

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TEPMETKO 225 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 225 mg tepotiniibi (*tepotinibum*) (vesinikkloriidhüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4,4 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Heleroosa ovaalne kaksikkumer, mõõtmetega ligikaudu 18 x 9 mm õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TEPMETKO monoteerapiana on näidustatud kaugelarenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on muutused, mis põhjustavad mesenhümaalse-epiteliaalse ülemineku faktori geeni ekson 14 (*METex14*) väljajätu, kes vajavad süsteemset ravi pärast eelnevat immunoteerapiat ja/või platinapõhist kemoteerapiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kasutamises kogenud arst.

Enne ravi alustamist TEPMETKoga peavad *METex14* väljajätvad muutused olema kinnitatud valideeritud analüüsimeetodiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Annustamine

Soovitav annus on 450 mg tepotiniibi (2 tabletti) üks kord ööpäevas. Ravi tuleb jätkata, kuni täheldatakse sellest saadavat kliinilist kasu.

Kui ööpäevane annus on vahele jäänud, tuleb see võtta samal päeval niipea kui võimalik, välja arvatud juhul, kui järgmine ettenähtud annus tuleb võtta 8 tunni jooksul.

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoimete kontrolli all hoidmiseks on soovitatav vähendatud annus 225 mg (1 tablett) ööpäevas. Üksikasjalikud soovitusel annuse muutmiseks on esitatud allpool tabelis.

Kõrvaltoime	Raskusaste	Annuse muutmine
Interstitsiaalne kopsuhaigus (vt lõik 4.4)	Kõik astmed	Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral tuleb TEPMETKO kasutamine katkestada. Kui interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoos leiab kinnitust, tuleb TEPMETKO kasutamine alatiseks lõpetada.
ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemine ilma üldbilirubiini sisalduse suurenemiseta (vt lõik 4.4)	ALAT või ASAT > 5...20 korda üle normi ülempiiri	Katkestada TEPMETKO kasutamine kuni ALAT-i/ASAT-i taastumiseni ravieelsel tasemel. Kui ravieelsed tasemed on 7 päeva jooksul taastunud, võib jätkata TEPMETKO kasutamist samas annuses; kui mitte, jätkata TEPMETKO kasutamist vähendatud annusega.
	ALAT või ASAT > 20 korda üle normi ülempiiri	TEPMETKO kasutamine tuleb alatiseks lõpetada.
ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemine koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega ilma kolestaasi või hemolüüsita (vt lõik 4.4)	ALAT või ASAT > 3 korda üle normi ülempiiri koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega rohkem kui 2 korda üle normi ülempiiri	TEPMETKO kasutamine tuleb alatiseks lõpetada.
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. või suurem aste	Vähendada TEPMETKO annus 225 mg-ni kuni kõrvaltoime leevenemiseni ≤ 2. astmeni. Võib kaaluda ka TEPMETKOga ravi ajutist katkestamist mitte rohkem kui 21 päevaks.

Eriühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...89 ml/min) patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada (vt lõik 5.2). Tepotiniibi farmakokineetikat ja ohutust raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) patsientidel ei ole uuritud. Seetõttu ei ole raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav TEPMETKOt kasutada.

Seerumi kreatiniinisaldusel põhinevate neerufunktsiooni hindamiste (kreatiniini kliirens või hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus) tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada (vt lõik 5.2). Tepotiniibi farmakokineetikat ja ohutust raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) ei ole uuritud. Seetõttu ei ole raske maksakahjustusega patsientidel soovitatav TEPMETKOf kasutada.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tepotiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

TEPMETKO on suukaudseks kasutamiseks. Tablett (tabletid) tuleb võtta koos toiduga ja tervelt alla neelata, et tagada kogu annuse manustamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

METex14 väljajätvate muutuste staatuse hindamine

METex14 väljajätu põhjustavate muutuste olemasolu kindlakstegemisel koepõhiste või plasmapõhiste proovidega on valenegatiivsete või valepositiivset tulemuste vältimiseks oluline valida valideeritud ja kindel analüüsimeetod. Kliinilistes uuringutes kasutatud analüüsides karakteristikud vt lõik 5.1.

Interstitsiaalne kopsuhaigus ja pneumoniit

Tepotiniibi monoterapiat soovitatava annustamisskeemiga saanud patsientidel on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest või interstitsiaalse kopsuhaiguse laadsetest kõrvaltoimetest, sh pneumoniidist, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida kopsusümptomite suhtes, mis viitavad interstitsiaalse kopsuhaiguse laadsetele kõrvaltoimetele. TEPMETKO kasutamine tuleb katkestada ja patsiente tuleb kohe uurida alternatiivse diagnoosi või interstitsiaalse kopsuhaiguse spetsiifilise etioloogia määramiseks. Kinnitust leidnud interstitsiaalse kopsuhaiguse korral tuleb ravi TEPMETKOfga alatiseks lõpetada ja anda patsiendile sobivat ravi.

Maksaensüümide aktiivsuse jälgimine

Tepotiniibi monoterapiat soovitatava annustamisskeemiga saanud patsientidel on teatatud ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist TEPMETKOfga ja edaspidi vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb jälgida maksaensüümide (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja bilirubiini sisaldust. Suurenemise korral 3. või suurema astmeni (ALAT ja/või ASAT > 5 korda üle normi ülempiiri) on soovitatav annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

QTc pikenemine

Piiratud arvul patsientidel teatati QTc pikenemisest (vt lõik 4.8). QTc pikenemise riskiga patsiente, sealhulgas patsiente, kellel on teadaolevad elektrolüütide tasakaalu häired või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on teadaolevalt QTc-d pikendav toime, on soovitatav jälgida kliinilise näidustuse kohaselt (nt EKG, elektrolüüdid).

