

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TEPMETKO 225 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 225 mg tepotinibia (hydrokloridihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Vaaleanpunavalkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 18 x 9 mm, toisella puolella kaiverrus "M", toisella puolella ei merkintää.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

TEPMETKO-monoterapia on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC), jossa on mesenkymaalisen-epiteliaalisen siirtymäkijägeenin eksonin 14 (*METex14*) ohitukseen johtavia muutoksia, ja jotka tarvitsevat systeemistä hoitoa aikaisemman immunoterapian ja/tai platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito ja valvoa sitä.

Ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista *METex14*:n ohittavien muutosten (skipping alterations) esiintyminen on varmistettava validoidun testimenetelmän avulla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Annostus

Suosittelun annos on 450 mg tepotinibia (2 tablettia) kerran vuorokaudessa. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinistä hyötyä havaitaan.

Jos päivittäinen annos jää väliin, se voidaan ottaa heti muistettaessa saman vuorokauden aikana, paitsi jos seuraava annos on vuorossa 8 tunnin sisällä.

### Annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutusten hallintaa varten on suositeltavaa pienentää annos 225 mg:aan (1 tablettiin) vuorokaudessa. Seuraavassa taulukossa on tarkat tiedot annosmuutoksista.

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste</b>	<b>Annosmuutos</b>
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) (ks. kohta 4.4)	Kaikki vaikeusasteet	Keskeytä TEPMETKO-hoito, jos ILD:tä epäillään. Lopeta TEPMETKO-hoito pysyvästi, jos ILD vahvistetaan.
ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu mutta ei bilirubiiniarvon nousua (ks. kohta 4.4)	ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat yli 5 x ULN ja enintään 20 x ULN	Keskeytä TEPMETKO-hoito siihen saakka, kunnes ALAT-/ASAT-arvot palautuvat lähtötasolle. Jos arvot palautuvat lähtötasolle 7 vuorokauden kuluessa, jatka TEPMETKO-hoitoa samalla annoksella; muuten jatka TEPMETKO-hoitoa pienemmällä annoksella.
	ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat yli 20 x ULN	Lopeta TEPMETKO-hoito pysyvästi.
ALAT- ja/tai ASAT-arvojen ja kokonaisbilirubiinin nousu mutta ei kolestaasia tai hemolyysiä (ks. kohta 4.4)	ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat yli 3 x ULN ja kokonaisbilirubiini on yli 2 x ULN	Lopeta TEPMETKO-hoito pysyvästi.
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	Aste 3 tai suurempi	Käytä pienempää TEPMETKO-annosta 225 mg, kunnes haittavaikutus on lieventynyt asteeseen ≤ 2. TEPMETKO-hoidon tilapäistä keskeyttämistä korkeintaan 21 vuorokaudeksi voidaan myös harkita.

ULN = normaalialueen yläraja

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen pienentämistä ei suositella potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min) (ks. kohta 5.2). Tepotinibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Näin ollen TEPMETKO-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Seerumin kreatiniiniin perustuvia munuaisten toimintaa kuvaavia arvoja (kreatiniinipuhdistuma tai arvioitu glomerulussuodosnopeus) on tulkittava varoen (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen pienentämistä ei suositella potilailla, joilla on lievä (Child Pugh -luokka A) tai keskivaikea (Child Pugh -luokka B) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tepotinibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea (Child Pugh -luokka C) maksan vajaatoiminta. Näin ollen TEPMETKO-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

## *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

## *Pediatriset potilaat*

Tepotinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

TEPMETKO otetaan suun kautta. Tabletti (tabletit) täytyy ottaa ruoan kanssa ja ne täytyy niellä kokonaisina oikean annoksen saamisen varmistamiseksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### METex14:n ohittavien muutosten arviointi

Kun METex14:n ohitukseen johtavien muutosten esiintyminen todetaan käyttäen kudos- tai plasmapohjaisia näytteitä, on tärkeää valita hyvin validoitu ja robusti testi, jotta vältetään väärät negatiiviset tai väärät positiiviset tulokset. Tietoa kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen testien ominaisuuksista on kohdassa 5.1.

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus ja pneumoniitti

Potilailla, jotka ovat saaneet tepotinibia monoterapiana suositeltavan annosohjelman mukaisesti, on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) ja ILD:n kaltaisia hättävaiikutuksia, mukaan lukien pneumoniittia, ja nämä voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava ILD:n kaltaisiin hättävaiikutuksiin viittaavien keuhko-oireiden varalta. TEPMETKO-hoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava viipymättä muun mahdollisen diagnoosin tai interstitiaalisen keuhkosairauden tarkan etiologian selvittämiseksi. TEPMETKO-hoito on lopettava pysyvästi, jos interstitiaalisen keuhkosairauden diagnoosi vahvistuu, ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

#### Maksaentsyymiarvojen seuranta

Potilailla, jotka ovat saaneet tepotinibia monoterapiana suositeltavan annosohjelman mukaisesti, on raportoitu ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua (ks. kohta 4.8).

Maksaentsyymiarvot (ALAT ja ASAT) ja bilirubiiniarvo on tarkistettava ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos arvot suurenevat asteeseen 3 tai sen yli (ALAT- ja/tai ASAT-arvot yli 5 x ULN), annoksen muuttamista tai hoidon keskeyttämistä suositellaan (ks. kohta 4.2).

#### QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä raportoitiin pienellä määrällä potilaita (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on QTc-ajan pidentymisen riski, kuten tiedossa olevia elektrolyyttihäiriöitä tai samanaikaisia lääkityksiä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, suositellaan seurantaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. EKG, elektrolyytit).

