

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΕΡΜΕΤΚΟ 225 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 225 mg τεποτινίμπης (ως ένυδρη υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκό-ροζ, ωσειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μεγέθους περίπου 18 x 9 mm, με την ανάγλυφη ένδειξη «M» στη μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που φέρει αλλοιώσεις που οδηγούν σε παράλειψη του εξονίου 14 του γονιδίου του παράγοντα μεσεγχυματικής-επιθηλιακής μετάβασης (METex14), που απαιτεί συστηματική θεραπεία μετά από προηγούμενη θεραπεία με ανοσοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ, η παρουσία αλλοιώσεων με παράλειψη METex14 πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω μιας επικυρωμένης μεθόδου εξέτασης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 450 mg τεποτινίμπης (2 δισκία) λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί εφόσον παρατηρείται κλινικό όφελος.

Εάν παραλειφθεί μια ημερήσια δόση, μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό αφού γίνει αντιληπτό την ίδια ημέρα, εκτός εάν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 8 ωρών.

Τροποποίηση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Το συνιστώμενο επίπεδο μείωσης της δόσης για τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 225 mg (1 δισκίο) ημερησίως. Λεπτομερείς συστάσεις για την τροποποίηση της δόσης παρέχονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση της δόσης
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) (βλ. παράγραφο 4.4)	Οποιοδήποτε βαθμού	Να μην χορηγηθεί το TEPMETKO εάν υπάρχει υποψία για ILD. Οριστική διακοπή του TEPMETKO εάν η ILD επιβεβαιωθεί.
Αυξημένη ALT ή/και AST χωρίς αυξημένη ολική χολερυθρίνη (βλ. παράγραφο 4.4)	ALT ή/και AST υψηλότερη από 5 φορές έως 20 φορές το ULN	Να μην χορηγηθεί το TEPMETKO μέχρι την ανάκαμψη στην ALT/AST έναρξης. Εάν υπάρξει ανάκαμψη στην κατάσταση έναρξης εντός 7 ημερών, τότε να συνεχιστεί το TEPMETKO στην ίδια δόση· αλλιώς να συνεχιστεί το TEPMETKO σε μειωμένη δόση.
	ALT ή/και AST υψηλότερη από 20 φορές το ULN	Οριστική διακοπή του TEPMETKO.
Αυξημένη ALT ή/και AST με αυξημένη ολική χολερυθρίνη σε απουσία χολόστασης ή αιμόλυσης (βλ. παράγραφο 4.4)	ALT ή/και AST υψηλότερη από 3 φορές το ULN με ολική χολερυθρίνη υψηλότερη από 2 φορές το ULN	Οριστική διακοπή του TEPMETKO.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 3 ή υψηλότερου	Μείωση του TEPMETKO σε 225 mg μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει σε ≤ βαθμού 2. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με το TEPMETKO για όχι περισσότερο από 21 ημέρες μπορεί να εξεταστεί επίσης.

ULN=ανώτερο φυσιολογικό όριο

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 89 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια της τεποτινίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min) δεν έχουν μελετηθεί. Η χρήση του TEPMETKO σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συνεπώς δεν συνιστάται.

Οι εκτιμήσεις της νεφρικής λειτουργίας που βασίζονται στην κρεατινίνη ορού (κάθαρση κρεατινίνης ή εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης) πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία Child Pugh A) ή μέτρια (κατηγορία Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια της τεποτινίμης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί. Η χρήση του ΤΕΡΜΕΤΚΟ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία συνεπώς δεν συνιστάται.

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεποτινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ προορίζεται για από στόματος χρήση. Το δισκίο(α) πρέπει να λαμβάνεται(ονται) με τροφή και πρέπει να καταπίνεται(ονται) ολόκληρο(α) για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται η πλήρης δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αξιολόγηση της κατάστασης αλλοιώσεων με παράλειψη *METex14*

Όταν ανιχνεύεται η παρουσία αλλοιώσεων που οδηγούν σε παράλειψη του *METex14* με τη χρήση δειγμάτων με βάση ιστό ή με βάση πλάσμα, είναι σημαντικό να επιλέγεται μια καλώς επικυρωμένη και ευσταθής εξέταση για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών ή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Για τα χαρακτηριστικά των εξετάσεων που χρησιμοποιούνται στις κλινικές μελέτες, βλ. παράγραφο 5.1.

Διάμεση πνευμονοπάθεια και πνευμονίτιδα

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιάζουσες με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με τεποτινίμη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα και μπορεί να είναι θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά αντιδράσεων που ομοιάζουν με ILD. Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ πρέπει να ανασταλεί και οι ασθενείς πρέπει να διερευνηθούν άμεσα για εναλλακτική διάγνωση ή ειδική αιτιολογία της διάμεσης πνευμονοπάθειας. Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν η διάμεση πνευμονοπάθεια επιβεβαιωθεί και ο ασθενής πρέπει να λάβει την κατάλληλη θεραπεία.

Παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων

Αύξηση της ALT ή/και AST έχει αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με τεποτινίμη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα ηπατικά ένζυμα (ALT και AST) και η χολερυθρίνη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά. Εάν συμβούν αυξήσεις βαθμού 3 ή υψηλότερες (ALT ή/και AST υψηλότερη από 5 φορές το ULN), συνιστάται προσαρμογή της δόσης ή διακοπή (βλ. παράγραφο 4.2).

