

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TEPMETKO 225 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tepotinibum 225 mg (jako tepotinibi hydrochloridum hydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílo-růžová oválná bikonvexní potahovaná tableta o velikosti přibližně 18 x 9 mm s vyraženým „M“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TEPMETKO jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) se změnami vedoucími ke skipping mutacím exonu 14 (*MET*ex14) genu pro faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem se zkušenostmi v použití protinádorových přípravků a prováděna pod jeho dohledem.

Před zahájením léčby přípravkem TEPMETKO má být přítomnost skipping mutací *MET*ex14 potvrzena validovanou testovací metodou (viz bod 4.4 a 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka je 450 mg tepotinibu (2 tablety) užívané jednou denně. V léčbě se má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos.

Pokud pacient vynechá denní dávku, může ji užít hned, jakmile si vzpomene, ještě ten samý den, pokud další dávka nemá být podána za dobu kratší než 8 hodin.

Úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků

Doporučená snížená dávka z důvodu zvládnutí nežádoucích účinků je 225 mg (1 tableta) denně. Podrobná doporučení k úpravě dávky jsou uvedena v tabulce níže.

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávky
Intersticiální plicní onemocnění (ILD) (viz bod 4.4)	Všechny stupně	Při podezření na ILD přípravek TEPMETKO vysaďte. Pokud je ILD potvrzeno, léčbu přípravkem TEPMETKO trvale ukončete.
Zvýšená hodnota ALT a/nebo AST bez zvýšení hodnoty celkového bilirubinu (viz bod 4.4)	ALT a/nebo AST vyšší než 5násobek až 20násobek horní meze normálního rozmezí	Přípravek TEPMETKO vysaďte až do obnovení výchozích hodnot ALT/AST. Pokud dojde k obnovení výchozích hodnot do 7 dnů, znovu zahajte léčbu přípravkem TEPMETKO ve stejné dávce; jinak znovu zahajte léčbu přípravkem TEPMETKO ve snížené dávce.
	ALT a/nebo AST vyšší než 20násobek horní meze normálního rozmezí	Léčbu přípravkem TEPMETKO trvale ukončete.
Zvýšená hodnota ALT a/nebo AST se zvýšením hodnoty celkového bilirubinu při absenci cholestázy či hemolýzy (viz bod 4.4)	ALT a/nebo AST vyšší než 3násobek horní meze normálního rozmezí s hodnotou celkového bilirubinu vyšší než 2násobek horní meze normálního rozmezí	Léčbu přípravkem TEPMETKO trvale ukončete.
Jiné nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3 nebo vyšší	Snižte dávku přípravku TEPMETKO na 225 mg, dokud se nežádoucí účinek nezlepší na stupeň ≤ 2 . Lze také zvážit dočasné přerušování léčby přípravkem TEPMETKO na dobu ne delší než 21 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 89 ml/min) se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Farmakokinetika a bezpečnost tepotinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) nebyly zkoumány. Použití přípravku TEPMETKO u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se proto nedoporučuje.

Odhady funkce ledvin založené na hladině kreatininu v séru (clearance kreatininu nebo odhadovaná rychlost glomerulární filtrace) je nutné interpretovat s opatrností (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Farmakokinetika a bezpečnost tepotinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nebyly zkoumány. Použití přípravku TEPMETKO u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se proto nedoporučuje.

Starší pacienti

Úprava dávky u pacientů ve věku 65 let a vyšším není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tepotinibu u pediatrických pacientů ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek TEPMETKO je určen k perorálnímu podání. Tableta (tablety) se užívá (užívají) s jídlem a má/mají se spolknout celá/celé, aby bylo zajištěno, že byla podána celá dávka.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zhodnocení stavu skipping mutací *METex14*

Při detekování přítomnosti mutací vedoucích ke skippingu *METex14* ze vzorku tkáně nebo ze vzorku plazmy je důležité, aby byly zvoleny dostatečně validované a solidní testy, aby se zabránilo falešně negativním či falešně pozitivním výsledkům. Charakteristiky testů použitých v klinických studiích zmiňuje bod 5.1.

Intersticiální plicní onemocnění a pneumonitida

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (včetně pneumonitidy) byly hlášeny u pacientů, kteří užívali tepotinib v monoterapii v doporučeném dávkovacím režimu; tyto nežádoucí účinky mohou být fatální (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni z hlediska plicních symptomů ukazujících na nežádoucí účinky podobné ILD. Přípravek TEPMETKO se má vysadit a pacienti musí být okamžitě vyšetřeni pro jinou diagnózu nebo na specifickou etiologii intersticiálního plicního onemocnění. Pokud je intersticiální plicní onemocnění potvrzeno, musí být léčba přípravkem TEPMETKO trvale ukončena a pacient musí být odpovídajícím způsobem léčen.

Monitorování hladin jaterních enzymů

Zvýšení hladin ALT a/nebo AST bylo hlášeno u pacientů, kteří užívali tepotinib v monoterapii v doporučeném dávkovacím režimu (viz bod 4.8).

Hladiny jaterních enzymů (ALT a AST) a bilirubinu mají být monitorovány před zahájením léčby přípravkem TEPMETKO a poté je-li to klinicky indikováno. Pokud dojde ke zvýšení hodnot na stupeň 3 nebo vyšší (ALT a/nebo AST vyšší než 5násobek horní meze normálního rozmezí), doporučuje se úprava dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.2).