## Alkio- tai sikiötoksisuus

Raskaana oleville naisille annettuna tepotinibi voi vahingoittaa sikiötä. Raskaustestin tekemistä suositellaan ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

## Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

TEPMETKO-valmisteen käyttöä yhdessä voimakkaiden CYP:n ja P-gp:n induktorien tai kaksoisvaikutteisten voimakkaiden CYP3A:n ja P-gp:n estäjien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

## Laboratoriotulosten tulkinta

*In vitro* -tutkimusten perusteella tepotinibi tai sen pääasiallinen metaboliitti estävät munuaistubulusten kuljettajaproteiineja orgaanisten kationien kuljettaja (OCT) 2:ta ja monilääke- ja toksiinipoistajia (MATE) 1:tä ja 2:ta (ks. kohta 5.2). Kreatiniini on näiden kuljettajaproteiinien substraatti, ja todetut kreatiniinipitoisuuden suurenemiset (ks. kohta 4.8) voivat johtua aktiivisen tubulaarisen erityksen estymisestä sen sijaan, että se johtuisi munuaisten vaurioitumisesta. Tämän vaikutuksen vuoksi seerumin kreatiniiniin perustuvia munuaisten toimintaa kuvaavia arvoja (kreatiniinipuhdistuma tai arvioitu glomerulussuodosnopeus) on tulkittava varoen. Jos veren kreatiniiniarvo suurenee hoidon aikana, munuaisten toiminta tulisi arvioida tarkemmin munuaisten vajaatoiminnan poissulkemiseksi.

## Laktoosi

TEPMETKO sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tepotinibiin

#### *CYP:n ja P-gp:n induktorit*

Tepotinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti (ks. kohta 5.2). Voimakkaat P-gp:n induktorit voivat vähentää altistusta tepotinibille. Myös voimakkaat CYP:n induktorit voivat vähentää altistusta tepotinibille. Voimakkaiden CYP:n ja P-gp:n induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

#### *Kaksoisvaikutteiset voimakkaat CYP3A:n ja P-gp:n estäjät sekä P-gp:n estäjät*

Voimakkaiden CYP3A:n tai P-gp:n estäjien vaikutusta TEPMETKO-valmisteeseen ei ole tutkittu kliinisesti. Metaboliaan liittyvät ja *in vitro* -tiedot kuitenkin viittaavat siihen, että voimakkaiden CYP3A:n ja P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä altistusta tepotinibille (ks. kohta 5.2), mikä voi lisätä tepotinibin haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja voimakkuutta. TEPMETKO-valmisteen samanaikaista käyttöä kaksoisvaikutteisten voimakkaiden CYP3A:n ja P-gp:n estäjien (esim. itrakonatsolin, ketokonatsolin, ritonaviirin, sakinaviirin, nelfinaviirin) kanssa on vältettävä. Tepotinibialtistuksen lisääntymisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois niidenkään P-gp:n estäjien kohdalla, jotka eivät ole voimakkaita CYP3A:n estäjiä (esim. kinidiini, verapamiili). Siksi samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan varovaisuutta ja haittavaikutusten seurantaa.

### Mahahapon erityistä vähentävät lääkkeet

Omepratsolin samanaikaisella käytöllä ruokailun yhteydessä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tepotinibin 450 mg:n kerta-annoksen ja sen metaboliittien farmakokineettiseen profiiliin (tepotinibin  $AUC_{inf}$  -arvon geometrinen keskusuhde 110 % (90 %:n CI: 102; 119) ja  $C_{max}$  104 % (90 %:n CI: 93; 117)); vaikutuksen havaittiin olevan samanlainen metaboliittien osalta).

### Tepotinibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

#### P-gp:n substraatit

Tepotinibi on P-gp:n estäjä. Tepotinibin 450 mg:n annosten antaminen kerran vuorokaudessa 8 vuorokauden ajan suurensi herkän P-gp:n substraatin, dabigatraanieteksilaatin, AUC-arvoa noin 50 % ja  $C_{max}$ -arvoa noin 40 %. Yhteiskäyttö voi edellyttää dabigatraanieteksilaatin annoksen muuttamista. Jos TEPMETKO-valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti muita P-gp:stä riippuvaisia aineita, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. digoksiini, aliskireeni, everolimuusi, sirolimuusi), on syytä noudattaa varovaisuutta ja niiden haittavaikutuksia on syytä seurata.

#### BCRP:n substraatit

Tepotinibi voi estää rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraattien kuljetusta *in vitro* (ks. kohta 5.2). Jos TEPMETKO-valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti herkkiä BCRP:n substraatteja (esim. rosuvastatiini, metotreksaatti, topotekaani), on niiden haittavaikutuksia syytä seurata.

#### OCT:n ja MATE:n substraatit

*In vitro* -tietojen perusteella tepotinibi tai sen metaboliitti voi mahdollisesti muuttaa altistusta kuljettajaproteiinien OCT1 ja OCT2 sekä MATE1 ja MATE2 substraateille (ks. kohta 5.2). Kliinisesti relevantein esimerkki näiden kuljettajaproteiinien substraateista on metformiini. Metformiinin kliinisten vaikutusten seuranta suositellaan, jos sitä käytetään samanaikaisesti TEPMETKO-valmisteen kanssa.

#### CYP3A:n substraatit

Toistuvien tepotinibin 450 mg:n annosten antaminen suun kautta kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi herkän CYP3A4:n substraatin, midatsolaamin, farmakokinetiikkaan.

### Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö tepotinibi systeemisten hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Näin ollen systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi estemenetelmää TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Raskaustestin tekemistä suositellaan ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Systemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi estemenetelmää TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Miesten, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisynä estemenetelmää TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

### Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja tepotinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisyyttä (ks. kohta 5.3). Vaikutusmekanismin ja eläimillä tehtyjen havaintojen perusteella tepotinibi voi vahingoittaa sikiötä, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille.