Embrüofetaalne toksilisus

Rasedale manustamisel võib tepotiniib avaldada kahjulikku toimet lootele. Fertiilses eas naistel on soovitatav teha rasedustest enne ravi alustamist TEPMETKOga. Fertiilses eas naised ja fertiilses eas naispartneritega mehed peavad ravi ajal TEPMETKOga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Koostoime teiste ravimitega

TEPMETKO samaaegset kasutamist tugevate CYP ja P-gp indutseerijatega või tugevate CYP3A ja P-gp kaksikinhiitoritega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Laborianalüüside tõlgendamine

In vitro uuringute kohaselt inhibeerib tepotiniib või selle põhiline metaboliit neerutuubulite transportervalke orgaaniliste kationide transporterit (*organic cation transporter*, OCT) 2 ja mitme ravimi ja toksiini ekstrusiooni transportereid (*multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 ja 2 (vt lõik 5.2). Kreatiniin on nende transporterite substraat ning täheldatud kreatiniinisalduse suurenemised (vt lõik 4.8) võivad tuleneda pigem aktiivse tubulaarse sekretsiooni inhibeerimisest kui neerukahjustusest. Seerumi kreatiniinisaldusel põhinevate neerufunktsiooni hindamiste (kreatiniini kliirens või hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus) tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik ja seda toimet arvestada. Kui ravi ajal suureneb vere kreatiniinisaldus, on soovitatav neerukahjustuse välistamiseks neerufunktsiooni täpsemalt hinnata.

Laktoosisisaldus

TEPMETKO sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime tepotiniibile

CYP ja P-gp indutseerijad

Tepotiniib on P-glükoproteiini (P-gp) substraat (vt lõik 5.2). Tugevad P-gp indutseerijad võivad tepotiniibi ekspositsiooni vähendada. Tugevad CYP indutseerijad võivad samuti tepotiniibi ekspositsiooni vähendada. Samaaegset manustamist tugevatoimeliste CYP ja P-gp indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenütoin, rifampitsiin ja naistepuna) tuleb vältida.

Tugevad CYP3A ja P-gp kaksikinhihiitorid ning P-gp inhibiitorid

Tugevate CYP3A inhibiitorite või P-gp inhibiitorite toimet TEPMETKOLE ei ole kliiniliselt uuritud, kuid metabolismi ja *in vitro* andmete põhjal võib samaaegne kasutamine ravimitega, mis on tugevad CYP3A inhibiitorid ja P-gp inhibiitorid, tepotiniibi ekspositsiooni suurendada (vt lõik 5.2), mis võib suurendada tepotiniibi kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskust. TEPMETKO samaaegset kasutamist tugevate CYP3A ja P-gp kaksikinhihiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, nelfinaviir) tuleb vältida. Tepotiniibi ekspositsiooni suurenemist ei saa välistada ka nende P-gp inhibiitorite puhul, mis ei ole tugevad CYP3A inhibiitorid (nt kinidiin, verapamiil). Seetõttu on samaaegsel kasutamisel soovitatav rakendada ettevaatust ja jälgida patsiente kõrvaltoimete suhtes.

Maohapet vähendavad ained

Omeprasooli samaaegne manustamine täis kõhu tingimustes ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet tepotiniibi ühekordse 450 mg annuse ega selle metaboliitide farmakokineetilisele profiilile (tepotiniibi geomeetiline keskmine suhe AUC_{inf} puhul 110% (90% usaldusvahemik [Confidence intervall, CI]: 102; 119) ja C_{max} -i puhul 104% (90% CI: 93; 117); sarnast toimet täheldati ka metaboliitide puhul).

Tepotiniibi toimed teistele ravimitele

P-gp substraadid

Tepotiniib on P-gp inhibiitor. Tepotiniibi suukaudsel manustamisel annuses 450 mg üks kord ööpäevas 8 päeva jooksul suurenes tundliku P-gp substraadi dabigatraanateksilaadi AUC ligikaudu 50% ja C_{max} ligikaudu 40%. Samaaegsel kasutamisel võib olla vaja kohandada dabigatraanateksilaadi annust. Teiste kitsa terapeutilise indeksiga, P-gp-st sõltuvate ainete (nt digoksiin, aliskireen, everoliimus, siroliimus) samaaegsel manustamisel TEPMETKOGA on soovitatav rakendada ettevaatust ja jälgida patsiente nende ainete kõrvaltoimete suhtes.

BCRP substraadid

Tepotiniib võib inhibeerida rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraatide transporti *in vitro* (vt lõik 5.2). Tundlike BCRP substraatide (nt rosuvastatiin, metotreksaat, topotekaan) samaaegsel manustamisel TEPMETKOGA on soovitatav jälgida patsiente nende ainete kõrvaltoimete suhtes.

OCT ja MATE substraadid

In vitro andmete põhjal võib tepotiniib või selle metaboliit potentsiaalselt muuta transporterite OCT1 ja 2 ning MATE1 ja 2 substraatide ekspositsiooni (vt lõik 5.2). Nende transporterite substraatide kliiniliselt kõige asjakohasem näide on metformiin. Metformiini samaaegsel manustamisel TEPMETKOGA on soovitatav jälgida metformiini kliinilisi toimeid.

CYP3A4 substraadid

450 mg tepotiniibi korduv suukaudne manustamine üks kord ööpäevas ei mõjutanud tundliku CYP3A4 substraadi midasolaami farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Praegu ei ole teada, kas tepotiniib võib vähendada süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu peavad süsteemse toimega rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised ravi ajal TEPMETKOGA ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama lisaks barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel on soovitatav teha rasedustest enne ravi alustamist TEPMETKOga.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal TEPMETKOga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid. Süsteemse toimega rasedumisvastaseid vahendeid kasutavad naised peavad ravi ajal TEPMETKOga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama lisaks barjäärimeetodit (vt lõik 4.5).