Prodloužení intervalu QTc

U omezeného počtu pacientů bylo hlášeno prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8). U pacientů s rizikem vývoje prodloužení intervalu QTc včetně pacientů se známými poruchami elektrolytů nebo léčených souběžně přípravky, o nichž je známo, že mohou způsobovat prodloužení intervalu QTc, se doporučuje monitorování, jak je klinicky indikováno (např. EKG, elektrolyty).

Embryofetální toxicita

Tepotinib může při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby přípravkem TEPMETKO doporučuje provádění těhotenských testů. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem TEPMETKO a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Je nutné se vyhnout souběžnému podávání přípravku TEPMETKO se silnými induktory CYP a P-gp nebo silnými duálními inhibitory CYP3A a P-gp (viz bod 4.5).

Interpretace laboratorních vyšetření

Studie *in vitro* ukazují, že tepotinib nebo jeho hlavní metabolit inhibuje proteiny renálních tubulárních transportérů, transportéru organických kationtů (OCT) 2 a transportérů pro mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE) 1 a 2 (viz bod 5.2). Kreatinin je substrát těchto transportérů a pozorované zvýšení hodnoty kreatininu (viz bod 4.8) může být spíše důsledkem inhibice aktivní tubulární sekrece než poškození ledvin. Odhady funkce ledvin založené na hodnotě kreatininu v séru (clearance kreatininu nebo odhadovaná rychlost glomerulární filtrace) je nutné interpretovat s opatrností a vzít v úvahu tento účinek. V případě zvýšení hodnoty kreatininu během léčby se doporučuje provedení dalších vyšetření funkce ledvin, aby byla vyloučena porucha funkce ledvin.

Obsah laktózy

Přípravek TEPMETKO obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na tepotinib

Induktory CYP a P-gp

Tepotinib je substrát P-glykoproteinu (P-gp) (viz bod 5.2). Silné induktory P-gp mohou snižovat expozici tepotinibu. Silné induktory CYP mohou také snížit expozici tepotinibu. Je nutné se vyhnout souběžnému podávání silných induktorů CYP a P-gp (např. karbamazepinu, fenytoinu, rifampicinu, třezalky tečkované).

Silné duální inhibitory CYP3A a P-gp a inhibitory P-gp

Účinek silných inhibitorů CYP3A nebo inhibitorů P-gp na přípravek TEPMETKO nebyl klinicky zkoumán. Nicméně metabolické údaje a údaje *in vitro* ukazují, že souběžné použití léčivých přípravků, které jsou silné inhibitory CYP3A a inhibitory P-gp, může zvýšit expozici tepotinibu (viz bod 5.2), která může zvýšit incidenci a závažnost nežádoucích účinků tepotinibu. Je nutné se vyhnout souběžnému podávání přípravku TEPMETKO a silných duálních inhibitorů CYP3A a inhibitorů P-gp (např. itraconazolu, ketokonazolu, ritonaviru, sachinaviru, nelfinaviru). Ani u inhibitorů P-gp, které nejsou silnými inhibitory CYP3A (např. chinidinu, verapamilu) nelze vyloučit zvýšení expozice tepotinibu. Proto se v případě souběžného podávání doporučuje opatrnost a monitorování s ohledem na nežádoucí účinky.

Látky snižující aciditu

Souběžné podávání omeprazolu pacientům v sytém stavu nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetický profil jednorázové dávky 450 mg tepotinibu a jeho metabolitů (geometrický průměrný poměr 110 % tepotinibu na AUC_{inf} (90% interval spolehlivosti: 102; 119) a 104 % na C_{max} (90% interval spolehlivosti: 93; 117); podobný účinek byl pozorován u metabolitů).

Účinky tepotinibu na jiné léčivé přípravky

Substráty P-gp

Tepotinib je inhibitor P-gp. Podání 450 mg tepotinibu perorálně jednou denně po dobu 8 dnů zvýšilo AUC senzitivního substrátu P-gp dabigatran-etexilátu o přibližně 50 % a C_{max} o přibližně 40 %. V případě souběžného použití může být nezbytná úprava dávky dabigatran-etexilátu. Opatrnost a monitorování nežádoucích účinků jiných P-gp-dependentních látek s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxinu, aliskirenu, everolimu, sirolimu) se doporučuje během souběžného podávání s přípravkem TEPMETKO.

Substráty BCRP

Tepotinib může inhibovat transport substrátů proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) *in vitro* (viz bod 5.2). Monitorování nežádoucích účinků senzitivních substrátů BCRP (např. rosuvastatinu, methotrexátu, topotekanu) se doporučuje během souběžného podávání s přípravkem TEPMETKO.

Substráty OCT a MATE

Na základě údajů *in vitro* mohou tepotinib nebo jeho metabolity změnit expozici substrátů transportérů OCT 1 a 2 a MATE 1 a 2 (viz bod 5.2). Klinicky nejvýznamnějším příkladem substrátů těchto transportérů je metformin. Během souběžného podávání s přípravkem TEPMETKO se doporučuje monitorování klinických účinků metforminu.

Substráty CYP3A4

Několikanásobná podání 450 mg tepotinibu perorálně jednou denně neměla klinicky významný účinek na farmakokinetiku senzitivního substrátu CYP3A4 midazolamu.

Hormonální antikoncepční přípravky

V současné době není známo, zda může tepotinib snižovat účinnost systémově působících hormonálních antikoncepčních přípravků. Proto ženy používající systémově působící hormonální antikoncepční přípravky musí během léčby přípravkem TEPMETKO a nejméně po dobu 1 týdne po poslední dávce používat navíc bariérovou metodu (viz bod 4.6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby přípravkem TEPMETKO doporučuje provedení těhotenského testu.