TEPMETKO-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tepotinibilla. Naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, tai miespotilaille, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on kerrottava sikiölle aiheutuvien riskien mahdollisuudesta.

### Imetys

Ei ole tietoa tepotinibin tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon tai sen vaikutuksista imetettävään lapseen tai maidontuotantoon. Rintaruokinta on lopetettava TEPMETKO-hoidon ajaksi ja vähintään 1 viikon ajaksi viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja tepotinibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Rotilla ja koirilla suoritetuissa toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa ihmisten kliiniseen altistukseen verrattavan altistuksen ei havaittu aiheuttavan morfologisia muutoksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimissä lukuun ottamatta erityksen vähentymistä urosrottien rakkularauhasissa (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

TEPMETKO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 20$  %:lla tepotinibin suositusannosta kohdeikäikäihteeseen saaneista potilaista, olivat turvotus (77,3 %:lla potilaista), lähinnä ääreisosien turvotus (65,6 %), pahoinvointi (30,2 %), hypoalbuminemia (28,5 %), ripuli (27,8 %) ja kreatiniiniarvon nousu (27,1 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 1$  %:lla potilaista, olivat ääreisosien turvotus (3,1 %), yleistynyt turvotus (2,1 %) ja ILD (1,4 %).

Potilaista 23,7 %:lla haittatapahtumat johtivat hoidon pysyvään lopettamiseen. Yleisimmät hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 1$  %:lla potilaista, olivat ääreisosien turvotus (4,5 %), turvotus (1,0 %), sukuelinten turvotus (1,0 %) ja ILD (1,0 %).

Potilaista 49,1 %:lla haittatapahtumat johtivat hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen. Yleisimmät hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 2$  %:lla potilaista, olivat ääreisosien turvotus (18,6 %), kreatiniiniarvon nousu (5,8 %), yleistynyt turvotus (3,8 %), turvotus (3,8 %), ALAT-arvon nousu (2,7 %), pahoinvointi (2,7 %) ja amylaasiarvon nousu (2,1 %).

Potilaista 34,0 %:lla haittatapahtumat johtivat lääkeannoksen pienentämiseen. Yleisimmät annokseen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 2$  %:lla potilaista, olivat ääreisosien turvotus (15,1 %), kreatiniiniarvon nousu (3,1 %), yleistynyt turvotus (2,7 %) ja turvotus (2,4 %).

## Haittavaikutusluettelo

Seuraavassa luettelossa mainitut haittavaikutukset liittyvät tepotinibialtistukseen 484 potilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia ja jotka osallistuivat viiteen avoimeen tutkimukseen, joissa potilaat saivat monoterapiana 450 mg tepotinibia kerran vuorokaudessa. Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kaikkiin raportoituihin haittatapahtumiin 291 potilaalla, jotka saivat tepotinibia käyttöaiheen mukaisena suositusannoksena. Laboratorioarvojen muutosten yleisyydet puolestaan perustuvat haittavaikutuksen pahenemiseen vähintään 1 asteella lähtötilanteesta ja muuttumiseen  $\geq$  asteen 3 haittavaikutukseksi. Hoidon mediaanikesto oli 27,6 viikkoa (vaihteluväli 0–220).

Esitetyt yleisyydet eivät välttämättä johdu pelkästään tepotinibista, vaan potilaan perussairaus tai muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa niihin.

Haittavaikutusten vaikeusaste arvioitiin CTCAE-luokituksen perusteella käyttäen seuraavia määritelmiä: aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = henkeä uhkaava ja aste 5 = kuolemaan johtanut.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

### **Haittavaikutukset potilailla, joilla oli NSCLC, jossa oli METex14:n ohittavia muutoksia (VISION)**

Elinluokka/haittavaikutus	TEPMETKO N = 291		
	Yleisyysluokka	Kaikki vaikeusasteet %	Aste $\geq 3$ %
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>			
Albumiiniarvon lasku *	Hyvin yleinen	76	7,9
<u>Sydän</u>			
QT-ajan pidentyminen *	Yleinen	2,1	
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>			
ILD:n kaltaiset reaktiot <sup>a*</sup>	Yleinen	2,7	0,3
<u>Ruoansulatuselimistö</u>			
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	30	1,0
Ripuli	Hyvin yleinen	28	0,3
Amylaasiarvon nousu *	Hyvin yleinen	23	4,5
Lipaasiarvon nousu *	Hyvin yleinen	18	4,5
Oksentelu	Hyvin yleinen	14	1,0
<u>Maksa ja sappi</u>			
Alkalisen fosfaasiarvon (AFOS) nousu *	Hyvin yleinen	48	1,7
Alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousu *	Hyvin yleinen	43	4,1
Aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) nousu *	Hyvin yleinen	34	3,1



Elinluokka/haittavaikutus	TEPMETKO N = 291		
	Yleisyysluokka	Kaikki vaikeusasteet %	Aste $\geq$ 3 %
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>			
Kreatiniinipitoisuuden nousu *	Hyvin yleinen	55	0,3
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>			
Turvotus <sup>b*</sup>	Hyvin yleinen	77	13

\* Jäljempänä on lisätietoja kyseisestä haittavaikutuksesta.

a sisältää termit interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti, akuutti hengityslama

b sisältää termit ääreisosien turvotus, turvotus, yleistynyt turvotus, sukuelinten turvotus, kasvojen turvotus, paikallinen turvotus, periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turpoaminen, kivespussin turvotus

### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) tai ILD:n kaltaisia reaktioita raportoitiin 8 potilaalla (2,7 %), mukaan lukien 1 tapaus, jolla oli asteen 3 tai sitä korkeamman asteen haittavaikutus. Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 4 potilaalla (1,4 %) ja 1 tapauksista johti kuolemaan. Hoito lopetettiin pysyvästi 5 potilaalla ja keskeytettiin tilapäisesti 3 potilaalla. Mediaaniaika ILD:n alkamiseen oli 9,4 viikkoa. Katso kliiniset suositukset kohdista 4.2 ja 4.4.