Fertiilses eas naispartneritega mehed peavad ravi ajal TEPMETKOga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama rasedumisvastast barjäärimeetodit.

Rasedus

Tepotiniibi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud teratogeensust (vt lõik 5.3). Toimemehhanismi ja loomadel täheldatud leidude põhjal võib tepotiniib rasedatele manustamisel avaldada kahjulikku toimet lootele.

TEPMETKOt ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi tepotiniibiga. Fertiilses eas naise või fertiilses eas naispartneriga meespatsiente tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Tepotiniibi või selle metaboliitide eritumise kohta rinnapiima või selle toime kohta imetatavale lapsele või rinnapiima tekkimisele andmed puuduvad. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada TEPMETKO ravi ajal ja vähemalt 1 nädalaks pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tepotiniibi toime kohta inimeste fertiilsusele. Rottidel ja koertel tehtud korduvtoksilisuse uuringutes ei täheldatud morfoloogilisi muutusi isas- ega emasloomade reproduktiivorganites, välja arvatud isastel rottidel sekretsiooni vähenemine seemnepõiekestes inimestel esinevate kliiniliste ekspositsioonidega võrreldavate ekspositsioonide korral (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TEPMETKO ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed $\geq 20\%$ -l tepotiniibi soovitatavas annuses ettenähtud näidustusel kasutanud patsientidest on turse (77,3% patsientidest), peamiselt perifeerne turse (65,6%), iiveldus (30,2%), hüpoalbumineemia (28,5%), kõhulahtisus (27,8%) ja kreatiniinisalduse suurenemine (27,1%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed $\geq 1\%$ -l patsientidest on perifeerne turse (3,1%), generaliseerunud turse (2,1%) ja interstitsiaalne kopsuhaigus (1,4%).

23,7% patsientidest lõpetas kõrvaltoime tõttu ravi alatiseks. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis põhjustasid ravi alatiseks lõpetamise $\geq 1\%$ -l patsientidest, on perifeerne turse (4,5%), turse (1,0%), genitaalide turse (1,0%) ja interstitsiaalne kopsuhaigus (1,0%).

49,1% patsientidest katkestas kõrvaltoime tõttu ajutiselt ravi. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis põhjustasid ravi ajutise katkestamise $\geq 2\%$ -l patsientidest, on perifeerne turse (18,6%), kreatiniinisalduse suurenemine (5,8%), generaliseerunud turse (3,8%), turse (3,8%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (2,7%), iiveldus (2,7%) ja amülaasi aktiivsuse suurenemine (2,1%).

34,0%-l patsientidest vähendati kõrvaltoime tõttu annust. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis põhjustasid annuse vähendamist $\geq 2\%$ -l patsientidest, on perifeerne turse (15,1%), kreatiniinisalduse suurenemine (3,1%), generaliseerunud turse (2,7%) ja turse (2,4%).

Kõrvaltoimete loetelu

Allpool loetelus kirjeldatud kõrvaltoimed kajastavad tepotiniibi kasutamist viies avatud uuringus 484-l erinevate soliidtuumoritega patsiendil, kellele manustati tepotiniibi ainsa ravimina annuses 450 mg üks kord ööpäevas. Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad tepotiniibi soovitatavas annuses ettenähtud näidustusel kasutanud 291 patsiendil kõigil põhjustel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedustel, samas hõlmavad laboratoorsete näitajate muutuste esinemissagedused halvenemist võrreldes ravieelsetega vähemalt ühe astme võrra ja muutusi ≥ 3 . astmeni. Ravi kestuse mediaan oli 27,6 nädalat (vahemikus 0...220).

Esitatud esinemissagedused ei pruugi olla täielikult seotud üksnes tepotiniibiga, vaid nende tekkele võib kaasa aidata põhihaigus või teised samaaegselt kasutatavad ravimid.

Kõrvaltoimete raskust hinnati kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite põhjal (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), mille järgi on määratletud 1. aste = kerge, 2. aste = mõõdukas, 3. aste = raske, 4. aste = eluohtlik ja 5. aste = surm.

Allpool kasutatud esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimed METex14 väljajätvate muutustega mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (VISION)

Organsüsteemi klass / kõrvaltoime	TEPMETKO N = 291		
	Esinemissageduse kategorია	Kõik astmed %	≥ 3 . aste %
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>			
Albumiinisalduse vähenemine*	Väga sage	76	7,9
<u>Südame häired</u>			
QT pikenedamine*	Sage	2,1	
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>			
Interstitsiaalse kopsuhaiguse laadsed kõrvaltoimed ^{a*}	Sage	2,7	0,3

Organsüsteemi klass / kõrvaltoime	TEPMETKO N = 291		
	Esinemissageduse kategooria	Kõik astmed %	≥ 3. aste %
<u>Seedetrakti häired</u>			
Iiveldus	Väga sage	30	1,0
Kõhulahtisus	Väga sage	28	0,3
Amülaasi aktiivsuse suurenemine*	Väga sage	23	4,5
Lipaasi aktiivsuse suurenemine*	Väga sage	18	4,5
Oksendamine	Väga sage	14	1,0
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>			
Aluselise fosfataasi (<i>alkaline phosphatase</i> , ALP) aktiivsuse suurenemine*	Väga sage	48	1,7
Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*	Väga sage	43	4,1
Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*	Väga sage	34	3,1
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>			
Kreatiniinisalduse suurenemine*	Väga sage	55	0,3
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>			
Turse ^{b*}	Väga sage	77	13

* Lisateave selle kõrvaltoime kohta on esitatud allpool.