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem TEPMETKO a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ženy používající systémově působící hormonální antikoncepční přípravky mají během léčby přípravkem TEPMETKO a nejméně po dobu 1 týdne po poslední dávce používat navíc bariérovou metodu (viz bod 4.5).

Mužští pacienti s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem TEPMETKO a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce používat bariérovou antikoncepční metodu.

Těhotenství

Údaje o podávání tepotinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly teratogenitu (viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku a nálezů na zvířatech může tepotinib při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu.

Přípravek TEPMETKO lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu tepotinibem. Ženy, které mohou otěhotnět, nebo mužští pacienti s partnerkami, které mohou otěhotnět, mají být informováni o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Neexistují žádné údaje o vylučování tepotinibu nebo jeho metabolitů do lidského mléka, ani o jeho účincích na kojené dítě či na tvorbu mléka. Kojení má být během léčby přípravkem TEPMETKO a na dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku tepotinibu na lidskou fertilitu. Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách na potkanech a psech nebyly zjištěny žádné morfologické změny na samcích ani samičích reprodukčních orgánech, kromě snížené sekrece semenných váčků potkaních samců při expozici srovnatelné s klinickou expozicí u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TEPMETKO nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky u ≥ 20 % pacientů s expozicí tepotinibu v doporučené dávce v posuzované indikaci jsou edém (77,3 % pacientů), hlavně periferní edém (65,6 %), nauzea (30,2 %), hypoalbuminemie (28,5 %), průjem (27,8 %) a zvýšení hladiny kreatininu (27,1 %).

Nejčastější závažné nežádoucí účinky u ≥ 1 % pacientů jsou periferní edém (3,1 %), generalizované edém (2,1 %) a ILD (1,4 %).

Procentuální podíl pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby, je 23,7 %. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby u ≥ 1 % pacientů jsou periferní edém (4,5 %), edém (1,0 %), genitální edém (1,0 %) a ILD (1,0 %).

Procentuální podíl pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky vedoucí k dočasnému přerušení léčby, je 49,1 %. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k dočasnému přerušení léčby u ≥ 2 % pacientů jsou periferní edém (18,6 %), zvýšení hladiny kreatininu (5,8 %), generalizovaný edém (3,8 %), edém (3,8 %), zvýšení hladiny ALT (2,7 %), nauzea (2,7 %) a zvýšení hladiny amylázy (2,1 %).

Procentuální podíl pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky, je 34,0 %. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky u ≥ 2 % pacientů jsou periferní edém (15,1 %), zvýšení hladiny kreatininu (3,1 %), generalizovaný edém (2,7 %) a edém (2,4 %).

Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v seznamu níže reflektují expozici tepotinibu u 484 pacientů s různými solidními tumory zařazených do pěti otevřených studií, ve kterých pacienti dostávali tepotinib jako jedinou látku v dávce 450 mg jednou denně. Frekvence nežádoucích účinků vychází z frekvence nežádoucích účinků ze všech příčin zjištěných u 291 pacientů s expozicí tepotinibu v doporučené dávce v posuzované indikaci a frekvence změn laboratorních parametrů vychází ze zhoršení o nejméně 1 stupeň oproti výchozímu stavu a posun na stupeň ≥ 3 . Medián trvání léčby byl 27,6 týdne (rozmezí 0 až 220).

Uvedené frekvence nemusí plně souviset pouze s tepotinibem, ale mohou k nim přispět i základní onemocnění či jiné souběžně podávané léčivé přípravky.

Závažnost nežádoucích účinků byla stanovena na základě obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*), která definují stupeň 1 = lehké, stupeň 2 = závažné, stupeň 3 = závažné, stupeň 4 = život ohrožující a stupeň 5 = úmrtí.

Pro terminologii frekvencí použitou níže platí tyto definice:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky u pacientů s NSCLC s přítomností skipping mutací *METex14* (VISION)

Třída orgánových systémů/nežádoucí účinek	TEPMETKO N = 291		
	Kategorie frekvence	Všechny stupně %	Stupeň ≥ 3 %
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>			
Snížení hladiny albuminu*	Velmi časté	76	7,9
<u>Srdeční poruchy</u>			
Prodloužení intervalu QT*	Časté	2,1	
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>			
Účinky podobné ILD ^{a*}	Časté	2,7	0,3

Třída orgánových systémů/nežádoucí účinek	TEPMETKO N = 291		
	Kategorie frekvence	Všechny stupně %	Stupeň ≥ 3 %
<u>Gastrointestinální poruchy</u>			
Nauzea	Velmi časté	30	1,0
Průjem	Velmi časté	28	0,3
Zvýšení hladiny amylázy *	Velmi časté	23	4,5
Zvýšení hladiny lipázy*	Velmi časté	18	4,5
Zvracení	Velmi časté	14	1,0
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>			
Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy (AF)*	Velmi časté	48	1,7
Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT)*	Velmi časté	43	4,1
Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST)*	Velmi časté	34	3,1
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>			
Zvýšení hladiny kreatininu*	Velmi časté	55	0,3
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>			
Edém ^{b*}	Velmi časté	77	13

* Další informace o příslušných nežádoucích účincích jsou uvedeny níže.

a zahrnuje termíny intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida, akutní respirační selhání

b zahrnuje termíny periferní edém, edém, generalizovaný edém, genitální edém, edém obličeje, lokalizovaný edém, periorbitální edém, periferní otok, skrotální edém

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intersticiální plicní onemocnění

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) nebo účinky podobnéILD byly hlášeny u 8 pacientů (2,7 %) včetně 1 případu stupně 3 nebo vyššího; závažné případy se vyskytly u 4 pacientů (1,4 %), 1 případ byl fatální. Léčba byla trvale ukončena u 5 pacientů a dočasně přerušena u 3 pacientů. Medián doby do nástupuILD byl 9,4 týdne. Klinická doporučení viz body 4.2 a 4.4.