#### Maksaentsyymiarvojen nousu

ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu johti 1 potilaalla hoidon pysyvään lopettamiseen ja harvoin hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen (3,1 %) tai tepotinibiannoksen pienentämiseen (0,7 %). Mediaaniaika tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittaman ALAT- ja/tai ASAT-arvojen minkä tahansa asteisen nousun alkamiseen oli 6,1 viikkoa ja mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 4,9 viikkoa. 82 % potilaista toipui kaikista tapahtumista. Katso kliiniset suositukset kohdista 4.2 ja 4.4.

AFOS-arvojen nousu ei johtanut annoksen pienentämiseen, hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen tai hoidon pysyvään lopettamiseen. Todettuun AFOS-arvon nousuun ei liittynyt kolestaasia. Mediaaniaika tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittaman AFOS-arvon minkä tahansa asteisen nousun alkamiseen oli 4,4 viikkoa ja mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 11 viikkoa. 60 % potilaista toipui kaikista tapahtumista.

#### Turvotus

Yleisimmin raportoitu tapahtuma oli ääreisosien turvotus (65,6 %:lla potilaista), ja seuraavaksi yleisimpiä olivat turvotus (9,3 %) ja yleistynyt turvotus (5,8 %). Mediaaniaika minkä tahansa asteisen turvotuksen alkamiseen oli 9,0 viikkoa ja mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 69 viikkoa. 17 % potilaista toipui kaikista tapahtumista. Turvotus johti 7,2 %:lla potilaista hoidon pysyvään lopettamiseen. Näistä potilaista 4,5 %:lla esiintyi ääreisosien turvotusta. Turvotus johti 26 %:lla potilaista hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen ja 21 %:lla potilaista annoksen pienentämiseen. Useimmiten ääreisosien turvotus johti hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen (19 %) ja annoksen pienentämiseen (15 %). Yleistynyt turvotus johti annoksen pienentämiseen 2,7 %:lla potilaista, hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen 3,8 %:lla potilaista ja hoidon pysyvään lopettamiseen 0,7 %:lla potilaista.

### Kreatiniiniarvon nousu

Kreatiniiniarvon nousu johti hoidon lopettamiseen pysyvästi 2 potilaalla (0,7 %), hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen 5,8 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 3,1 %:lla potilaista. Mediaaniaika tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittaman kreatiniiniarvon nousun alkamiseen oli 3,1 viikkoa ja mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 11 viikkoa. 61 % potilaista toipui kaikista tapahtumista. Havaitun kreatiniiniarvon nousun oletetaan johtuvan pääasiassa munuaisten tubulaarisen erityksen estymisestä (ks. kohta 4.4).

### Hypoalbuminemia

Hypoalbuminemia näytti kestävän pitkään mutta ei johtanut hoidon pysyvään lopettamiseen. Harvoissa tapauksissa pienennettiin annosta (1,0 %) tai keskeytettiin hoito tilapäisesti (1,4 %). Mediaaniaika tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittaman minkä tahansa asteisen hypoalbuminemian alkamiseen oli 9,4 viikkoa; mediaaniaikaa tilan korjaantumiseen ei pystytty arvioimaan. 27 % potilaista toipui kaikista tapahtumista.

### Amylaasi- tai lipaasiarvon nousu

Tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittamat amylaasi- tai lipaasiarvojen nousut olivat oireettomia, eikä niihin liittynyt pankreatiittia. Hoito keskeytettiin tilapäisesti 3,1 %:lla potilaista, mutta hoidon pysyviä keskeytyksiä tai annoksen pienennyksiä ei ollut. Mediaaniaika minkä tahansa asteisen lipaasi-/amylaasiarvojen nousun alkamiseen oli 12 viikkoa, ja mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 5,9 viikkoa. 65 % potilaista toipui kaikista tapahtumista.

### QTc-ajan pidentyminen

QTcF-ajan pidentymistä > 500 ms:iin todettiin 6 potilaalla (2,1 %) ja QTcF-ajan pidentymistä vähintään 60 ms:lla lähtötilanteesta todettiin 15 potilaalla (5,2 %) (ks. kohta 4.4). Löydökset olivat yksittäisiä ja oireettomia, eikä niiden kliinistä merkitystä tunneta.

### Erityisryhmiä koskevat lisätiedot

#### Iäkkäät

Yhteensä 291 potilaasta, joilla oli VISION-tutkimuksessa METex14:n ohittavia muutoksia ja jotka saivat 450 mg tepotinibia kerran vuorokaudessa, 78 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 8 % oli vähintään 85-vuotiaita. Asteen  $\geq 3$  tapahtumien yleisyys lisääntyi iän myötä. Hoitoon liittyvät vakavat tapahtumat olivat yleisempiä  $\geq 75$ -vuotiailla ja < 85-vuotiailla potilailla (19,8 %) ja  $\geq 85$ -vuotiailla potilailla (20,8 %) verrattuna alle 65-vuotiaisiin (7,8 %), mutta tätä vertailua rajoittaa  $\geq 85$ -vuotiaiden potilaiden pieni otoskoko.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Tepotinibia on tutkittu 1 261 mg:n annokseen saakka, mutta kokemusta suositeltua hoitoannosta suuremmista annoksista on vähän.