Παράταση του QTc

Αναφέρθηκε παράταση του QTc σε περιορισμένο αριθμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης παράτασης του QTc, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με γνωστές διαταραχές ηλεκτρολυτών ή που παίρνουν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν επιδράσεις παράτασης του QTc, συνιστάται παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά (π.χ. ΗΚΓ, ηλεκτρολύτες).

Τοξικότητα εμβρύου

Η τεποτινίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Συνιστάται τεστ εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρες με συντρόφους γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη χρήση του ΤΕΡΜΕΤΚΟ με ισχυρούς επαγωγείς του CYP και της P-gr ή διπλούς ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της P-gr πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ερμηνεία των εργαστηριακών εξετάσεων

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η τεποτινίμη ή ο κύριος μεταβολίτης της αναστέλλουν τις πρωτεΐνες νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς μεταφορέας οργανικών κατιόντων (OCT) 2 και μεταφορείς εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1 και 2 (βλ. παράγραφο 5.2). Η κρεατινίνη είναι υπόστρωμα αυτών των μεταφορέων και οι παρατηρούμενες αυξήσεις της κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.8) μπορεί να είναι το αποτέλεσμα αναστολής της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης παρά νεφρικής βλάβης. Οι εκτιμήσεις της νεφρικής λειτουργίας που βασίζονται στην κρεατινίνη ορού (κάθαρση κρεατινίνης ή εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης) πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την επίδραση. Σε περίπτωση αύξησης της κρεατινίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διενέργεια περαιτέρω αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας για τον αποκλεισμό της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τεποτινίμη

Επαγωγείς του CYP και της P-gr

Η τεποτινίμη είναι υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gr μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν την έκθεση της τεποτινίμης. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP μπορεί επίσης να μειώσουν την έκθεση στην τεποτινίμη. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP και της P-gr (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, υπερικό (βαλσαμόχορτο - St. John's wort) πρέπει να αποφεύγεται.

Διπλοί ισχυροί αναστολείς του CYP3A και της P-gp και αναστολείς της P-gp

Η επίδραση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A ή των αναστολέων της P-gp στο ΤΕΡΜΕΤΚΟ δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Ωστόσο, τα δεδομένα μεταβολισμού και *in vitro* δείχνουν ότι η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A και αναστολείς της P-gp μπορεί να αυξήσει την έκθεση της τεποτινίμης (βλ. παράγραφο 5.2), γεγονός που μπορεί να αυξήσει την επίπτωση και τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της τεποτινίμης. Η ταυτόχρονη χρήση του ΤΕΡΜΕΤΚΟ με διπλούς ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της P-gp (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, νελφίναβιρη) πρέπει να αποφεύγεται. Επίσης για αναστολείς της P-gp οι οποίοι δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A (π.χ. κινιδίνη, βεραπαμίλη) μια αύξηση της έκθεσης για την τεποτινίμη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης.

Παράγοντες μείωσης των οξέων

Η συγχορήγηση ομεπραζόλης υπό συνθήκες μετά από πρόσληψη τροφής δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στο φαρμακοκινητικό προφίλ μιας εφάπαξ δόσης τεποτινίμης 450 mg και των μεταβολιτών της (λόγος γεωμετρικού μέσου για την τεποτινίμη 110% για την AUC_{inf} (90% CI: 102, 119) και 104% για την C_{max} (90% CI: 93, 117), παρόμοια επίδραση παρατηρήθηκε στους μεταβολίτες).

Επιδράσεις της τεποτινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα της P-gp

Η τεποτινίμη είναι αναστολέας της P-gp. Χορήγηση τεποτινίμης 450 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα για 8 ημέρες αύξησαν την AUC του ευαίσθητου υποστρώματος της P-gp ετεζιλική δαβιγατράνη κατά περίπου 50% και την C_{max} κατά περίπου 40%. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ετεζιλικής δαβιγατράνης σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης. Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες άλλων εξαρτώμενων από την P-gp ουσιών με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη, αλίσκικρένη, εβερόλιμους, σιρόλιμους) κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ.

Υποστρώματα της BCRP

Η τεποτινίμη μπορεί να αναστείλει τη μεταφορά των υποστρωμάτων της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) *in vitro* (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται η παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των ευαίσθητων υποστρωμάτων της BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη) κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ.

Υποστρώματα του OCT και MATE

Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, η τεποτινίμη ή ο μεταβολίτης της μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να αλλάξουν την έκθεση των υποστρωμάτων των μεταφορέων OCT1 και 2 και MATE1 και 2 (βλ. παράγραφο 5.2). Το πλέον κλινικά σχετικό παράδειγμα υποστρωμάτων αυτών των μεταφορέων είναι η μετοφορμίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση των κλινικών επιδράσεων της μετοφορμίνης κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ.

Υποστρώματα του CYP3A4

Πολλαπλές χορηγήσεις 450 mg τεποτινίμης από του στόματος μία φορά την ημέρα δεν είχαν κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική του ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4 μιδαζολάμη.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Είναι επί του παρόντος άγνωστο εάν η τεποτινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικά επιδρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TERMETKO και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Συνιστάται τεστ εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με το TERMETKO.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TERMETKO και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TERMETKO και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TERMETKO και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τεποτινίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τερατογονικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση τον μηχανισμό δράσης και τα ευρήματα σε ζώα, η τεποτινίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες.