Zvýšení hladin jaterních enzymů

Zvýšení hladin ALT a/nebo AST vedlo k trvalému ukončení léčby u 1 pacienta a méně často vedlo k dočasnému přerušení léčby (3,1 %) nebo ke snížení dávky (0,7 %) tepotinibu. Medián doby do prvního výskytu zvýšení ALT a/nebo AST jakéhokoli stupně hlášeného zkoušejícími jako nežádoucí účinek byl 6,1 týdne a medián doby do odeznění byl 4,9 týdne. U 82 % pacientů všechny příhody odezněly. Klinická doporučení viz body 4.2 a 4.4.

Zvýšení hladiny AF nevedlo ke snížení dávky, k dočasnému přerušení léčby ani k trvalému ukončení léčby. Pozorované zvýšení AF nebylo spojeno s cholestázou. Medián doby do prvního výskytu zvýšení AF jakéhokoli stupně hlášeného zkoušejícími jako nežádoucí účinek byl 4,4 týdne a medián doby do odeznění byl 11 týdnů. U 60 % pacientů všechny příhody odezněly.

Edémy

Nejčastěji hlášené příhody byly periferní edém (65,6 % pacientů), dále edém (9,3 %) a generalizovaný edém (5,8 %). Medián doby do výskytu edémů jakéhokoli stupně byl 9,0 týdne a medián doby do odeznění byl 69 týdnů. U 17 % pacientů všechny příhody odezněly. 7,2 % pacientů mělo příhody edémů vedoucí k trvalému ukončení léčby, a z nich 4,5 % mělo periferní edém. U 26 % pacientů byla dočasně přerušena léčba a u 21 % pacientů byla snížena dávka z důvodu edémů. Periferní edémy vedly nejčastěji k dočasnému přerušeni léčby (19 %) a ke snížení dávky (15 %). Příhody generalizovaných edémů vedly ke snížení dávky u 2,7 %, k dočasnému přerušeni léčby u 3,8 % a k trvalému ukončení léčby u 0,7 % pacientů.

Zvýšení hladiny kreatininu

Zvýšení hladiny kreatininu vedlo k trvalému ukončení léčby u 2 pacientů (0,7 %), u 5,8 % pacientů vedlo k přechodnému přerušeni léčby a u 3,1 % pacientů byla snížena dávka. Medián doby do zvýšení hladiny kreatininu hlášeného zkoušejícími jako nežádoucí účinek byl 3,1 týdne a medián doby do odeznění byl 11 týdnů. U 61 % pacientů všechny příhody odezněly. Předpokládá se, že k pozorovanému zvýšení hladiny kreatininu došlo hlavně v důsledku inhibice renální tubulární sekrece (viz bod 4.4).

Hypoalbuminemie

Hypoalbuminemie se zdála být dlouhotrvající, ale nevedla k trvalému ukončení léčby. Snížení dávky (1,0 %) a dočasné přerušeni léčby (1,4 %) nebyly časté. Medián doby do výskytu hypoalbuminemie jakéhokoli stupně hlášené zkoušejícími jako nežádoucí účinek byl 9,4 týdne; medián doby do odeznění nemohl být stanoven. U 27 % pacientů všechny příhody odezněly.

Zvýšení hladin amylázy nebo lipázy

Zvýšení hladin amylázy nebo lipázy hlášená zkoušejícími jako nežádoucí účinek byla asymptomatická a nebyla spojena s pankreatitidou. U 3,1 % pacientů byla dočasně přerušena léčba; nedošlo k trvalému ukončení léčby ani ke snížení dávky. Medián doby do výskytu zvýšení hladin lipázy/amylázy jakéhokoli stupně byl 12 týdnů a medián doby do odeznění byl 5,9 týdne. U 65 % pacientů všechny příhody odezněly.

Prodloužení intervalu QTc

Prodloužení intervalu QTcF na > 500 ms bylo pozorováno u 6 pacientů (2,1 %) a prodloužení intervalu QTcF o alespoň 60 ms oproti výchozímu stavu u 15 pacientů (5,2 %) (viz bod 4.4). Nálezů byly izolované a asymptomatické; klinický význam není znám.

Další informace o zvláštních skupinách pacientů

Starší pacienti

Ze 291 pacientů s METex14 skipping mutací ve studii VISION, kteří dostávali 450 mg tepotinibu jednou denně bylo 78 % ve věku 65 let nebo vyšším a 8 % bylo ve věku 85 let nebo vyšším. Výskyt příhod stupně ≥ 3 vzrůstal s věkem. Závažné účinky související s léčbou byly v porovnání s pacienty mladšími než 65 let (7,8 %) častější u pacientů ve věku ≥ 75 let a < 85 let (19,8 %) nebo u pacientů ve věku ≥ 85 let (20,8 %), ačkoli toto porovnání je omezené malou velikostí vzorku pacientů ve věku ≥ 85 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Tepotinib byl zkoumán v dávkách do 1 261 mg, ale zkušenosti s dávkami vyššími než doporučená terapeutická dávka jsou omezené.