Yliannostuksen oireiden oletetaan vastaavan tunnettuja haittavaikutuksia (ks. Kohta 4.8). TEPMETKO-valmisteelle ei ole mitään tiettyä vastalääkettä. Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, muut proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX21

#### Vaikutusmekanismi

Tepotinibi on molekyylikooltaan pieni, adenosiinitrifosfaatin (ATP) kanssa kilpaileva reversiibeli tyypin I MET:n estäjä. Tepotinibi salpasi annoksesta riippuvaisella tavalla MET:n fosforylaatiota ja MET-riippuvaista loppupään signaalinvälitystä, kuten fosfatidyli-inositoli-3-kinaasi/proteiinikinaasi B (PI3K/Akt)- ja mitogeneeniaktivoituva proteiinikinaasi/solunulkoinen signaalisäädely kinaasi (MAPK/ERK) -reittejä.

Tepotinibi osoitti voimakasta kasvaimen kasvua estävää vaikutusta kasvaimissa, joissa on *MET*:n onkogeeninen aktivaatio, kuten *METex14*:n ohittavia muutoksia.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Sydämen elektrofysiologia*

Pitoisuudesta riippuvaa QTc-ajan pidentymistä todettiin pitoisuus-QTc-analyysissä. Suositeltua annosta käytettäessä suuria keskimääräisiä QTc-ajan pidentymiä (> 20 ms) ei havaittu potilailla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia. Tepotinibin vaikutusta QTc-aikaan supratherapeuttisilla pitoisuuksilla ei ole arvioitu. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

##### *METex14:n ohituksen havaitseminen*

Kliinisissä tutkimuksissa *METex14*:n ohittavat muutokset tunnistettiin uuden sukupolven sekvensoinnilla (NGS) formaliinifiksoidusta, parafiiniin valetusta (FFPE) kasvainkudoksesta uutetuista RNA-näytteistä tai DNA-näytteistä (1 potilas) tai plasman kiertävästä soluttomasta DNA:sta. Lisäksi japanilaisten potilaiden kohdalla *METex14*:n ohittavien muutosten havaitsemiseen tuoreena pakastetusta kudoksesta voitiin käyttää spesifistä RNA-pohjaista käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktiomenetelmää.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tepotinibin tehoa arvioitiin yksihaaraisessa avoimessa monikeskustutkimuksessa (VISION) aikuispotilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoittava ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), jossa oli *METex14*:n ohittavia muutoksia (n = 275). Potilaiden ECOG PS -luokitus oli 0–1 ja he olivat joko aiemmin hoitamattomia tai heidän tautinsa oli edennyt enintään kahden aiemman systeemisen hoidon aikana. Potilaat, joilla oli keskushermostometastaaseja ja joiden neurologinen status oli vakaa, hyväksyttiin tutkimukseen. Potilaat, joilla oli epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) aktivoivia muutoksia, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat saivat tepotinibia ensilinjan (50 %), toisen linjan (32 %) tai myöhemmän linjan (18 %) hoitona.

Tepotinibia toisen tai myöhemmän linjan hoitona saaneiden potilaiden (n = 138) mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 41–89); 51 % oli naisia ja 49 % miehiä. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (55 %), seuraavaksi suurin ryhmä oli aasialaisia (38 %), eivätkä he olleet koskaan tupakoineet (54 %) tai olivat entisiä tupakoijia (29 %). Useimmat potilaat olivat  $\geq 65$ -vuotiaita (75 %) ja 36 % potilaista oli  $\geq 75$ -vuotiaita. Enemmistöllä potilaista (96 %) oli levinneisyysasteen IV sairaus; 80 %:lla kasvain oli histologialtaan adenokarsinooma. Potilaista 13 %:lla oli stabiileja aivometastaaseja. 86 % potilaista oli saanut aiemmin platinapohjaista syöpähoitoa ja 53 % potilaista oli saanut immuunipohjaista syöpähoitoa, mukaan lukien 37 % potilaista, jotka olivat saaneet immunoterapiaa monoterapiana. METex14:n ohitus todettiin prospektiivisesti tutkimalla kasvainkudosta 43 %:lla potilaista ja tutkimalla plasmaa 36 %:lla potilaista. Potilaista 21 % sai positiivisen tuloksen molemmilla menetelmillä.

Potilaat saivat 450 mg tepotinibia kerran vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai toksisuus ei ollut hyväksyttävää. Hoidon mediaanikesto oli 6,67 kuukautta (vaihteluväli 0,03–50,60).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli vahvistettu objektiivinen vaste (täydellinen vaste tai osittainen vaste) RECIST v1.1 -kriteerien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) mukaan riippumattoman arviointilautakunnan (*Independent Review Committee, IRC*) arvioimana. Muita tehon päätetapahtumia olivat vasteen kesto ja etenemättömyysaika IRC:n mukaan sekä kokonaiselossaoloaika.

### VISION-tutkimuksen kliiniset tulokset IRC:n arvion mukaan

Tehoa kuvaava muuttuja	Kokonaispopulaatio N = 275	Aiemmin hoidetut potilaat N = 138
Objektiivinen vaste (ORR), %, $\alpha$ [95 % CI]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
Vasteen keston mediaani (mDoR), kuukautta $\beta$ [95 % CI]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

IRC = riippumaton arviointilautakunta, CI = luottamusväli

$\alpha$  Sisältää vain osittaisen vasteen

$\beta$  Kaplan-Meier-estimaatit (valmisteseen rajoittuvat), mediaanin 95 %:n luottamusväli on laskettu Brookmeyer-Crowleyn menetelmällä

Tehon päätetapahtuma ei riippunut METex14:n ohituksen arviointiin käytetystä testausmenetelmästä (plasma- tai kasvainnäytteet). Tehotulokset olivat samanlaiset aiemman hoidon, aivometastaasien tai iän mukaan jaetuissa alaryhmissä.

### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset TEPMETKO-valmisteen käytöstä ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Ruoan kanssa otetun yhden 450 mg:n tepotinibiannoksen keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 71,6 %;  $C_{max}$ -arvon saavuttamisen mediaaniaika oli 8 tuntia (vaihteluväli 6–12 tuntia).