a Hõlmab termineid interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit, äge hingamispuudulikkus

b Hõlmab termineid perifeerne turse, turse, generaliseerunud turse, genitaalide turse, näoturse, paikne turse, periorbitaalne turse, perifeerne paistetus, munandikoti turse

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Interstitsiaalsest kopsuhaigusest või interstitsiaalse kopsuhaiguse laadsetest kõrvaltoimetest teatati 8 patsiendil (2,7%), sealhulgas üks 3. või suurema astmega juht; tõsiseid juhte esines 4 patsiendil (1,4%), 1 juht lõppes surmaga. Ravi lõpetati alatiseks 5 patsiendil ja katkestati ajutiselt 3 patsiendil. Aja mediaan interstitsiaalse kopsuhaiguse tekkimiseni oli 9,4 nädalat. Kliinilised soovitusel: vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu lõpetati ravi alatiseks 1 patsiendil ning harvadel juhtudel katkestati ravi ajutiselt (3,1%) või vähendati tepotiniibi annust (0,7%). Aja mediaan ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse esmakordse ükskõik millises astmes suurenemiseni (millest teatasid uuringuarstid kõrvaltoimena) oli 6,1 nädalat ja aja mediaan selle möödumiseni oli 4,9 nädalat. 82% patsientidest paranesid kõigist kõrvaltoimetest. Kliinilised soovitusel: vt lõigud 4.2 ja 4.4.

ALP sisalduse suurenemine annuse vähendamisi, ravi ajutist katkestamist ega ravi alatiseks lõpetamist ei põhjastanud. Tähelestatud ALP sisalduse suurenemist kolestaasiga ei seostatud. Aja mediaan ALP sisalduse esmakordse ükskõik millises astmes suurenemiseni (millest teatasid uuringuarstid kõrvaltoimena) oli 4,4 nädalat ja aja mediaan selle möödumiseni oli 11 nädalat. 60% patsientidest paranesid kõigist kõrvaltoimetest.

Turse

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime oli perifeerne turse (65,6%-l patsientidest), millele järgnesid turse (9,3%) ja generaliseerunud turse (5,8%). Aja mediaan ükskõik millises astmes turse tekkimiseni oli 9,0 nädalat ja aja mediaan selle möödumiseni oli 69 nädalat. 17% patsientidest paranesid kõigist kõrvaltoimetest. 7,2% patsientidest lõpetas turseenähtude tõttu ravi alatiseks, neist 4,5%-l oli perifeerne turse. 26% patsientidest katkestas turse tõttu ajutiselt ravi ja 21%-l patsientidest vähendati turse tõttu annust. Kõige sagedamini tuli ravi ajutiselt katkestada ja annust vähendada (vastavalt 19% ja 15%) perifeerse turse tõttu. Generaliseerunud turse nähtude tõttu vähendati annust 2,7%-l patsientidest, katkestati ajutiselt ravi 3,8%-l patsientidest ja lõpetati alatiseks ravi 0,7%-l patsientidest.

Kreatiniinisalduse suurenemine

Kreatiniinisalduse suurenemise tõttu lõpetasid 2 patsienti (0,7%) ravi alatiseks, 5,8% patsientidest katkestas ravi ajutiselt ja 3,1%-l patsientidest vähendati annust. Aja mediaan kreatiniinisalduse suurenemiseni (millest teatasid uuringuarstid kõrvaltoimena) oli 3,1 nädalat ja aja mediaan selle möödumiseni oli 11 nädalat. 61% patsientidest paranesid kõigist kõrvaltoimetest. Täheldatud kreatiniinisalduse suurenemised tekkisid ilmselt põhiliselt neerutuubulite sekretsiooni inhibeerimise tõttu (vt lõik 4.4).

Hüpoalbumineemia

Hüpoalbumineemia näis olevat kauapüsiv, kuid ei põhjustanud ravi alatiseks lõpetamist. Harva esines annuse vähendamist (1,0%) ja ravi ajutist katkestamist (1,4%). Aja mediaan ükskõik millises astmes hüpoalbumineemia tekkimiseni (millest teatasid uuringuarstid kõrvaltoimena) oli 9,4 nädalat; aja mediaani selle möödumiseni ei olnud võimalik hinnata. 27% patsientidest paranesid kõigist kõrvaltoimetest.

Amülaasi või lipaasi aktiivsuse suurenemine

Amülaasi või lipaasi aktiivsuse suurenemised (millest teatasid uuringuarstid kõrvaltoimena) olid asümptomaatilised ega seostunud pankreatiidiga. 3,1% patsientidest katkestas ajutiselt ravi ning kellelgi ravi alatiseks ei lõpetatud ega annust ei vähendatud. Aja mediaan lipaasi/amülaasi aktiivsuse mis tahes astme suurenemiseni oli 12 nädalat ja aja mediaan nähu möödumiseni oli 5,9 nädalat. 65% patsientidest paranesid kõigist kõrvaltoimetest.

QTc pikenemine

QTcF-i pikenemist kuni > 500 ms täheldati 6 patsiendil (2,1%) ja QTcF-i pikenemist vähemalt 60 ms võrra võrreldes ravieelsega täheldati 15 patsiendil (5,2%) (vt lõik 4.4). Need leiud olid üksikjuhud ja asümptomaatilised; kliiniline tähtsus on teadmata.