Το TERMETKO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τεποτινίμη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της τεποτινίμης ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα ή τις επιδράσεις της στο παιδί που θηλάζει ή στην παραγωγή γάλακτος. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TERMETKO και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της τεποτινίμης στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν μορφολογικές μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών ή θηλυκών ζώων στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, εκτός από τη μειωμένη έκκριση στις σπερματοδόχους κύστες αρσενικών αρουραίων σε κλινική έκθεση συγκρίσιμη με εκείνη του ανθρώπου (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το TERMETKO δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε $\geq 20\%$ των εκτεθέντων στην τεποτινίμη στη συνιστώμενη δόση στην ένδειξη-στόχο είναι οίδημα (77,3% των ασθενών), κυρίως περιφερικό οίδημα (65,6%), ναυτία (30,2%), υπολευκωματιναιμία (28,5%), διάρροια (27,8%) και αύξηση της κρεατινίνης (27,1%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε $\geq 1\%$ των ασθενών είναι περιφερικό οίδημα (3,1%), γενικευμένο οίδημα (2,1%) και ILD (1,4%).

Το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι είχαν ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας είναι 23,7%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή σε $\geq 1\%$ των ασθενών είναι περιφερικό οίδημα (4,5%), οίδημα (1,0%), οίδημα των γεννητικών οργάνων (1,0%) και ILD (1,0%).

Το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι είχαν ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας είναι 49,1%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή σε $\geq 2\%$ των ασθενών είναι περιφερικό οίδημα (18,6%), αύξηση της κρεατινίνης (5,8%), γενικευμένο οίδημα (3,8%), οίδημα (3,8%), αύξηση της ALT (2,7%), ναυτία (2,7%) και αύξηση της αμυλάσης (2,1%).

Το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι είχαν ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε μείωση της δόσης είναι 34,0%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης σε $\geq 2\%$ των ασθενών είναι περιφερικό οίδημα (15,1%), αύξηση της κρεατινίνης (3,1%), γενικευμένο οίδημα (2,7%) και οίδημα (2,4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στον παρακάτω κατάλογο αντικατοπτρίζουν την έκθεση στην τεποτινίμη σε 484 ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους που εντάχθηκαν σε πέντε ανοικτής επισήμανσης μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν τεποτινίμη ως μοναδικό παράγοντα σε δόση 450 mg μία φορά την ημέρα. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων κάθε αιτιολογίας που αναγνωρίστηκαν σε 291 ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν στην τεποτινίμη στη συνιστώμενη δόση στην ένδειξη-στόχο, ενώ οι συχνότητες για αλλαγές στις εργαστηριακές παραμέτρους βασίζονται στην επιδείνωση από την έναρξη κατά τουλάχιστον 1 βαθμό και σε μετατοπίσεις \geq βαθμού 3. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 27,6 εβδομάδες (εύρος 0 έως 220).

Οι συχνότητες που παρουσιάζονται μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην τεποτινίμη αλλά μπορεί να περιέχουν συμβολές από την υποκείμενη νόσο ή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αξιολογήθηκε με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα (CTCAE), ως βαθμού 1 = ήπια, βαθμού 2 = μέτρια, βαθμού 3 = σοβαρή, βαθμού 4 = απειλητικά για τη ζωή και βαθμού 5 = θάνατος.

Οι ακόλουθοι ορισμοί ισχύουν για την ορολογία συχνότητας που θα χρησιμοποιηθεί εις το εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με NSCLC που φέρει αλλοιώσεις με παράλειψη METex14 (VISION)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Ανεπιθύμητη ενέργεια	ΤΕΡΜΕΤΚΟ N=291		
	Κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμού ≥3 %
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>			
Μείωση της λευκοματίνης *	Πολύ συχνές	76	7,9
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>			
Παράταση του QT *	Συχνές	2,1	
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</u>			
Ομοιάζουσες με την ILD αντιδράσεις ^{α*}	Συχνές	2,7	0,3
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>			
Ναυτία	Πολύ συχνές	30	1,0
Διάρροια	Πολύ συχνές	28	0,3
Αύξηση της αμυλάσης *	Πολύ συχνές	23	4,5
Αύξηση της λιπάσης *	Πολύ συχνές	18	4,5
Έμετος	Πολύ συχνές	14	1,0
<u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u>			
Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) *	Πολύ συχνές	48	1,7
Αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) *	Πολύ συχνές	43	4,1
Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) *	Πολύ συχνές	34	3,1
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>			
Αύξηση της κρεατινίνης *	Πολύ συχνές	55	0,3
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>			
Οίδημα ^{β*}	Πολύ συχνές	77	13

* Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την αντίστοιχη ανεπιθύμητη ενέργεια παρέχονται παρακάτω.

α περιλαμβάνει τους όρους διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια

β περιλαμβάνει τους όρους οίδημα περιφερικό, γενικευμένο οίδημα, οίδημα των γεννητικών οργάνων, οίδημα του προσώπου, εντοπισμένο οίδημα, περικογχικό οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα του οσχέου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιάζουσες με την ILD αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε 8 ασθενείς (2,7%), συμπεριλαμβανομένου 1 περιστατικού βαθμού 3 ή υψηλότερου· σοβαρά περιστατικά συνέβησαν σε 4 ασθενείς (1,4%), 1 περιστατικό ήταν θανατηφόρο. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά σε 5 ασθενείς και προσωρινά σε 3 ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση της ILD ήταν 9,4 εβδομάδες. Για κλινικές συστάσεις, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Η αύξηση της ALT ή/και της AST οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή και όχι συχνά οδήγησε σε προσωρινή διακοπή (3,1%) ή μείωση της δόσης (0,7%) της τεποτινίμπης. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση για την αύξηση της ALT ή/και της AST οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν από τους ερευνητές ήταν 6,1 εβδομάδες και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση ήταν 4,9 εβδομάδες. Το 82% των ασθενών ανέκαμψαν από όλα τα συμβάντα. Για κλινικές συστάσεις, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Η αύξηση της ALP δεν οδήγησε σε οποιοσδήποτε μειώσεις της δόσης, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή της θεραπείας. Η παρατηρούμενη αύξηση της ALP δεν συσχετίστηκε με χολόσταση. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση για την αύξηση της ALP οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν από τους ερευνητές ήταν 4,4 εβδομάδες και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση ήταν 11 εβδομάδες. Το 60% των ασθενών ανέκαμψαν από όλα τα συμβάντα.