Tepotinibin ottaminen ruoan kanssa (vakioitu runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävä aamiainen) suurensi sen AUC-arvon noin 1,6-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon noin kaksinkertaiseksi.

## Jakautuminen

Ihmisen plasmassa tepotinibi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (98 %). Tepotinibin jakautumistilavuuden keskiarvo ( $V_z$ ) oli laskimoon annetun radiomerkityn annoksen jälkeen (geometrinen keskiarvo ja geoCV %) 574 l (14,4 %).

*In vitro* -tutkimuksissa on ilmennyt, että tepotinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti (ks. kohta 4.5).

## Biotransformaatio

Yleisesti ottaen metaboloituminen on tärkein eliminaatioreitti, mutta yksikään metaboliareitti ei vastannut yksinään yli 25 %:sta tepotinibin eliminaatiosta. Verenkierrasta on tunnistettu vain yksi merkittävä plasman metaboliitti: MSC2571109A. Tämä merkittävä kiertävä metaboliitti vaikuttaa vain vähän tepotinibin kokonaistehoon ihmisillä.

## Farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset in vitro

*Tepotinibin vaikutukset muihin kuljettajaproteiineihin:* Tepotinibi tai sen tärkein kiertävä metaboliitti toimivat P-gp:n, BCRP:n, OCT1:n, OCT2:n sekä MATE1:n ja MATE2:n estäjinä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla tepotinibi ei aiheuta riskiä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi (OATP) 1B1:lle ja OATP1B3:lle tai orgaanisten anionien kuljettajille (OAT) 1 ja 3.

*Tepotinibin vaikutukset UDP-glukuronyylitransferaasiin (UGT):* Tepotinibi on kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla UGT1A9:n estäjä, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tunneta. Tepotinibi ja sen tärkein kiertävä metaboliitti eivät ole muiden isoformien (UGT1A1/3/4/6 ja 2B7/15/17) estäjiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

*Tepotinibin vaikutukset CYP 450 -entsyymeihin:* Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla tepotinibi ja sen tärkein kiertävä metaboliitti eivät aiheuta CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP2E1-entsyymien eston riskiä. Tepotinibi ja sen tärkein kiertävä metaboliitti eivät indusoi CYP1A2:ta tai 2B6:ta.

## Eliminaatio

Kerta-annosten laskimonsisäisen annon jälkeen systeeminen kokonaispuhdistuma (geometrinen keskiarvo ja geoCV %) oli 12,8 l/h.

Kun yksi radiomerkitty 450 mg:n tepotinibiannos annettiin suun kautta, tepotinibi erittyi pääasiassa ulosteeseen (noin 78 % annoksesta päätyi ulosteeseen) virtsan ollessa vähemmän tärkeä eliminaatioreitti.

Tepotinibin erittyminen sapen kautta on tärkeä eliminaatioreitti. Muuttumattoman tepotinibin osuus oli 45 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta ulosteessa ja 7 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta virtsassa. Tärkeimmän kiertävän metaboliitin osuus oli vain noin 3 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta ulosteessa.

Tepotinibin efektiivinen puoliintumisaika on noin 32 h. Kun vuorokaudessa annettiin useita 450 mg:n tepotinibiannoksia,  $C_{max}$  -arvo kumuloitui 2,5-kertaiseksi ja  $AUC_{0-24h}$ -arvo 3,3-kertaiseksi (mediaani).

## Annos- ja aikariippuvuus

Altistus tepotinibille suureni suurin piirtein suhteessa annokseen kliinisesti merkittävällä annosalueella 450 mg:aan saakka. Tepotinibin farmakokinetiikka ei muuttunut ajan myötä.

## Erityisryhmät

Populaatiokineettisen analyysin mukaan iällä (vaihteluväli 18–89 vuotta), rodulla, sukupuolella tai painolla ei pitäisi olla kliinisesti merkittävää vaikutusta tepotinibin farmakokinetiikkaan. Muista etnisistä ryhmistä kuin valkoihoisista ja aasialaisista on vain vähän tietoa.

## Munuaisten vajaatoiminta

Altistuksessa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta. Kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

## Maksan vajaatoiminta

Yhden suun kautta annetun 450 mg:n annoksen antamisen jälkeen altistus tepotinibille oli samaa luokkaa terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A), ja hieman pienempi (13 % pienempi AUC ja 29 % pienempi  $C_{max}$ ) potilailla, joilla oli keskivaikkea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka B) verrattuna terveisiin tutkittaviin. Tepotinibin sitoutumattomien pitoisuuksien perusteella AUC oli terveisiin tutkittaviin verrattuna noin 13 % suurempi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 24 % suurempi potilailla, joilla oli keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Tepotinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka C).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Non-kliiniset tiedot farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista konventionaalisista tutkimuksista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Genotoksisuus

*In vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa tepotinibilla ei havaittu mutageenisia tai genotoksisia vaikutuksia. Kuitenkin rottien *in vivo*-mikrotumatestissä suurin toteuttamiskelpoinen annos tuotti arviolta 3 kertaa pienemmän systeemisen altistuksen kuin kliininen altistus plasmassa. Tärkeimmän kiertävän metaboliitin osoitettiin olevan ei-mutageeninen.