Lisateave erirühmade kohta

Eakad

METex14 väljajätvate muutustega 291 patsiendist, kellele manustati uuringus VISION tepotiniibi 450 mg üks kord ööpäevas, olid 78% 65-aastased või vanemad ning 8% olid 85-aastased või vanemad. ≥ 3 . astme nähtude tekkimine vanuse suurenedes sagenes. Raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid esines ≥ 75 aasta ja < 85 aasta vanustel patsientidel (19,8%) või ≥ 85 aasta vanustel patsientidel (20,8%) sagedamini kui alla 65 aasta vanustel patsientidel (7,8%), kuigi ≥ 85 aasta vanuste patsientide valimi väiksuse tõttu on see võrdlus piiratud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tepotiniibi kasutamist on uuritud kuni annusteni 1261 mg, kuid soovitatavast raviannusest suuremate annustega on kogemused piiratud.

Üleannustamise sümptomid jäävad eeldatavalt teadaolevate kõrvaltoimete piiresse (vt lõik 4.8). TEPMETKOI spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, teised proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX21

Toimemehhanism

Tepotiniib on pöörduva toimega I tüüpi adenosinotriposfaadiga (*adenosine triphosphate*, ATP) konkureeriv väikesemolekuline METi inhibiitor. Tepotiniib blokeeris annusest sõltuvalt METi fosforülatiooni ja METist sõltuvat pärisuunas signaliseerimist, nagu fosfatidüülinoositol 3-kinaasi / proteiini kinaasi B (PI3K/Akt) ja mitogeeni aktiveeritud proteiini kinaasi / rakuvälise signaali reguleeritud kinaasi (MAPK/ERK) radu.

Tepotiniibil oli selgelt väljendunud kasvajakasvataja aktiivsus *METi* onkogeense aktiveerumisega kasvajates, näiteks *METex14* väljajätvate muutuste korral.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Kontsentratsioon-QTc analüüsis täheldati QTc-intervalli kontsentratsioonist sõltuvat pikenedamist. Erinevate soliidtuumoritega patsientidel soovitatava annuse kasutamisel QTc suuri (st > 20 ms) keskmisi pikenedamisi ei leitud. Tepotiniibi supratherapeutiliste kontsentratsioonide toimet QTc-le ei ole hinnatud. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

METex14 väljajätvate muutuste olemasolu või puudumise tuvastamine

Kliinilistes uuringutes rakendati *METex14* väljajätvate muutuste tuvastamiseks järgmise põlvkonna sekveneerimist, kus analüüsiti formaliinis fikseeritud, parafiini sisestatud kasvajakoe ekstrahereeritud RNA-d või DNA-d (1 patsiendil) või plasmast saadud tsirkuleerivat rakuvaba DNA-d. Lisaks oli Jaapani patsientidele kättesaadav RNA-põhine pöördtranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsiooni meetod spetsiaalselt *METex14* väljajätvate muutuste tuvastamiseks värskest külmutatud koes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tepotiniibi efektiivsust hinnati ühe ravirühmaga, avatud mitmekeskuselises uuringus (VISION) paikset kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel, kellel on *METex14* väljajätvad muutused (n = 275). Patsientidel oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma sooritusvõime indeksi (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS) skoor 0...1 ja neid kas ei olnud varem ravitud või nende haigus oli pärast kuni 2 varasemat erinevat süsteemse ravi skeemi progresseerunud. Neuroloogiliselt stabiilseid kesknärvisüsteemi metastaasidega patsiente oli lubatud kaasata. Epidermaalse kasvufaktori retseptorit (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) või anaplastilist lümfoomi kinaasi (ALK) aktiveerivate muutustega patsiente ei kaasatud. Patsiendid said tepotiniibi esmavaliku (50%), teise valiku (32%) või edasise valiku (18%) ravina.

Tepotiniibi teise või edasise valiku ravina saanud patsientide (n = 138) vanuse mediaan oli 71 aastat (vahemikus 41...89 aastat), 51% neist olid naised 49% mehed. Enamik patsientidest olid europiidest rassist (55%), neile järgnesid asiaadid (38%) ning nad ei olnud kunagi suitsetanud (54%) või olid varem suitsetanud (29%). Enamik patsientidest (75%) olid 65-aastased või vanemad ja 36% patsientidest olid 75-aastased või vanemad. Enamikul patsientidest (96%) oli haigus IV staadiumis, 80%-l oli adenokartsinoomi histoloogia. 13%-l patsientidest olid stabiilsed metastaasid ajus. 86% patsientidest olid saanud varem platinapõhist vähiravi ja 53% patsientidest olid saanud vähivastast immunoteraapiat, sh 37% patsientidest, kes said immunoteraapiat monoravina. *METex14* väljajätmine leiti prospektiivselt 43%-l patsientidest kasvajakoe analüüsiga ja 36%-l patsientidest plasmaanalüüsiga; 21% patsientidest oli analüüsitulemus mõlema meetodi kasutamisel positiivne.

Patsiendid said 450 mg tepotiniibi üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Ravi kestuse mediaan oli 6,67 kuud (vahemikus 0,03...50,60).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kinnitatud objektiivne ravivastus (täielik ravivastus või osaline ravivastus) soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1) järgi, mida hindas sõltumatu hindamiskomitee. Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus ja progresseerumisvaba elulemus sõltumatu hindamiskomitee hinnangul, samuti üldine elulemus.

Uuringu VISION kliinilised tulemusnäitajad sõltumatu hindamiskomitee hinnangul

Efektiivsuse parameeter	Kogu populatsioon N = 275	Varem ravitud patsiendid N = 138
<u>Objektiivse ravivastuse määr (<i>objective response rate</i>, ORR), %^α</u> [95% CI]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
<u>Ravivastuse kestuse mediaan (<i>median duration of response</i>, mDoR), kuudes^β</u> [95% CI]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

CI = usaldusvahemik

α Hõlmab ainult osalist ravivastust

β Kaplani-Meieri hinnangud, mediaani 95% CI Brookmeyer ja Crowley meetodil

Efektiivsuse tulemusnäitaja ei sõltunud testimisviisist (plasma- või kasvajaproovides), mida *METex14* väljajätmise kindlaksmääramiseks kasutati. Varasema ravi, aju metastaaside olemasolu või vanuse järgi moodustatud alarühmades täheldati ühtseid efektiivsuse tulemusnäitajaid.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama TEPMETKOga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta mitteväikerakk-kopsuvähi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Täis kõhuga manustatud tepotiniibi ühekordse annuse 450 mg keskmine absoluutne biosaadavus oli 71,6%; aja mediaan C_{\max} -i saavutamiseni oli 8 tundi (vahemikus 6...12 tundi).

