17).

Wirkungen von Tepotinib auf CYP-450-Enzyme: In klinisch relevanten Konzentrationen sind weder Tepotinib noch sein zirkulierender Hauptmetabolit mit dem Risiko einer Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 verbunden. Tepotinib und sein zirkulierender Hauptmetabolit bewirken keine Induktion von CYP1A2 und 2B6.

Elimination

Nach intravenöser Anwendung von Einzeldosen wurde eine systemische Gesamtclearance (geometrischer Mittelwert und geoVK%) von 12,8 l/h beobachtet.

Nach einmaliger oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 450 mg Tepotinib wurde Tepotinib überwiegend über die Fäzes ausgeschieden (ungefähr 78 % der Dosis wurden in den Fäzes wiedergefunden), während die urinäre Ausscheidung eine untergeordnete Rolle spielte.

Die biliäre Ausscheidung von Tepotinib stellt einen wesentlichen Eliminationsweg dar. Bei 45 % bzw. 7 % der radioaktiven Gesamtdosis in den Fäzes bzw. im Urin handelte es sich um unverändertes Tepotinib. Nur rund 3 % der radioaktiven Gesamtdosis in den Fäzes waren auf den zirkulierenden Hauptmetaboliten zurückzuführen.

Die effektive Halbwertszeit von Tepotinib beträgt etwa 32 h. Nach wiederholter täglicher Gabe von 450 mg Tepotinib belief sich die mediane Akkumulation auf das 2,5-Fache im Fall der C_{max} und auf das 3,3-Fache im Fall der AUC_{0-24h} .

Dosis- und Zeitabhängigkeit

Die Tepotinib-Exposition nimmt über den klinisch relevanten Dosisbereich bis 450 mg annähernd dosisproportional zu. Die Pharmakokinetik von Tepotinib veränderte sich im Zeitverlauf nicht.

Besondere Patientengruppen

In einer populationspharmakokinetischen Analyse zeigte sich kein klinisch bedeutsamer Effekt hinsichtlich Alter (Bereich 18 bis 89 Jahre), Rasse, Geschlecht oder Körpergewicht auf die Pharmakokinetik von Tepotinib. Zu anderen ethnischen Zugehörigkeiten als kaukasisch und asiatisch liegen nur begrenzte Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde keine klinisch bedeutsame Veränderung der Exposition beobachtet. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wurden nicht in klinische Studien aufgenommen.

Leberfunktionsstörung

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 450 mg war die Tepotinib-Exposition bei gesunden Probanden und Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) vergleichbar, während sie bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) etwas niedriger lag als bei gesunden Probanden (AUC um 13 % und C_{\max} um 29 % vermindert). Bezogen auf die Konzentrationen von ungebundenem Tepotinib war die AUC bei Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Leberfunktionsstörung etwa 13 % bzw. 24 % höher als bei gesunden Probanden. Die Pharmakokinetik von Tepotinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Genotoxizität

In-vitro- und *In-vivo*-Studien ergaben keine Hinweise auf mutagene oder genotoxische Wirkungen von Tepotinib. Jedoch lieferte die im *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Ratten angewendete maximal erreichbare Dosis (maximum feasible dose, MFD) eine geschätzte systemische Exposition, die fast 3-fach geringer war als die klinische Plasma-Exposition. Der zirkulierende Hauptmetabolit hat sich als nicht-mutagen erwiesen.

Kanzerogenität

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von Tepotinib durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

In einer ersten Studie zur embryofetalen Entwicklung wurden trächtige Kaninchen während der Organogenese mit oralen Dosen von 50, 150 und 450 mg/kg/Tag Tepotinibhydrochlorid-Hydrat behandelt. Die Dosis von 450 mg/kg (ungefähr 61 % der Humanexposition unter der empfohlenen Dosis von TEPMETKO 450 mg einmal täglich auf Basis der AUC) wurde aufgrund schwerer maternaltoxischer Effekte abgesetzt. In der Gruppe mit 150 mg/kg (ungefähr 40 % der Humanexposition unter der klinischen Dosis von 450 mg) kam es bei zwei Tieren zu Aborten und ein Tier starb vorzeitig. Bei Dosen von ≥ 150 mg/kg/Tag wurde eine Verminderung des mittleren Körpergewichts der Feten beobachtet. Unter der Dosis von 50 mg/kg/Tag (ungefähr 14 % der Humanexposition unter der klinischen Dosis von 450 mg) und 150 mg/kg/Tag wurde eine dosisabhängige Zunahme von Skelettfehlbildungen verzeichnet, darunter Malrotation der Vorder- und/oder Hinterpfoten mit gleichzeitiger Verformung der Scapula und/oder Fehlstellung der Clavicula und/oder des Calcaneus und/oder Talus.