### Karsinogeenisuus

Tepotinibin karsinogeenistä potentiaalia arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

### Lisääntymistoksisuus

Ensimmäisessä embryofetaalisessa kehitystutkimuksessa tiineille kaneille annettiin suun kautta 50, 150 ja 450 mg tepotinibihydrokloridihydraattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa organogeneesin aikana. Annoksen 450 mg painokiloa kohti (vastaa AUC:n perusteella noin 61 %:a ihmisen altistuksesta suositellulla TEPMETKO-annoksella 450 mg kerran vuorokaudessa) antaminen lopetettiin emoilla ilmenneiden vaikeiden toksisten vaikutusten takia. Ryhmässä, joka sai 150 mg painokiloa kohti (noin 40 % ihmisen altistuksesta kliinisellä 450 mg:n annoksella) kahden eläimen tiineys keskeytyi ja yksi eläin kuoli enneaikaisesti. Sikiöiden painon keskiarvo laski annoksilla  $\geq 150$  mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Luuston epämuodostumia, mukaan lukien etu- ja/tai takakäpälien kiertymiä ja lapaluiden epämuodostumia ja/tai solisluiden ja/tai kantaluiden ja/tai telaluiden virheasentoja havaittiin annosriippuvaisesti annoksella 50 mg painokiloa kohti (noin 14 % ihmisen altistuksesta kliinisellä annoksella 450 mg) ja annoksella 150 mg painokiloa kohti vuorokaudessa.

Toisessa embryofetaalisessa kehitystutkimuksessa tiineille kaneille annettiin suun kautta 0,5, 5 ja 25 mg tepotinibihydrokloridihydraattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa organogeneesin aikana. Tutkimuksessa havaittiin kaksi epämuodostunutta sikiötä, joiden takaraajat olivat kiertyneet: yksi 5 mg painokiloa kohti saaneessa ryhmässä (AUC:n perusteella noin 0,21 % ihmisen altistuksesta suositellulla TEPMETKO-annoksella 450 mg kerran vuorokaudessa) ja yksi 25 mg painokiloa kohti saaneessa ryhmässä (noin 1,3 % ihmisen altistuksesta kliinisellä 450 mg:n annoksella). Lisäksi tavallista useammilla sikiöillä havaittiin takaraajan hyperekstensiota.

Hedelmällisyystutkimuksia tepotinibin mahdollisten hedelmällisyyttä heikentävien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty. Morfologisia muutoksia ei havaittu urosten tai naaraiden lisääntymiselimissä rotilla ja koirilla suoritetuissa toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa, lukuun ottamatta erityksen vähentymistä urosrottien rakkularauhasissa 4 viikon toistuvan annoksen toksisuustutkimuksessa annoksella 450 mg painokiloa kohti vuorokaudessa (vastaa ihmisen altistusta kliinisellä annoksella 450 mg) .

### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on ilmennyt, että tepotinibi on mahdollisesti hyvin pysyvä ja toksinen ympäristölle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mannitoli  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Krospondoni  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Laktoosimonohydraatti  
Makrogoli  
Triasetiini  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Alumiini/polyvinyylidikloridi-polyeteeni-polyvinylideenidikloridi-polyeteeni-polyvinyylidikloridi (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) -läpipainopakkaus. Pakkaus sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa riskin ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/21/1596/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TEPMETKO 225 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
tepotinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 225 mg tepotinibia (hydrokloridihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/21/1596/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

tepmetko

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TEPMETKO 225 mg tabletit  
tepotinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Merck Europe B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### TEPMETKO 225 mg tabletti, kalvopäällysteinen tepotinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä TEPMETKO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TEPMETKO-valmistetta
3. Miten TEPMETKO-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TEPMETKO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä TEPMETKO on ja mihin sitä käytetään**

TEPMETKO sisältää vaikuttavana aineena tepotinibia. Se kuuluu proteiinikinaasin estäjien lääkeryhmään. Näitä lääkkeitä käytetään syövän hoitoon.

TEPMETKO-valmistetta käytetään keuhkosyövän hoitoon aikuisilla, joiden syöpä on levinnyt kehon muihin osiin tai ei ole poistettavissa leikkauksella. Lääkettä annetaan, kun syöpäsoluissa on *MET* (mesenkymaalis-epiteliaalinen siirtymätekijä) -geenin muutos, eikä aiempi hoito ole tehonnut sairauteesi.

*MET*-geenin muutos voi johtaa poikkeavan proteiinin tuotantoon, mikä voi puolestaan aiheuttaa solujen hallitsematonta kasvua ja syövän. Salpaamalla poikkeavan proteiinin toimintaa TEPMETKO voi hidastaa syövän kasvua tai pysäyttää sen kasvun. Se voi myös kutistaa syöpää.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TEPMETKO-valmistetta**

**Älä ota TEPMETKO-valmistetta**

- jos olet allerginen tepotinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Jos sinulla on kysyttävää, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

### Keuhko- tai hengitysongelmat

TEPMETKO voi joskus aiheuttaa äkillisiä hengitysvaikeuksia, joihin voi liittyä kuumetta ja yskää. Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset uusia tai pahenevia oireita (ks. kohta 4), sillä ne voivat olla merkkejä vakavasta, välitöntä hoitoa vaativasta keuhkosairaudesta (interstitiaalisesta keuhkosairaudesta). Lääkäri voi joutua antamaan sinulle muita lääkkeitä ja keskeyttämään TEPMETKO-hoidon.

### Maksan toiminnan seuranta

Lääkäri määrää ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista ja tarvittaessa hoidon aikana verikokeita, joiden avulla hän tarkistaa, kuinka hyvin maksasi toimii.

### Sydämen toiminnan seuranta

Lääkäri voi tehdä hoidon aikana tarvittaessa EKG-tutkimuksia, joiden avulla tarkistetaan, vaikuttaako TEPMETKO sydämen rytmiiin.

### Ehkäisy

Tätä lääkettä ei saa käyttää raskauden aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Lääkäri antaa sinulle ohjeita tilanteeseen sopivista ehkäisymenetelmistä. Ks. 'Raskaus' jäljempänä.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla.