Koos toiduga (standardne suure rasvasisalduse ja kalorsusega hommikusöök) manustamine suurendas tepotiniibi AUC-d ligikaudu 1,6 korda ja C_{\max} -i 2 korda.

Jaotumine

Tepotiniib seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (98%). Tepotiniibi keskmine jaotusruumala (V_z) pärast intravenoosselt manustatud märkaine annust (geomeetriline keskmine ja geoCV%) oli 574 l (14,4%).

In vitro uuringute kohaselt on tepotiniib P-glükoproteiini (P-gp) substraat (vt lõik 4.5).

Biotransformatsioon

Metabolism on üldiselt peamine eritumistee, kuid ükski metaboolne tee ei moodustanud rohkem kui 25% tepotiniibi eritumisest. Tuvastatud on ainult üks peamine vereplasmas ringlev metaboliit, MSC2571109A. Inimestel moodustab see peamine metaboliit vereringes väikese osa tepotiniibi üldisest efektiivsusest.

In vitro farmakokineetiliste koostoitmete uuringud

Tepotiniibi toimed teistele transporteritele. Tepotiniib või selle peamine metaboliit vereringes inhibeerivad P-gp-d, BCRP-d, OCT1 ja 2 ning MATE1 ja 2 kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. Tepotiniib ei ohusta orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi (*organic-anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 ja OATP1B3 ega orgaaniliste anioonide transporterit (OAT) 1 ja 3 kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Tepotiniibi toimed UDP-glükuronosüüli transferaasile (UGT). Tepotiniib on UGT1A9 inhibiitor kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides, kuid selle kliiniline tähendus ei ole teada. Tepotiniib ja selle peamine metaboliit vereringes ei ole teiste isovormide (UGT1A1/3/4/6 ja 2B7/15/17) inhibiitorid kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Tepotiniibi toimed CYP 450 ensüümidele. Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei ole tepotiniib ega selle peamine metaboliit vereringes potentsiaalsed CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1 inhibiitorid. Tepotiniib ja selle peamine metaboliit vereringes ei indutseeri CYP1A2 ega 2B6.

Eritumine

Pärast ühekordsete annuste intravenoosset manustamist oli kogu süsteemne kliirens (geomeetriline keskmine ja geoCV%) 12,8 l/h.

Pärast 450 mg tepotiniibi radiomärgistatud annuse ühekordset suukaudset manustamist eritus tepotiniib põhiliselt väljaheitega (väljaheitega eritus ligikaudu 78% annusest) ja uriiniga eritumine oli väheoluline eritumistee.

Tepotiniibi sapiga eritumine on oluline eritumistee. Muutumatul kujul tepotiniib moodustas vastavalt 45% ja 7% kogu väljaheitega ja uriiniga eritunud radioaktiivsest annusest. Peamine metaboliit vereringes moodustas ainult ligikaudu 3% kogu väljaheitega eritunud radioaktiivsest annusest.

Tepotiniibi efektiivne poolväärtusaeg on ligikaudu 32 h. Pärast tepotiniibi korduvat manustamist 450 mg ööpäevas oli akumulatsiooni mediaan C_{\max} -i põhjal 2,5-kordne ja $AUC_{0...24h}$ põhjal 3,3-kordne.

Sõltuvus annusest ja ajast

Kliiniliselt olulises annusevahemikus kuni 450 mg suureneb tepotiniibi ekspositsioon ligikaudu annusega proportsionaalselt. Tepotiniibi farmakokineetika ajas ei muutunud.

Erirühmad

Populatsiooni kineetika analüüs ei näidanud vanuse (vahemikus 18...89 aastat), rassi, soo ega kehakaalu kliiniliselt olulist mõju tepotiniibi farmakokineetikale. Andmed muude etniliste rühmade kohta peale europiidide või asiaatide on piiratud.

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ekspositsioon kliiniliselt oluliselt ei muutunud. Raske neerukahjustusega patsiente (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud.

Maksakahjustus

Pärast 450 mg tepotiniibi ühekordset suukaudset annust oli ekspositsioon tervetel uuringus osalejatel ja kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) sarnane ning oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) veidi väiksem kui tervetel uuringus osalejatel (AUC 13% väiksem ja C_{\max} 29% väiksem). Seondumata tepotiniibi kontsentratsioonide põhjal oli kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel AUC ligikaudu 13% ja 24% suurem kui tervetel uuringus osalejatel. Tepotiniibi farmakokineetikat raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse või korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Genotoksilisus

In vitro ja *in vivo* uuringutes tepotiniibi mutageenseid ega genotoksilisi toimeid ei täheldatud. Kuid *in vivo* mikrotuuma analüüsis rottidel kasutatud maksimaalne võimalik annus andis hinnangulise süsteemse ekspositsiooni, mis oli ligi kolm korda väiksem kui kliiniline ekspositsioon plasmas. Peamine metaboliit vereringes ei olnud mutageenne.

Kartsinogeensus

Uuringuid tepotiniibi potentsiaalse kartsinogeensususe hindamiseks ei ole läbi viidud.