In der zweiten Studie zur embryofetalen Entwicklung wurden trächtige Kaninchen während der Organogenese mit oralen Dosen von 0,5, 5 und 25 mg/kg/Tag Tepotinibhydrochlorid-Hydrat behandelt. Es wurden zwei fehlgebildete Feten mit Malrotation der Hinterläufe beobachtet: ein Fetus in der Gruppe mit 5 mg/kg (ungefähr 0,21 % der Humanexposition unter der empfohlenen Dosis von TEPMETKO von 450 mg einmal täglich auf Basis der AUC) und ein Fetus in der Gruppe mit 25 mg/kg (ungefähr 1,3 % der Humanexposition unter der klinischen Dosis von 450 mg), zusammen mit einer generell erhöhten Inzidenz von Feten mit Hyperextension der Hinterläufe.

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Tepotinib zur Beurteilung einer möglichen Beeinträchtigung der Fertilität durchgeführt. In den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden wurden keine morphologischen Veränderungen der männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane festgestellt, abgesehen von einer reduzierten Sekretion der Bläschendrüse männlicher Ratten in einer 4-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe unter einer Dosis von 450 mg/kg/Tag (vergleichbar mit der Humanexposition unter der klinischen Dosis von 450 mg).

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Tepotinib sehr persistent und toxisch für die Umwelt sein kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 3350
Triacetin
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Polyvinylchlorid-Polyethylen-Polyvinylidenchlorid-Polyethylen-Polyvinylchlorid (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC)-Blisterpackung. Packung mit 60 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Umweltrisiko darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1596/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPMETKO 225 mg Filmtabletten
Tepotinib

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 225 mg Tepotinib (als Hydrochlorid-Hydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1596/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

tepmetko

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPMETKO 225 mg Tabletten
Tepotinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

TEPMETKO 225 mg Filmtabletten Tepotinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TEPMETKO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von TEPMETKO beachten?
3. Wie ist TEPMETKO einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TEPMETKO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TEPMETKO und wofür wird es angewendet?

TEPMETKO enthält den Wirkstoff Tepotinib. Dieser gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten „Proteinkinase-Hemmer“, die zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden.

TEPMETKO wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Lungenkrebs angewendet, der sich in anderen Teilen des Körpers ausgebreitet hat oder nicht operiert werden kann. Das Arzneimittel wird dann eingesetzt, wenn die Tumorzellen eine Veränderung des *MET*-Gens (mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor) aufweisen und die bisherige Behandlung die Erkrankung nicht aufhalten konnte.

Eine Veränderung des *MET*-Gens kann zur Bildung eines anormalen Proteins führen, das wiederum ein unkontrolliertes Zellwachstum und Krebs verursachen kann. TEPMETKO kann das Krebswachstum verlangsamen oder stoppen, indem es die Aktivität dieses anormalen Proteins blockiert. Es kann auch dazu beitragen, den Tumor zu verkleinern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von TEPMETKO beachten?

TEPMETKO darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tepotinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Probleme mit der Lunge oder mit der Atmung

TEPMETKO kann manchmal plötzliche Schwierigkeiten beim Atmen verursachen, möglicherweise in Verbindung mit Fieber und Husten. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen neue Symptome entwickeln oder wenn sich bereits bestehende Symptome verschlimmern (siehe Abschnitt 4), da es sich um Anzeichen einer schwerwiegenden Lungenerkrankung (interstitielle Lungenerkrankung) handeln könnte, die eine unverzügliche medizinische Behandlung erfordert. Ihr Arzt muss Sie möglicherweise mit anderen Arzneimitteln behandeln und Ihre Behandlung mit TEPMETKO unterbrechen.

Überwachung der Leberfunktion

Ihr Arzt wird vor der Behandlung mit TEPMETKO und bei Bedarf auch während der Behandlung Blutuntersuchungen vornehmen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen.

Überwachung der Herzfunktion

Ihr Arzt führt im Laufe der Behandlung nach Bedarf EKG-Untersuchungen durch, um zu überprüfen, ob TEPMETKO Ihren Herzrhythmus beeinflusst.

Empfängnisverhütung

Dieses Arzneimittel darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, da es dem ungeborenen Kind schaden kann. Männer und Frauen müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Ihr Arzt wird Sie zu geeigneten Methoden der Empfängnisverhütung beraten. Siehe „Schwangerschaft“ unten.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Einnahme von TEPMETKO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von TEPMETKO beeinflussen:

- Carbamazepin – zur Behandlung von epileptischen Anfällen oder Nervenschmerzen
- Phenytoin – zur Behandlung von epileptischen Anfällen (Krämpfen)
- Rifampicin – zur Behandlung von Tuberkulose (TB)
- Johanniskraut – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen
- Itraconazol oder Ketoconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Ritonavir, Saquinavir oder Nelfinavir – zur Behandlung von HIV-Infektionen
- Chinidin oder Verapamil – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen

TEPMETKO könnte die Wirksamkeit der folgenden Arzneimittel beeinflussen und/oder deren Nebenwirkungen verstärken:

- Dabigatran – zur Vorbeugung von Schlaganfällen oder Venenthrombosen/Lungenembolien
- Digoxin – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder anderen Herzproblemen
- Aliskiren – zur Behandlung von Bluthochdruck
- Everolimus – zur Behandlung von Krebs
- Sirolimus – zur Vorbeugung von Organabstoßungen bei transplantierten Patienten
- Rosuvastatin – zur Behandlung von hohen Fettwerten im Blut
- Methotrexat – zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen oder Krebs
- Topotecan – zur Behandlung von Krebs
- Metformin – zur Behandlung von Diabetes

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nehmen Sie TEPMETKO nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, es sei denn auf ausdrücklichen Rat Ihres Arztes. Dieses Arzneimittel könnte dem ungeborenen Kind schaden. Vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO wird ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel anwenden (z. B. „die Pille“), da Sie während dieser Zeit eine zweite Verhütungsmethode anwenden müssen.

Männer müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine Barriere-Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft ihrer Partnerin zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Sie über geeignete Methoden der Empfängnisverhütung informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TEPMETKO über die Muttermilch auf den Säugling übergeht. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis dürfen Sie Ihr Kind nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TEPMETKO hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

TEPMETKO enthält Lactose

TEPMETKO enthält 4,4 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist TEPMETKO einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Tabletten TEPMETKO einmal täglich zum Einnehmen. Sie können das Arzneimittel so lange täglich einnehmen, wie Sie davon profitieren und keine unerträglichen Nebenwirkungen haben. Bei unerträglichen Nebenwirkungen kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Dosis auf 1 Tablette täglich zu reduzieren oder die Behandlung für einige Tage zu unterbrechen.

Nehmen Sie die Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit oder kurz danach ein, schlucken Sie die Tabletten unzerkaut im Ganzen. So wird sichergestellt, dass die volle Dosis in den Körper aufgenommen wird.

Wenn Sie eine größere Menge von TEPMETKO eingenommen haben, als Sie sollten

Die Erfahrungen mit einer Überdosierung von TEPMETKO sind begrenzt. Die Symptome einer Überdosierung ähneln höchstwahrscheinlich denen, die unter „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführt sind (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie eine größere Menge von TEPMETKO eingenommen haben als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von TEPMETKO vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis von TEPMETKO ausgelassen haben, holen Sie die Einnahme nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Ihre nächste Dosis innerhalb der nächsten 8 Stunden fällig ist, überspringen Sie die ausgelassene Dosis und nehmen Sie die nächste Dosis zum regulären Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Probleme mit der Lunge oder mit der Atmung

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen neue Symptome entwickeln oder bereits bestehende Symptome verschlimmern, zum Beispiel plötzliche Atemprobleme, Husten oder Fieber. Es könnte sich um Anzeichen einer schwerwiegenden Lungenerkrankung handeln (interstitielle Lungenerkrankung), die eine unverzügliche medizinische Behandlung erfordert. Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Sonstige Nebenwirkungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen sonstige Nebenwirkungen auftreten. Diese können umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwellung aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen im Körper (Ödem)
- Übelkeit oder Erbrechen
- Durchfall
- Erhöhte Spiegel von Kreatinin im Blut (ein Zeichen für mögliche Nierenprobleme)
- Erhöhte Spiegel von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase oder alkalischer Phosphatase im Blut (ein Zeichen für mögliche Leberprobleme)
- Erhöhte Spiegel von Amylase oder Lipase im Blut (ein Zeichen für mögliche Probleme des Verdauungssystems)
- Reduzierte Spiegel des Proteins Albumin im Blut

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Veränderung in der elektrischen Aktivität des Herzens, sichtbar im EKG (QT-Verlängerung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TEPMETKO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verw.bis“/“EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TEPMETKO enthält

- Der Wirkstoff ist Tepotinib. Jede Filmtablette enthält 225 mg Tepotinib (als Hydrochlorid-Hydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat und mikrokristalline Cellulose im Tablettkern sowie Hypromellose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2, „TEPMETKO enthält Lactose“), Macrogol 3350, Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172) und Titandioxid (E171) im Filmüberzug.

Wie TEPMETKO aussieht und Inhalt der Packung

TEPMETKO Filmtabletten sind weiß-rosa, oval, bikonvex, mit einer Größe von ungefähr 18 x 9 mm und der Prägung „M“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Jede Packung enthält 60 Tabletten in einer transparenten Blisterpackung, bestehend aus einer mehrschichtigen Komposit-Formfolie und einer Aluminium-Verschlussfolie.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.