Οίδημα

Το πιο συχνά αναφερόμενο συμβάν ήταν περιφερικό οίδημα (65,6% των ασθενών), ακολουθούμενο από οίδημα (9,3%) και γενικευμένο οίδημα (5,8%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση οιδήματος οποιουδήποτε βαθμού ήταν 9,0 εβδομάδες και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση ήταν 69 εβδομάδες. Το 17% των ασθενών ανέκαμψαν από όλα τα συμβάντα. Το 7,2% των ασθενών είχαν συμβάντα οιδήματος που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας, εκ των οποίων το 4,5% είχαν περιφερικό οίδημα. Το 26% των ασθενών διέκοψαν προσωρινά τη θεραπεία και το 21% των ασθενών είχαν μειώσεις της δόσης λόγω οιδήματος. Πιο συχνά το περιφερικό οίδημα οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας και μειώσεις της δόσης (19% και 15%, αντίστοιχα). Τα συμβάντα γενικευμένου οιδήματος οδήγησαν σε μείωση της δόσης στο 2,7% των ασθενών, σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας στο 3,8% και σε οριστική διακοπή στο 0,7%.

Αύξηση της κρεατινίνης

Η αύξηση της κρεατινίνης οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας σε 2 ασθενείς (0,7%), προσωρινή διακοπή της θεραπείας στο 5,8% των ασθενών και μείωση της δόσης στο 3,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση αύξησης της κρεατινίνης που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν από τους ερευνητές ήταν 3,1 εβδομάδες και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση ήταν 11 εβδομάδες. Το 61% των ασθενών ανέκαμψαν από όλα τα συμβάντα. Οι παρατηρούμενες αυξήσεις της κρεατινίνης πιστεύεται ότι οφείλονται κυρίως στην αναστολή της νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπολευκωματιναιμία

Η υπολευκωματιναιμία φάνηκε να είναι μακροχρόνια, αλλά δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Μείωση της δόσης (1,0%) και προσωρινή διακοπή (1,4%) ήταν όχι συχνές. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση υπολευκωματιναιμίας οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν από τους ερευνητές ήταν 9,4 εβδομάδες· ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί. Το 27% των ασθενών ανέκαμψαν από όλα τα συμβάντα.

Αύξηση της αμυλάσης ή της λιπάσης

Οι αυξήσεις της αμυλάσης ή της λιπάσης που αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητο συμβάν από τους ερευνητές ήταν ασυμπτωματικές και δεν συσχετίστηκαν με παγκρεατίτιδα. Το 3,1% των ασθενών διέκοψαν προσωρινά τη θεραπεία και δεν υπήρξε οριστική διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση οποιουδήποτε βαθμού αύξησης της λιπάσης/αμυλάσης ήταν 12 εβδομάδες και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση ήταν 5,9 εβδομάδες. Το 65% των ασθενών ανέκαμψαν από όλα τα συμβάντα.

Παράταση του QTc

Παρατηρήθηκε παράταση του QTcF σε > 500 ms σε 6 ασθενείς (2,1%) και παράταση του QTcF κατά τουλάχιστον 60 ms από την έναρξη σε 15 ασθενείς (5,2%) (βλ. παράγραφο 4.4). Τα ευρήματα ήταν περιορισμένα και ασυμπτωματικά· η κλινική σημαντικότητα είναι άγνωστη.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι

Από τους 291 ασθενείς με αλλοιώσεις με παράλειψη METex14 στη μελέτη VISION οι οποίοι έλαβαν 450 mg τεποτινίμπης μία φορά την ημέρα, 78% ήταν 65 ετών και άνω, και 8% ήταν 85 ετών και άνω. Η εμφάνιση συμβάντων βαθμού ≥ 3 αυξανόταν με την ηλικία. Σχετιζόμενα με τη θεραπεία σοβαρά συμβάντα ήταν πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών και <85 ετών (19,8%) ή εκείνους ηλικίας ≥ 85 ετών (20,8%) σε σύγκριση με τους νεότερους από 65 ετών (7,8%), αν και αυτή η σύγκριση περιορίζεται από το μικρό μέγεθος του δείγματος σε ασθενείς ηλικίας ≥ 85 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η τεποτινίμπη έχει διερευνηθεί σε δόσεις έως 1.261 mg, αλλά η εμπειρία με δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι περιορισμένη.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι στο εύρος των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το TERMETKO. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας στοχεύει στα συμπτώματα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX21