Předpokládá se, že symptomy předávkování budou v rozsahu známých nežádoucích účinků (viz bod 4.8). U přípravku TEPMETKO neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba předávkování je zaměřena na symptomy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiné inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX21

Mechanismus účinku

Tepotinib je reverzibilní malomolekulární inhibitor MET typu I s kompetitivní vazbou na adenosintrifosfát (ATP). Tepotinib blokuje fosforylaci MET a MET dependentní downstream signalizaci, jako jsou fosfatidylinositol 3-kinázou/proteinkinázou B (PI3K/Akt) a mitogenem aktivovanou proteinkinázou/extracelulárním signálem regulované kinázové (MAPK/ERK) dráhy způsobem závislým na dávce.

U tepotinibu byla prokázána výrazná protinádorová aktivita v tumorech s onkogenní aktivací *MET*, jako jsou skipping mutace *MET*_{ex14}.

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyzilogie

V analýze vztahu koncentrace–interval QTc bylo pozorováno prodloužení intervalu QTc závislé na koncentraci. Při doporučené dávce nebylo u pacientů s různými solidními tumory zjištěno větší průměrné prodloužení QTc (tj. > 20 ms). Účinek tepotinibu v supratherapeutických expozicích na interval QTc nebyl hodnocen. Viz body 4.4 a 4.8.

Detekce skipping mutací METex14

Identifikace skipping mutací METex14 v klinických studiích spočívala v sekvenování nové generace s použitím RNA nebo DNA (u 1 pacienta) extrahované z nádorové tkáně fixované formalinem a zalité do parafinu (FFPE) nebo s použitím cirkulující bezbuněčné DNA z plazmy. Kromě toho byla u pacientů v Japonsku k dispozici metoda polymerázové řetězové reakce s reverzní transkripcí RNA specifická pro detekci skipping mutací METex14 z čerstvé zmražené tkáně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tepotinibu byla hodnocena v otevřené multicentrické studii s jedním ramenem (VISION) u dospělých pacientů s místně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) se skipping mutacemi METex14 (n = 275). Pacienti měli stav výkonnosti podle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status - ECOG PS*) stupně 0 až 1 a buď nebyli dosud tepotinibem léčeni, nebo při až 2 liniích systémové léčby došlo k progresi. Neurologicky stabilní pacienti s metastázami do centrálního nervového systému byli povoleni. Pacienti s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) nebo kinázy anaplastického lymfomu (ALK) byli vyloučeni. Pacienti dostávali tepotinib jako léčbu první linie (50 %), druhé linie (32 %) nebo další linie (18 %).

Medián věku pacientů, kteří dostávali tepotinib jako léčbu druhé nebo další linie (n = 138), byl 71 rok (rozmezí 41 až 89), 51 % bylo žen a 49 % bylo mužů. Většina pacientů byli běloši (55 %), další byli Asijci (38 %) a buď nikdy nekouřili (54 %) nebo šlo o bývalé kuřáky (29 %). Většina pacientů byla ve věku ≥ 65 let (75 %) a 36 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Většina pacientů (96 %) měla onemocnění stupně IV, 80 % mělo histologický nález adenokarcinomu. Třináct procent pacientů mělo stabilní mozkové metastázy. Osmdesát šest procent pacientů dostalo předchozí chemoterapii na bázi platiny a 53 % pacientů dostalo protinádorovou imunoterapii, včetně 37 % pacientů, kteří dostali imunoterapii jako monoterapii. Skipping mutace METex14 byl prospektivně detekován u 43 % pacientů vyšetřením nádorové tkáně a u 36 % pacientů vyšetřením plazmy. U 21 % pacientů byl zjištěn pozitivní výsledek pomocí obou metod.

Pacienti dostávali tepotinib v dávce 450 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity. Medián trvání léčby byl 6,67 měsíce (rozmezí 0,03 až 50,60).

Primárním parametrem účinnosti byla potvrzená objektivní odpověď (úplná odpověď nebo částečná odpověď) podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST v1.1) zhodnocená nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee, IRC*). Další parametr účinnosti zahrnoval trvání odpovědi a přežití bez progresu hodnocené IRC, a rovněž celkové přežití.

Klinické výsledky ve studii VISION podle hodnocení IRC

Parametr účinnosti	Celková populace N = 275	Dříve léčení pacienti N = 138
<u>Míra objektivních odpovědí (ORR), %^{α}</u>	49,1	44,2
[95% IS]	[43,0; 55,2]	[35,8; 52,9]
<u>Medián trvání odpovědi (mDOR), měsíce^{β}</u>	13,8	11,1
[95% IS]	[9,9; 19,4]	[8,4; 18,5]

IRC = nezávislá hodnotící komise, IS = interval spolehlivosti

α Zahrnuje pouze částečnou odpověď

β Kaplanův-Meierův odhad (product limit estimates), 95% IS u mediánu za použití metody Brookmeyer a Crowleyho

Míra účinnosti byla nezávislá na způsobu vyšetření (vzorky plazmy nebo vzorky z tumoru) použitím k průkazu stavu skipping mutace METex14. Byly zjištěny konzistentní výsledky účinnosti v podskupinách podle předchozí léčby, přítomnosti mozkových metastáz či věku.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TEPMETKO u všech podskupin pediatrické populace při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U jednorázové dávky 450 mg tepotinibu podané pacientovi v sytém stavu byla zjištěna průměrná absolutní biologická dostupnost 71,6 %; medián doby do C_{max} byl 8 hodin (rozmezí od 6 do 12 hodin).