Reproduktsioonitoksilisus

Esimeses suukaudse manustamisega embrüofetaalse arengu uuringus manustati tiinetele küülikutele organogeneesi ajal tepotiniibvesinikkloriidhüdraadi annuseid 50, 150 ja 450 mg/kg ööpäevas. Annuse 450 mg/kg (AUC põhjal hinnates ligikaudu 61% ekspositsioonist inimestel TEPMETKO soovitatava annuse 450 mg manustamisel üks kord ööpäevas) kasutamine lõpetati raskete toksiliste toimete tõttu emasloomadele. Annuse 150 mg/kg rühmas (ligikaudu 40% ekspositsioonist inimestel kliinilise annuse 450 mg manustamisel) tekkis kahel loomal abort ja üks loom suri enneaegselt. Annuste ≥ 150 mg/kg ööpäevas puhul vähenes loodete keskmine kehakaal. Annuste 50 mg/kg (ligikaudu 14% ekspositsioonist inimestel kliinilise annuse 450 mg manustamisel) ja 150 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati annusest sõltuvat luustiku väärendite sagenemist, sealhulgas esi- ja/või tagakäppade malrotatsioone samaaegselt väära kujuga abaluu ja/või vääras asendis rangluu ja/või kandluu ja/või kontsluuga.

Teises embrüofetaalse arengu uuringus manustati tiinetele küülikutele organogeneesi ajal tepotiniibvesinikkloriidhüdraadi suukaudseid annuseid 0,5, 5 ja 25 mg/kg ööpäevas. Leiti kaks väärendenud loodet tagajalgade malrotatsiooniga: üks 5 mg/kg rühmas (AUC põhjal hinnates ligikaudu 0,21% ekspositsioonist inimestel TEPMETKO soovitatava annuse 450 mg üks kord ööpäevas manustamisel) ja üks 25 mg/kg rühmas (ligikaudu 1,3% ekspositsioonist inimestel kliinilise annuse 450 mg manustamisel), koos loodetel tagajala hüperekstensiooni üldise esinemissageduse suurenemisega.

Fertiilsuse uuringuid tepotiniibi võimaliku fertiilsust kahjustava toime hindamiseks ei ole tehtud. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel morfoloogilisi muutusi isas- ega emasloomade reproduktiivorganites ei täheldatud, välja arvatud seemnepõiekestes sekretsiooni vähenemine isastel rottidel 4-nädalases korduvtoksilisuse uuringus annusega 450 mg/kg ööpäevas (võrreldav ekspositsiooniga inimestel kliinilise annuse 450 mg manustamisel).

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et tepotiniib võib olla keskkonnas väga püsiv ja toksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mannitool
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Makrogool
Triatsetiin
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/polüvinüülkloriid-polüetüleen-polüvinüülideenkloriid-polüetüleen-polüvinüülkloriidist (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) blister. Pakendis on 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Ravimpreparaat võib olla keskkonnaohtlik (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/21/1596/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TEPMETKO 225 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tepotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 225 mg tepotiniibi (vesinikkloriidhüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/21/1596/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tepmetko

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TEPMETKO 225 mg tabletid
tepotinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Merck Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

TEPMETKO 225 mg õhukese polümeerikattega tabletid tepotiniib (*tepotinibum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on TEPMETKO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TEPMETKO võtmist
3. Kuidas TEPMETKOt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TEPMETKOt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TEPMETKO ja milleks seda kasutatakse

TEPMETKO sisaldab toimeainet tepotiniibi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteiini kinaasi inhibiitoriteks. Neid kasutatakse vähiraviks.

TEPMETKOt kasutatakse kopsuvähiga täiskasvanute raviks, kellel vähk on edasi levinud teistesse kehapiirkondadesse või kellel seda ei saa operatsiooni teel eemaldada. Ravimit antakse siis, kui vähirakkudel on muutus *MET*-geenis (mesenhümaalse-epiteliaalse ülemineku faktori geen, *mesenchymal-epithelial transition factor, MET*) ja kui varasem ravi ei ole aidanud haigust peatada.

MET-geeni muutus võib kaasa tuua ebanormaalse valgu tootmise, mis võib seejärel põhjustada rakkude kontrollimatut kasvu ja vähki. Ebanormaalse valgu toime blokeerimisega võib TEPMETKO aeglustada vähkkasvaja kasvu või selle peatada. See võib aidata ka vähkkasvaja suurust vähendada.

2. Mida on vaja teada enne TEPMETKO võtmist

TEPMETKOt ei tohi võtta

- kui olete tepotiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil on mis tahes küsimusi, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Kopsuprobleemid või hingamishäired

TEPMETKO võib mõnikord põhjustada äkki tekkivaid hingamisraskusi, millega võivad kaasneda palavik ja köha. Kui märkate endal ükskõik millist uut või halvenevat sümptomit (vt lõik 4), teatage sellest kohe oma arstile, sest need võivad olla kiiret ravi vajava tõsise kopsuhaiguse (interstitsiaalse kopsuhaiguse) nähud. Võimalik, et teie arst peab ravima teid teiste ravimitega ja lõpetama teie ravi TEPMETKoga.

Maksafunktsiooni jälgimine

Enne TEPMETKOga ravi alustamist ja vajadusel ravi ajal teeb arst teile vereanalüüse, et kontrollida teie maksa tööd.

Südamefunktsiooni jälgimine

Ravi ajal võib arst teile vajadusel teha EKG-uuringuid, et kontrollida, kas TEPMETKO mõjutab teie südamerütmi.

Rasestumisvastased vahendid

Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, sest see võib kahjustada sündimata last. Mehed ja naised peavad ravi ajal TEPMETKOga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Arst annab teile nõu, millised on sobivad rasestumisvastased meetodid. Vt allpool lõik „Rasedus“.