Μηχανισμός δράσης

Η τεποτινίμπη είναι ένας αναστρέψιμος Τύπου I ανταγωνιστικός της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) μικρομοριακός αναστολέας του MET. Η τεποτινίμπη απέκλεισε τη φωσφορυλίωση του MET και τη MET-εξαρτώμενη καθοδική σηματοδότηση όπως τις οδούς φωσφατιδυλινοσιτόλης 3-κινάσης/πρωτεϊνικής κινάσης B (PI3K/Akt) και ενεργοποιούμενης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης/ρυθμιζόμενης από εξωκυτταρικά σήματα κινάσης (MAPK/ERK) με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Η τεποτινίμπη κατέδειξε έντονη αντικαρκινική δραστηριότητα σε όγκους με ογκογενετική ενεργοποίηση του MET, όπως αλλοιώσεις με παράλειψη METex14.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση του διαστήματος QTc παρατηρήθηκε στην ανάλυση συγκέντρωσης-QTc. Στη συνιστώμενη δόση, δεν ανιχνεύθηκαν μεγάλες μέσες αυξήσεις του QTc (δηλ. >20 ms) σε ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους. Η επίδραση της τεποτινίμπης στο QTc σε υπερθεραπευτικές εκθέσεις δεν έχει αξιολογηθεί. Βλ. παραγράφους 4.4. και 4.8.

Ανίχνευση της κατάστασης παράλειψης METex14

Στις κλινικές μελέτες, η αναγνώριση των αλλοιώσεων με παράλειψη METex14 βασίστηκε σε αλληλούχιση επόμενης γενιάς χρησιμοποιώντας RNA ή DNA (1 ασθενής) εγχυλισμένο από μονιμοποιημένο με φορμαλίνη και εγκλεισμένο σε παραφίνη (FFPE) ιστό όγκου ή χρησιμοποιώντας ελεύθερο κυττάρων κυκλοφορούν DNA από πλάσμα. Επιπροσθέτως, μια μέθοδος που βασίζεται στην αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης με ανάστροφη μεταγραφάση με βάση το RNA ειδική για την ανίχνευση αλλοιώσεων με παράλειψη METex14 από πρόσφατο κατεψυγμένο ιστό ήταν διαθέσιμη σε ασθενείς στην Ιαπωνία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τεποτινίμπης αξιολογήθηκε σε μια μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη (VISION) σε ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που φέρει αλλοιώσεις με παράλειψη METex14 (n = 275). Οι ασθενείς είχαν Λειτουργική Κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 έως 1 και ήταν είτε πρωτοθεραπευόμενοι είτε είχαν παρουσιάσει εξέλιξη με έως και 2 γραμμές προηγούμενων συστηματικών θεραπειών. Νευρολογικά σταθεροί ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα επιτράπηκαν. Ασθενείς με αλλοιώσεις ενεργοποίησης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή της κινάσης αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς έλαβαν τεποτινίμπη ως θεραπεία πρώτης γραμμής (50%), δεύτερης γραμμής (32%) ή μεταγενέστερης γραμμής (18%).

Οι ασθενείς που έλαβαν τεποτινίμπη για θεραπεία δεύτερης ή μεταγενέστερης γραμμής (n = 138) είχαν διάμεση ηλικία 71 ετών (εύρος: 41 έως 89 ετών), 51% ήταν γυναίκες και 49% άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (55%), ακολουθούμενοι από Ασιάτες ασθενείς (38%) και ήταν ανέκαθεν μη καπνιστές (54%) ή πρώην καπνιστές (29%). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥65 ετών (75%) και το 36% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥75 ετών. Η πλειονότητα των ασθενών (96%) είχαν νόσο σταδίου IV, το 80% είχε ιστολογικό τύπο αδενοκαρκινώματος. Δεκατρία τοις εκατό των ασθενών είχαν σταθερές μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Το ογδόντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία με βάση την πλατίνα και το 53% των ασθενών είχαν λάβει αντικαρκινική θεραπεία με βάση το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του 37% των ασθενών που είχαν λάβει ανοσοθεραπεία ως μονοθεραπεία. Η παράλειψη METex14 ανιχνεύθηκε προοπτικά με εξετάσεις από ιστό όγκου στο 43% των ασθενών και με εξετάσεις από πλάσμα στο 36% των ασθενών· 21% των ασθενών βρέθηκαν θετικοί και με τις δύο μεθόδους.

Οι ασθενείς έλαβαν 450 mg τεποτινίμπης μία φορά την ημέρα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 6,67 μήνες (εύρος 0,03 έως 50,60).

Το μέτρο κύριας έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν η επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1*) όπως αξιολογήθηκε από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (*Independent Review Committee, IRC*). Πρόσθετα μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης και την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης όπως αξιολογήθηκαν από IRC καθώς και τη συνολική επιβίωση.

Κλινικές εκβάσεις στη μελέτη VISION κατά την αξιολόγηση από IRC

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Συνολικός πληθυσμός N = 275	Ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία N = 138
<u>Ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), %^α</u> [95% CI]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
<u>Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (mDoR), μήνες^β</u> [95% CI]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

IRC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

α Περιλαμβάνει μόνο μερική ανταπόκριση

β Εκτιμήσεις γινομένου-ορίου (Kaplan-Meier), 95% CI για τη διάμεσο με τη χρήση της μεθόδου Brookmeyer και Crowley

Η έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν ανεξάρτητη από τη μέθοδο εξέτασης (σε δείγματα πλάσματος ή όγκου) που χρησιμοποιήθηκε για την τεκμηρίωση της κατάστασης παράλειψης METex14. Παρατηρήθηκαν συνεπή αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στις υποομάδες με βάση την προηγούμενη θεραπεία, την παρουσία μετάστασης στον εγκέφαλο ή την ηλικία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TEPMETKO σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 71,6% παρατηρήθηκε για μια εφάπαξ δόση 450 mg τεποτινίμης χορηγούμενη στην κατάσταση μετά από πρόσληψη τροφής: ο διάμεσος χρόνος μέχρι την C_{max} ήταν 8 ώρες (εύρος από 6 έως 12 ώρες).