Přítomnost stravy (běžná vysokokalorická snídaně s vysokým obsahem tuku) zvyšovala AUC tepotinibu o přibližně 1,6násobek a C_{max} o 2násobek.

Distribuce

V lidské plazmě je tepotinib vysoce vázaný na proteiny (98 %). Průměrný distribuční objem (V_z) tepotinibu po intravenózním podání s izotopovým indikátorem (geometrický průměr a geoCV%) byl 574 l (14,4 %).

Studie *in vitro* ukazují, že tepotinib je substrát p-glykoproteinu (P-gp) (viz bod 4.5).

Biotransformace

Celkově je hlavní cestou eliminace metabolismus, ale žádná metabolická dráha neodpovídá za více než 25 % eliminace tepotinibu. Byl identifikován pouze jeden hlavní metabolit cirkulující v plazmě, MSC2571109A. Hlavní metabolit tepotinibu cirkulující v plazmě přispívá pouze málo k jeho celkové účinnosti u člověka.

Studie farmakokinetických interakcí in vitro

Účinky tepotinibu na jiné transportéry: Tepotinib nebo jeho hlavní cirkulující metabolit inhibují v klinicky relevantních koncentracích P-gp, BCRP, OCT 1 a 2 a MATE 1 a 2. V klinicky relevantních koncentracích nepředstavuje tepotinib žádné riziko pro polypeptid transportující organické anionty (OATP) 1B1 a OATP1B3 nebo transportér organických aniontů (OAT) 1 a 3.

Účinek tepotinibu na UDP-glukuronosyltransferázu (UGT): Tepotinib je v klinicky relevantních koncentracích inhibitor UGT1A9, ale klinický význam není známý. Tepotinib a jeho hlavní cirkulující metabolit nejsou v klinicky relevantních koncentracích inhibitory ostatních izoform (UGT1A1/3/4/6 a 2B7/15/17).

Účinek tepotinibu na enzymy CYP 450: V klinicky relevantních koncentracích nepředstavují tepotinib ani jeho hlavní cirkulující metabolit riziko inhibice CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1. Tepotinib ani jeho hlavní cirkulující metabolit nejsou induktory CYP1A2 ani 2B6.

Eliminace

Po intravenózním podání jednorázových dávek byla zjištěna celková systémová clearance (geometrický průměr a geoCV%) 12,8 l/h.

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značené dávky 450 mg tepotinibu byl tepotinib vylučován hlavně stolicí (ve stolici bylo zjištěno přibližně 78 % dávky) a méně významným způsobem je vylučování močí.

Hlavní eliminační cesta je exkrece tepotinibu žlučí. Nezměněný tepotinib představoval 45 % celkové dávky radioaktivity ve stolici a 7 % v moči. Hlavní cirkulující metabolit odpovídá pouze za přibližně 3 % celkové dávky radioaktivity ve stolici.

Efektivní poločas tepotinibu je přibližně 32 hodin. Po několika podáních 450 mg tepotinibu denně byl medián akumulace 2,5násobek C_{max} a 3,3násobek AUC_{0-24h} .

Dávka a závislost na čase

Expozice tepotinibu v klinicky relevantním rozmezí dávky do 450 mg se zvyšuje přibližně úměrně dávce. Farmakokinetika tepotinibu se v závislosti na čase nezměnila.

Zvláštní skupiny pacientů

V populační kinetické analýze nebyl prokázán žádný klinicky významný vliv věku (rozmezí 18 až 89 let), rasy, pohlaví ani tělesné hmotnosti na farmakokinetiku tepotinibu. Údaje o etnických skupinách jiných než běloši a Asijci jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyla žádná klinicky významná změna. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) nebyli do klinických studií zařazeni.

Porucha funkce jater

Po jedné perorální dávce 450 mg byla expozice tepotinibu u zdravých subjektů a u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) podobná, a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh) byla o něco menší (o 13 % menší AUC a o 29 % nižší C_{max}) v porovnání se zdravými subjekty. Na základě koncentrací nevázaného tepotinibu byla AUC o přibližně 13 % vyšší u pacientů s lehkou a o 24 % vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými subjekty. Farmakokinetika tepotinibu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti nebo toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Genotoxicita

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyly pozorovány žádné mutagenní či genotoxické účinky. Maximální přípustná dávka použitá v mikronukleárním testu u potkanů *in vivo* však vedla k odhadované systémové expozici přibližně trojnásobně nižší, než je klinická plazmatická expozice. U hlavního cirkulujícího metabolitu bylo prokázáno, že není mutagenní.

Karcinogenita

Nebyly provedeny žádné studie k vyhodnocení karcinogenního potenciálu tepotinibu.