Lapsed ja noorukid

Selle ravimi kasutamist alla 18 aasta vanustel patsientidel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja TEPMETKO

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad mõjutada TEPMETKO toimet:

- karbamasepiin – kasutatakse epileptiliste krampide (krambihogude) või närvivalu raviks
- fenütoiin – kasutatakse epileptiliste krampide (krambihogude) raviks
- rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi raviks
- liht-naistepuna – taimne depressiooniravim
- itrakonasool või ketokonasool – kasutatakse seennakkuste raviks
- ritonaviir, sakvinaaviir või nelfinaviir – kasutatakse HIV-nakkuse raviks
- kinidiin või verapamiil – kasutatakse südame rütmihäirete raviks

TEPMETKO võib mõjutada järgmiste ravimite toimet ja/või suurendada nende ravimite kõrvaltoimeid:

- dabigatraan – kasutatakse insuldi või veenitromboosi / kopsuarteri trombemboolia ennetamiseks
- digoksiin – kasutatakse südame rütmihäirete või muude südamehäirete raviks
- aliskireen – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks
- everoliimus – kasutatakse vähi raviks
- siroliimus – kasutatakse siiratud elundiga patsientidel elundi äratõuke ennetamiseks
- rosuvastatiin – kasutatakse vere suure rasvasisalduse raviks
- metotreksaat – kasutatakse põletikuliste haiguste või vähi raviks
- topotekaan – kasutatakse vähi raviks
- metformiin – kasutatakse suhkurtõve raviks

Rasedus ja imetamine

Rasedus

TEPMETKot ei tohi võtta, kui olete rase või arvate, et olete rase, välja arvatud juhul, kui arst on seda soovitanud. Ravim võib kahjustada sündimata last. Enne TEPMETKOga ravi alustamist on soovitatav teha rasedustest.

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate raseduse vältimiseks kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal TEPMETKOga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist. Pidage nõu oma arstiga, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (nt pillid), sest sel ajal peate kasutama lisaks teist rasestumisvastast vahendit.

Kui olete mees, peate oma partneri rasestumise vältimiseks kasutama rasestumisvastast barjäärimeetodit ravi ajal TEPMETKOga ja 1 nädala jooksul pärast viimast annust.

Arst annab teile nõu, millised on sobivad rasestumisvastased meetodid.

Imetamine

Ei ole teada, kas TEPMETKO võib rinnapiimaga imikule üle kanduda. Katkestage imetamine ravi ajaks selle ravimiga ja vähemalt 1 nädalaks pärast viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

TEPMETKO ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

TEPMETKO sisaldab laktoosi

TEPMETKO üks tablett sisaldab 4,4 mg laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas TEPMETKOt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitav annus on 2 TEPMETKO tabletti suu kaudu üks kord ööpäevas. Võite ravimi igapäevast võtmist jätkata seni, kui te sellest kasu saate ja teil ei ole tekkinud talumatuid kõrvaltoimeid. Talumatute kõrvaltoimete tekkimisel võib teie arst soovitada teil vähendada annust 1 tabletini ööpäevas või ravi mõneks päevaks katkestada.

Võtke tabletid koos söögiga või kohe pärast sööki, neelake need tervelt alla ning ärge neid närige. Siis on tagatud, et organismi jõuab kogu annus.

Kui te võtate TEPMETKOt rohkem, kui ette nähtud

TEPMETKO üleannustamisega on vähe kogemusi. Üleannustamise sümptomid on tõenäoliselt sarnased võimalike loetletud kõrvaltoimetega (vt lõik 4). Kui võtsite TEPMETKOt rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga.

Kui te unustate TEPMETKOt võtta

Kui olete TEPMETKO annuse vahele jättnud, võtke see kohe, kui teile meenub. Kui järgmise ettenähtud annuse võtmiseni on vähem kui 8 tundi, jätke vahelejäänud annus võtmata ja võtke järgmine annus järgmisel ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kopsuprobleemid või hingamishäired

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib või halveneb ükskõik milline sümptom, näiteks äkki tekkivad hingamisraskused, köha või palavik. Need võivad olla kiiret ravi vajava tõsise kopsuhaiguse (interstitsiaalse kopsuhaiguse) nähud. See on sage kõrvaltoime (võib esineda kuni 1 inimesel 10st).

Muud kõrvaltoimed

Muude kõrvaltoimete tekkimisel pidage nõu oma arstiga. Need võivad olla järgmised.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Vedelikupeetusest põhjustatud paistetused organismis (turse)
- Iiveldus või oksendamine
- Kõhulahtisus
- Suurenenud kreatiniinisaldus veres (võimalike neeruprobleemide näht)
- Alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi või aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (võimalike maksaprobleemide näht)
- Amülaasi või lipaasi aktiivsuse suurenemine veres (võimalike seedeprobleemide näht)
- Verevalgu albumiini sisalduse vähenemine veres

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Südame elektrilise aktiivsuse muutumine, mida tehakse kindlaks EKGga (QT pikenemine)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas TEPMETKOt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TEPMETKO sisaldab

- Toimeaine on tepotiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 225 mg tepotiniibi (vesinikkloriidhüdraadina).
- Teised koostisosad on tableti tuumas mannitool, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat ja mikrokristalliline tselluloos ning õhukeses polümeerikattes hüpromelloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „TEPMETKO sisaldab laktoosi“), makrogool, triatsetiin, punane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171).

Kuidas TEPMETKO välja näeb ja pakendi sisu

TEPMETKO õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad, ovaalsed, kaksikkumerad mõõtmetega ligikaudu 18 x 9 mm tabletid, mille ühel küljel on pimetrikk „M“ ja teine külj on sile. Pakendis on 60 tabletti läbipaistvas blistris, mis koosneb mitmekihilisest laminaatkilest ja alumiiniumkattest.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.