Η παρουσία τροφής (τυπικό πρόγευμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και θερμίδες) αύξησε την AUC της τεποτινίμης κατά περίπου 1,6 φορές και την C_{max} κατά 2 φορές.

Κατανομή

Στο ανθρώπινο πλάσμα, η τεποτινίμη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες (98%). Ο μέσος όγκος κατανομής (V_z) της τεποτινίμης μετά από ενδοφλέβια δόση ιχνηθέτη (γεωμετρικός μέσος και geoCV%) ήταν 574 l (14,4%).

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η τεποτινίμη είναι υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) (βλ. παράγραφο 4.5).

Βιομετασχηματισμός

Σε γενικές γραμμές, ο μεταβολισμός αποτελεί μείζονα οδό αποβολής, αλλά καμία μεμονωμένη μεταβολική οδός δεν αντιπροσώπευε περισσότερο από το 25% της αποβολής της τεποτινίμης. Έχει αναγνωριστεί μόνο ένας κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης στο πλάσμα, MSC2571109A. Υπάρχει μόνο μια ήσσονος σημασίας συμβολή του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη στη συνολική αποτελεσματικότητα της τεποτινίμης στον άνθρωπο.

In vitro φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων

Επιδράσεις της τεποτινίμης σε άλλους μεταφορείς: Η τεποτινίμη ή ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της αναστέλλουν τα P-gp, BCRP, OCT1 και 2 και MATE1 και 2 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, η τεποτινίμη δεν παρουσιάζει κανένα κίνδυνο για το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και OATP1B3 ή τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 1 και 3.

Επιδράσεις της τεποτινίμης στην UDP-γλυκουροσυλτρανσφεράση (UGT): Η τεποτινίμη είναι αναστολέας της UGT1A9 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, αλλά η κλινική σχετικότητα είναι άγνωστη. Η τεποτινίμη και ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της δεν είναι αναστολείς των άλλων ισομορφών (UGT1A1/3/4/6 και 2B7/15/17) σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Επίδραση της τεποτινίμης στα ένζυμα CYP 450: Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, ούτε η τεποτινίμη ούτε ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης αντιπροσωπεύουν κίνδυνο αναστολής των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1. Η τεποτινίμη ή ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της δεν επάγουν τα CYP1A2 και 2B6.

Αποβολή

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσεων, παρατηρήθηκε συνολική συστηματική κάθαρση (γεωμετρικός μέσος όρος και geoCV%) 12,8 l/h.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης δόσης 450 mg τεποτινίμης, η τεποτινίμη απέκκριθηκε κυρίως μέσω των κοπράνων (περίπου το 78% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα), ενώ η απέκκριση μέσω των ούρων ήταν δευτερεύουσα οδός απέκκρισης.

Η χολική απέκκριση της τεποτινίμης είναι μια κύρια οδός αποβολής. Η αμετάβλητη τεποτινίμη αντιπροσώπευε το 45% και το 7% της συνολικής ραδιενεργού δόσης στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης αντιπροσώπευε μόνο περίπου το 3% της συνολικής ραδιενεργού δόσης στα κόπρανα.

Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής της τεποτινίμης είναι περίπου 32 ώρες. Μετά από πολλαπλές ημερήσιες χορηγήσεις 450 mg τεποτινίμης, η διάμεση συσσώρευση ήταν 2,5 φορές για την C_{max} και 3,3 φορές για την AUC_{0-24h} .

Εξάρτηση από τη δόση και τον χρόνο

Η έκθεση της τεποτινίμης αυξάνεται περίπου αναλογικά ως προς τη δόση στο κλινικά σχετικό δοσολογικό εύρος έως 450 mg. Η φαρμακοκινητική της τεποτινίμης δεν άλλαξε σε σχέση με τον χρόνο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Μια κινητική ανάλυση πληθυσμού δεν κατέδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας (εύρος από 18 έως 89 ετών), της φυλής, του φύλου ή του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της τεποτινίμης. Τα δεδομένα σχετικά με τις εθνοτικές ομάδες πλην των Καυκασίων ή των Ασιατών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 450 mg, η έκθεση της τεποτινίμης ήταν παρόμοια σε υγιή άτομα και ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh A) και ήταν ελαφρώς χαμηλότερη (13% χαμηλότερη AUC και 29% χαμηλότερη C_{max}) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh B) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Με βάση τις αδέσμευτες συγκεντρώσεις τεποτινίμης, η AUC ήταν περίπου 13% και 24% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η φαρμακοκινητική της τεποτινίμης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (κατηγορία Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Γονοτοξικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν μεταλλαξιόνες ή γονοτοξικές επιδράσεις της τεποτινίμης σε μελέτες *in vitro* και *in vivo*. Ωστόσο, η μέγιστη εφικτή δόση που χρησιμοποιήθηκε στην *in vivo* εξέταση μικροπυρήνα σε αρουραίους παρείχε μια εκτιμώμενη συστηματική έκθεση σχεδόν 3 φορές χαμηλότερη από την κλινική έκθεση στο πλάσμα. Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης αποδείχθηκε ότι είναι μη μεταλλαξιόγόνος.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της τεποτινίμης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μια πρώτη από του στόματος μελέτη ανάπτυξης εμβρύου, έγκυα κουνέλια έλαβαν δόσεις 50, 150 και 450 mg ένυδρης υδροχλωρικής τεποτινίμης ανά kg ανά ημέρα κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Η δόση των 450 mg ανά kg (περίπου 61% της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη δόση του TERMETKO 450 mg μία φορά την ημέρα με βάση την AUC) διακόπηκε λόγω σοβαρών τοξικών επιδράσεων στη μητέρα. Στην ομάδα των 150 mg ανά kg (περίπου 40% της ανθρώπινης έκθεσης στην κλινική δόση των 450 mg), δύο ζώα απέβαλαν και ένα ζώο απεβίωσε πρόωρα. Το μέσο σωματικό βάρος του εμβρύου ήταν μειωμένο σε δόσεις ≥ 150 mg ανά kg ανά ημέρα. Δοσοεξαρτώμενη αύξηση των διαμαρτιών της σκελετικής διάπλασης, συμπεριλαμβανομένης της ανώμαλης στροφής των πρόσθιων ή/και οπίσθιων άκρων ποδών με ταυτόχρονη παραμόρφωση της ωμοπλάτης ή/και κακή θέση της κλείδας ή/και της πτέρνας ή/και του αστραγάλου, παρατηρήθηκαν στα 50 mg ανά kg (περίπου 14% της έκθεσης του ανθρώπου στην κλινική δόση των 450 mg) και στα 150 mg ανά kg ανά ημέρα.