Reprodukční toxicita

V první studii embryofetálního vývoje s perorálním podáním dostávaly březí samice králíka během organogeneze dávky 50, 150 a 450 mg hydrátu tepotinib-hydrochloridu na kg za den. Podávání dávky 450 mg na kg (přibližně 61% expozice u člověka v doporučené dávce přípravku TEPMETKO 450 mg jednou denně na základě AUC) bylo ukončeno z důvodu závažných toxických účinků na matku. Ve skupině se 150 mg na kg (přibližně 40 % expozice po klinické dávce 450 mg u člověka) dvě zvířata potratila a jedno zvíře předčasně zemřelo. Průměrná tělesná hmotnost plodu byla při dávkách ≥ 150 mg na kg denně nižší. Zvýšený počet malformací skeletu závislý na dávce, včetně malrotací předních a/nebo zadních tlapek společně s malformovanou lopatkou a/nebo s nesprávnou polohou klíční kosti a/nebo patní a/nebo hlezenní kosti byly pozorovány při dávkách 50 mg na kg (přibližně 14 % expozice u člověka při klinické dávce 450 mg) a 150 mg na kg denně.

Ve druhé studii embryofetálního vývoje dostávaly březí samice králíka během organogeneze perorální dávky 0,5; 5 a 25 mg hydrátu tepotinib-hydrochloridu na kg za den. Byly zjištěny dva plody s malformacemi – s malrotovanými zadními končetinami: jeden ve skupině s 5 mg na kg (přibližně 0,21% expozice u člověka při doporučené dávce přípravku TEPMETKO 450 mg jednou denně na základě AUC) a jeden ve skupině s 25 mg na kg (přibližně 1,3% expozice u člověka při klinické dávce 450 mg), spolu s obecně zvýšenou incidencí plodů s hyperextenzí zadních končetin.

Studie fertility s tepotinibem ke zhodnocení možné poruchy fertility nebyly provedeny. Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách na potkanech a psech nebyly zjištěny žádné morfologické změny na samcích ani samičích reprodukčních orgánech, kromě snížené sekrece semenných váčků potkaních samců ve 4týdenní studii toxicity po opakovaných dávkách 450 mg na kg denně (při expozici srovnatelné s expozicí u člověka s klinickou dávkou 450 mg).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posuzující rizika pro životní prostředí ukázaly, že tepotinib může být velmi dlouhodobě působící a toxický pro životní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Makrogol
Triacetin
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aluminium/polyvinylchlorid-polyethylen-polyvinylidenchlorid-polyethylen-polyvinylchlorid (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) blistr. Balení s 60 potahovanými tabletami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1596/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TEPMETKO 225 mg potahované tablety
tepotinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje tepotinibum 225 mg (jako tepotinibi hydrochloridum hydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1596/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tepmetko

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPMETKO 225 mg tablety
tepotinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

TEPMETKO 225 mg potahované tablety tepotinibum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TEPMETKO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TEPMETKO užívat
3. Jak se přípravek TEPMETKO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TEPMETKO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek TEPMETKO a k čemu se používá

Přípravek TEPMETKO obsahuje léčivou látku tepotinib. Ta patří do skupiny léčivých přípravků zvaných „inhibitory proteinkináz“, které se používají k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek TEPMETKO se používá k léčbě dospělých s rakovinou plic, která se šíří do jiných částí těla nebo není možné ji odstranit operací. Tento léčivý přípravek se podává, když rakovinné buňky mají změnu v genu pro *MET* (faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu) a předchozí léčba nepomohla onemocnění zastavit.

Změny v genu pro *MET* mohou způsobit tvorbu abnormální bílkoviny, která pak může způsobit nekontrolovaný růst buněk a zhoubného nádoru. Blokádou působení této abnormální bílkoviny může přípravek TEPMETKO zpomalit nebo zastavit růst zhoubného nádoru. Může také přispět ke zmenšení zhoubného nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TEPMETKO užívat

Neužívejte přípravek TEPMETKO

- jestliže jste alergický(á) na tepotinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Máte-li jakékoli otázky, před užitím tohoto léčivého přípravku se poradte se svým lékařem.

Potíže s plicemi nebo dýchací potíže

Přípravek TEPMETKO může někdy způsobit náhlé dýchací potíže, které mohou být spojeny s horečkou a kašlem. Pokud se u Vás vyvinou jakékoli nové příznaky nebo se stávající příznaky zhorší (viz bod 4), sdělte to okamžitě svému lékaři, protože to mohou být známky závažného onemocnění plic (intersticiálního plicního onemocnění), které vyžaduje okamžité ošetření. Váš lékař Vás bude možná muset léčit jinými léky a léčbu přípravkem TEPMETKO přerušit.

Monitorování funkce jater

Než začnete být léčen(a) přípravkem TEPMETKO a podle potřeby během léčby Vám Váš lékař bude provádět vyšetření krve ke kontrole, jak Vám pracují játra.

Monitorování srdeční činnosti

Váš lékař Vám může během léčby podle potřeby provádět vyšetření EKG ke kontrole, zda u Vás přípravek TEPMETKO neovlivňuje srdeční rytmus.

Antikoncepce

Tento léčivý přípravek se nemá užívat v těhotenství, protože může poškodit nenarozené dítě. Muži i ženy musí během léčby přípravkem TEPMETKO a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Váš lékař Vás bude informovat o vhodných antikoncepčních metodách. Viz níže bod „Těhotenství“.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nebyl zkoumán u pacientů mladších než 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek TEPMETKO

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Níže uvedené léky mohou mít vliv na to, jak přípravek TEPMETKO působí:

- karbamazepin – používaný k léčbě epileptických záchvatů nebo nervové bolesti,
- fenytoin – používaný k léčbě epileptických záchvatů,
- rifampicin – používaný k léčbě tuberkulózy (TBC),
- třezalka tečkovaná – rostlinné léčivo používaný k léčbě deprese,
- itrakonazol nebo ketokonazol – používané k léčbě plísňových infekcí,
- ritonavir, sachinavir nebo nelfinavir – používané k léčbě infekce HIV,
- chinidin nebo verapamil – používané k léčbě nepravidelné srdeční činnosti.