Στη δεύτερη μελέτη ανάπτυξης εμβρύου, έγκυα κουνέλια έλαβαν από του στόματος δόσεις 0,5, 5 και 25 mg ένυδρης υδροχλωρικής τεποτινίμης ανά kg ανά ημέρα κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Παρατηρήθηκαν δύο δύσμορφα έμβρυα με ανώμαλη στροφή των οπίσθιων άκρων: ένα στην ομάδα των 5 mg ανά kg (περίπου 0,21% της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη δόση του TERMETKO 450 mg μία φορά την ημέρα με βάση την AUC) και ένα στην ομάδα των 25 mg ανά kg (περίπου 1,3% της ανθρώπινης έκθεσης στην κλινική δόση των 450 mg), μαζί με μια γενικά αυξημένη επίπτωση εμβρύων με υπερέκταση των οπίσθιων άκρων.

Μελέτες γονιμότητας της τεποτινίμπης για την αξιολόγηση της πιθανής μείωσης της γονιμότητας δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν μορφολογικές μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών ή θηλυκών ζώων στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, εκτός από τη μειωμένη έκκριση στις σπερματοδόχους κύστες αρσενικών αρουραίων σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 4 εβδομάδων στα 450 mg ανά kg ανά ημέρα (συγκρίσιμη με την ανθρώπινη έκθεση στην κλινική δόση των 450 mg).

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Οι μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι η τεποτινίμπη έχει τη δυνατότητα να είναι πολύ ανθεκτική και τοξική για το περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη
Κολλοειδής άνυδρη πυριτία
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τριακετίνη
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/πολυβινυλοχλωριδίου-πολυαιθυλενίου-πολυβινυλιδενοχλωριδίου-πολυαιθυλενίου-πολυβινυλοχλωριδίου (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Συσκευασία των 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3). Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1596/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΕΡΜΕΤΚΟ 225 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τεποτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 225 mg τεποτινίμης (ως ένυδρη υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1596/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

termetko

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΕΡΜΕΤΚΟ 225 mg δισκία
τεποτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

ΤΕΡΜΕΤΚΟ 225 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τεποτινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ΤΕΡΜΕΤΚΟ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ΤΕΡΜΕΤΚΟ
3. Πώς να πάρετε το ΤΕΡΜΕΤΚΟ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ΤΕΡΜΕΤΚΟ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ΤΕΡΜΕΤΚΟ και ποια είναι η χρήση του

Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ περιέχει τη δραστική ουσία τεποτινίμπη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών» τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου.

Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με καρκίνο του πνεύμονα, που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση. Το φάρμακο χορηγείται, όταν τα καρκινικά κύτταρα έχουν αλλοίωση στο γονίδιο *MET* (παράγοντας μεσεγγυματικής-επιθηλιακής μετάβασης) και η προηγούμενη θεραπεία δεν βοήθησε να σταματήσει η ασθένειά σας.

Μια αλλοίωση στο γονίδιο *MET* μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή μιας μη φυσιολογικής πρωτεΐνης, η οποία μπορεί στη συνέχεια να προκαλέσει ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη και καρκίνο. Αποκλείοντας τη δράση της μη φυσιολογικής πρωτεΐνης, το ΤΕΡΜΕΤΚΟ μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη του καρκίνου. Μπορεί επίσης να συμβάλλει στη συρρίκνωση του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ΤΕΡΜΕΤΚΟ

Μην πάρετε το ΤΕΡΜΕΤΚΟ

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεποτινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις.

Πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα

Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει ξαφνικές αναπνευστικές δυσκολίες που μπορεί να συσχετίζονται με πυρετό και βήχα. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4), καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία σοβαρής πνευμονικής πάθησης (διάμεση πνευμονοπάθεια) που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει θεραπεία με άλλα φάρμακα και να διακόψει τη θεραπεία σας με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας πριν λάβετε θεραπεία με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ και, εφόσον είναι απαραίτητο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας

Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις ΗΚΓ όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγξει εάν το ΤΕΡΜΕΤΚΟ επηρεάζει τον καρδιακό σας ρυθμό.