Přípravek TEPMETKO může ovlivnit, jak níže uvedené léky působí a/nebo zesílit jejich nežádoucí účinky:

- dabigatran – používaný k prevenci cévní mozkové příhody nebo žilní trombózy / plicní embolie.
- digoxin – používaný k léčbě nepravidelné srdeční činnosti nebo jiných srdečních potíží,
- aliskiren – používaný k léčbě vysokého krevního tlaku,
- everolimus – používaný k léčbě zhoubných nádorů,
- sirolimus – používaný u transplantovaných pacientů k prevenci odmítnutí orgánu,
- rosuvastatin – používaný k léčbě vysoké koncentrace tuků v krvi,
- methotrexát – používaný k léčbě zánětlivých onemocnění nebo zhoubných nádorů,
- topotekan – používaný k léčbě zhoubných nádorů,
- metformin – používaný k léčbě cukrovky.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Neužívejte přípravek TEPMETKO, jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Tento léčivý přípravek může poškodit nenarozené dítě. Před zahájením léčby přípravkem TEPMETKO se doporučuje provedení těhotenského testu.

Antikoncepce u mužů a u žen

Jestliže jste žena a můžete mít děti, musíte používat účinnou antikoncepční metodu, abyste během užívání přípravku TEPMETKO a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce zabránila otěhotnění. Pokud užíváte hormonální antikoncepci (např. „pilulky“), poraďte se se svým lékařem, protože budete během této doby potřebovat další antikoncepční metodu.

Jestliže jste muž, musíte během léčby přípravkem TEPMETKO a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce používat bariérovou antikoncepční metodu, abyste zabránil otěhotnění Vaší partnerky.

Váš lékař Vás bude informovat o vhodných antikoncepčních metodách.

Kojení

Není známo, zda přípravek TEPMETKO může přecházet do těla dítěte mateřským mlékem. Během léčby přípravkem TEPMETKO a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce přestaňte kojit své dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek TEPMETKO nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek TEPMETKO obsahuje laktózu

Přípravek TEPMETKO obsahuje 4,4 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek TEPMETKO užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka je 2 tablety přípravku TEPMETKO užívaná ústy jednou denně. Tento léčivý přípravek můžete dále užívat, dokud bude pro Vás prospěšný a dokud u Vás nebude mít nesnesitelné nežádoucí účinky. V případě nesnesitelných nežádoucích účinků Vám lékař může doporučit snížení dávky na 1 tabletu denně, nebo na několik dnů přerušit léčbu.

Tablety užívejte s jídlem nebo krátce po jídle, polykejte je vcelku a nežvýkejte je. Tak bude zajištěno, že se do systému dostane celá dávka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku TEPMETKO, než jste měl(a)

Zkušenosti s předávkováním přípravku TEPMETKO jsou omezené. Příznaky předávkování budou s největší pravděpodobností podobné níže uvedeným možným nežádoucím účinkům (viz bod 4). Jestliže jste užil(a) více přípravku TEPMETKO, než jste měl(a), poraďte se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek TEPMETKO

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku TEPMETKO, užijte ji hned, jakmile si vzpomenete. Jestliže máte užít další dávku do 8 hodin, přeskočte vynechanou dávku a další dávku užijte v obvyklé době. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Potíže s plicemi nebo dýchací potíže

Pokud se u Vás vyvinou jakékoli nové příznaky nebo se stávající příznaky zhorší, jako například náhlé dýchací potíže, kašel nebo horečka, sdělte to okamžitě svému lékaři. Mohou to být známky závažného onemocnění plic (intersticiálního plicního onemocnění), které vyžaduje okamžité lékařské ošetření. Tento nežádoucí účinek je častý (mohou postihnout až 1 z 10 osob).

Další nežádoucí účinky

Poradte se se svým lékařem, jestliže budete mít jakékoli nežádoucí účinky. K těm může patřit:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- otok způsobený hromaděním tekutin v těle (edém),
- pocit na zvracení nebo zvracení,
- průjem,
- zvýšené hodnoty kreatininu v krvi (známka možné poruchy ledvin),
- zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy nebo alkalické fosfatázy v krvi (známka možné poruchy jater),
- zvýšené hodnoty amylázy nebo lipázy v krvi (známka možné poruchy trávení),
- snížené hodnoty bílkoviny albuminu v krvi.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- změna elektrické aktivity srdce, viditelná na EKG (prodloužení intervalu QT).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TEPMETKO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TEPMETKO obsahuje

- Léčivou látkou je tepotinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje tepotinibum 225 mg (jako tepotinibi hydrochloridum hydricum).
- Dalšími složkami jsou manitol, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon, magnesiumstearát a mikrokrytalická celulóza v jádru tablety a hypromelóza, monohydrát laktózy (viz bod 2, „Přípravek TEPMETKO obsahuje laktózu“), makrogol, triacetin, červený oxid železitý (E 172) a oxid titaničitý (E 171) v potahové vrstvě tablety.

Jak přípravek TEPMETKO vypadá a co obsahuje toto balení

TEPMETKO potahované tablety jsou bílo-růžové oválné bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 18 x 9 mm s vyraženým „M“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Jedno balení obsahuje 60 tablet v průhledném blistru, který se skládá z vícevrstevné kompozitní fólie a z hliníkové krycí fólie.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.