Αντισύλληψη

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Οι άνδρες και οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ΤΕΡΜΕΤΚΟ και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Ο γιατρός σας θα σας παρέχει καθοδήγηση σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης. Βλ. «Κύηση» παρακάτω.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και ΤΕΡΜΕΤΚΟ

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το πόσο καλά λειτουργεί το ΤΕΡΜΕΤΚΟ:

- καρβαμαζεπίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων (επεισοδίων) ή πόνου των νεύρων
- φαιντοΐνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων (επεισοδίων)
- ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB)
- υπερικό (βαλσαμόχορτο, St. John's wort) – ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- ριτοναβίρη, σακουιναβίρη ή νελφίναβιρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV
- κινιδίνη ή βεραπαμίλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού παλμού

Το ΤΕΡΜΕΤΚΟ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα ακόλουθα φάρμακα ή/και να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων:

- δαβιγατράνη – χρησιμοποιείται για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου ή της φλεβικής θρόμβωσης/πνευμονικής εμβολής
- διγοξίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού παλμού ή άλλων καρδιακών προβλημάτων
- αλισκιρένη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης
- εβερόλιμους – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου

- σιρόλιμους – χρησιμοποιείται για την πρόληψη απόρριψης οργάνου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση
- ροσουβαστατίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα
- μεθοτρεξάτη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία φλεγμονωδών νόσων ή καρκίνου
- τοποτεκάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου
- μετφορμίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Μην πάρετε το TERMETKO εάν είστε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος, εκτός εάν σας το υποδείξει ο γιατρός σας. Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Συνιστάται τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με το TERMETKO.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εάν είστε γυναίκα και μπορείτε να τεκνοποιήσετε, πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TERMETKO και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά (π.χ. «το χάπι») καθώς θα χρειαστείτε μια δεύτερη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Εάν είστε άνδρας, πρέπει να χρησιμοποιείτε μια μέθοδο αντισύλληψης φραγμού για να αποφύγετε την εγκυμοσύνη της συντρόφου σας, ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με το TERMETKO και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Ο γιατρός σας θα σας παρέχει καθοδήγηση σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το TERMETKO μπορεί να περάσει στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Σταματήστε να θηλάζετε το βρέφος σας ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το TERMETKO δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το TERMETKO περιέχει λακτόζη

Το TERMETKO περιέχει 4,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής σε κάθε δισκίο. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το TERMETKO

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 δισκία TERMETKO που λαμβάνονται από το στόμα μία φορά την ημέρα. Μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά εφόσον ωφελείστε από αυτό και δεν έχετε μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να μειώσετε τη δόση σε 1 δισκίο την ημέρα ή να διακόψετε τη θεραπεία για μερικές ημέρες.

Παίρνετε τα δισκία με τροφή ή λίγο μετά από ένα γεύμα, καταπίνετε τα ολόκληρα και μην τα μασάτε. Αυτό θα διασφαλίσει ότι ολόκληρη η δόση εισέρχεται στον οργανισμό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ΤΕΡΜΕΤΚΟ από την κανονική

Η εμπειρία με υπερδοσολογία του ΤΕΡΜΕΤΚΟ είναι περιορισμένη. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας θα είναι πιθανότατα παρόμοια με εκείνα που αναφέρονται στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4). Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση ΤΕΡΜΕΤΚΟ από την κανονική, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ΤΕΡΜΕΤΚΟ

Εάν παραλείψατε κάποια δόση του ΤΕΡΜΕΤΚΟ, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Εάν η επόμενη δόση σας είναι εντός 8 ωρών, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση σας την κανονική σας ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα όπως ξαφνικές αναπνευστικές δυσκολίες, βήχα ή πυρετό. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία σοβαρής πνευμονικής πάθησης (διάμεση πνευμονοπάθεια) που χρήζει άμεσης ιατρικής αντιμετώπισης. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι συχνή (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πρήξιμο που προκαλείται από συσσώρευση υγρών στο σώμα (οίδημα)
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετος)
- Διάρροια
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα (ένδειξη πιθανών νεφρικών προβλημάτων)
- Αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ή αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα (ένδειξη πιθανών ηπατικών προβλημάτων)
- Αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης στο αίμα (ένδειξη πιθανών πεπτικών προβλημάτων)
- Μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης λευκοματίνη στο αίμα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που παρατηρείται στο ΗΚΓ (παράταση του QT)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TERMETKO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TERMETKO

- Η δραστική ουσία είναι η τεποτινίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 225 mg τεποτινίμης (ως ένυδρη υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, κολλοειδής άνυδρη πυριτία, κροσποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη στον πυρήνα του δισκίου και υπρομελλόζη, λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 2, «Το TERMETKO περιέχει λακτόζη»), πολυαιθυλενογλυκόλη, τριακετίνη, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και τιτανίου διοξείδιο (E171) στην επικάλυψη με λεπτό υμένιο.

Εμφάνιση του TERMETKO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα TERMETKO επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά-ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα, μεγέθους περίπου 18x9 mm και με την ανάγλυφη ένδειξη «M» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία περιέχει 60 δισκία σε διαφανή κυψέλη, η οποία αποτελείται από ένα πολυστρωματικό σύνθετο φύλλο μορφής και ένα κάλυμμα αλουμινίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.