### **Muut lääkevalmisteet ja TEPMETKO**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Seuraavat lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, kuinka hyvin TEPMETKO tehoaa:

- karbamatsepiini – käytetään epilepsiakohtausten (kouristusten) tai hermokivun hoitoon
- fenytoiini – käytetään epilepsiakohtausten (kouristusten) hoitoon
- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin (TB) hoitoon
- mäkikuisma – rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon
- itrakonatsoli tai ketokonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- ritonaviiri, sakinaviiri tai nelfinaviiri – käytetään HIV-infektion hoitoon
- kinidiini tai verapamiili – käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon

TEPMETKO voi vaikuttaa siihen, kuinka hyvin seuraavat lääkkeet tehoavat, ja/tai pahentaa näiden lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia:

- dabigatraani – käytetään aivohalvauksen tai laskimotukoksen/keuhkoveritulpan estoon
- digoksiini – käytetään epäsäännöllisen sykkeen tai muiden sydänvaivojen hoitoon
- aliskireeni – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- everolimuusi – käytetään syövän hoitoon
- sirolimuusi – käytetään hylkimisen estoon elinsiirron jälkeen
- rosuvastatiini – käytetään veren korkean rasvapitoisuuden hoitoon
- metotreksaatti – käytetään tulehdussairauksien tai syövän hoitoon
- topotekaani – käytetään syövän hoitoon
- metformiini – käytetään diabeteksen hoitoon

### **Raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Älä ota TEPMETKO-valmistetta, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, ellei lääkäri ole antanut muita ohjeita. Tämä lääke voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Raskaustestin tekemistä suositellaan ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista.

### Ehkäisy miehillä ja naisilla

Jos olet nainen ja voit saada lapsia, käytä tehokasta ehkäisyä TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Jos käytät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (esim. ehkäisytabletteja), keskustele lääkärin kanssa, koska sinun täytyy käyttää lisäksi toista ehkäisymenetelmää tänä aikana.

Jos olet mies, varmista ettei kumppanisi tule raskaaksi, käyttämällä ehkäisyyn estemenetelmää TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Lääkäri antaa sinulle ohjeita tilanteeseen sopivista ehkäisymenetelmistä.

### Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko TEPMETKO lapseen rintamaidon kautta. Rintaruokinta on lopetettava TEPMETKO-hoidon ajaksi ja vähintään 1 viikoksi viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

TEPMETKO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **TEPMETKO sisältää laktoosia**

Yksi TEPMETKO-tabletti sisältää 4,4 mg laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten TEPMETKO-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 2 TEPMETKO-tablettia suun kautta kerran vuorokaudessa. Voit jatkaa tämän lääkkeen ottamista päivittäin niin kauan kuin hoidosta on sinulle hyötyä eikä sinulla ilmene sietämättömiä haittavaikutuksia. Jos sinulla ilmenee sietämättömiä haittavaikutuksia, lääkäri voi neuvoa sinua pienentämään annoksen 1 tablettiin vuorokaudessa tai keskeyttämään hoidon muutamaksi päiväksi.

Ota tabletit ruoan kanssa tai pian aterian jälkeen, ja niele ne kokonaisina ja pureskelematta. Näin varmistetaan, että koko annos päätyy varmasti elimistöösi.

### **Jos otat enemmän TEPMETKO-valmistetta kuin sinun pitäisi**

TEPMETKO-valmisteen yliannostuksesta on rajallisesti kokemusta. Yliannostuksen oireet ovat luultavasti samankaltaisia kuin lääkkeen mahdolliset haittavaikutukset (ks. kohta 4). Jos olet ottanut enemmän TEPMETKO-valmistetta kuin sinun pitäisi, keskustele lääkärin kanssa.

### **Jos unohdat ottaa TEPMETKO-valmistetta**

Jos unohdat ottaa TEPMETKO-annoksen, ota se heti kun muistat asian. Jos seuraava annos on vuorossa 8 tunnin sisällä, jätä unohtamasi annos väliin ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### **Vakavat haittavaikutukset**

###### Keuhko- tai hengitysongelmat

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset uusia tai pahenevia oireita, kuten äkillisiä hengitysvaikeuksia, yskää tai kuumetta. Ne voivat olla merkkejä vakavasta, välitöntä hoitoa vaativasta keuhkosairaudesta (interstitiaalisesta keuhkosairaudesta). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).

##### **Muut haittavaikutukset**

Keskustele lääkärin kanssa, jos saat muita haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi:

###### Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- Elimistöön kertyvän nesteen aiheuttama turvotus (ödeema)
- Pahoinvointi tai oksentelu
- Ripuli
- Kohonnut veren kreatiniiniarvo (voi olla munuaisongelmien merkki)
- Kohonnut veren alaniiniaminotransferaasiarvo, aspartaattiaminotransferaasiarvo tai alkalinen fosfataasiarvo (voi olla maksaongelmien merkki)
- Kohonnut veren amylaasi- tai lipaasiarvo (voi olla ruoansulatusongelmien merkki)
- Alentunut veren albumiini-proteiinin arvo

###### Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Sydänsähkökäyrässä näkyvät sydämen sähköisen toiminnan muutokset (QT-ajan pidentyminen)

##### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. TEPMETKO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä laatikossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä TEPMETKO sisältää

- Vaikuttava aine on tepotinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 225 mg tepotinibia (hydrokloridihydraattina).
- Muut aineet ovat mannitoli, vedetön kolloidinen piidioksidi, krospovidoni, magnesiumstearaatti ja mikrokiteinen selluloosa tabletin ytimessä ja hypromelloosi, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, 'TEPMETKO sisältää laktoosia'), makrogoli, triasetiini, punainen rautaoksidi (E172) ja titaanidioksidi (E171) kalvopäällysteessä.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kalvopäällysteiset TEPMETKO-tabletit ovat vaaleanpunavalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia ja kooltaan noin 18x9 mm. Niiden toisella puolella on kaiverrus "M" ja toisella puolella ei ole merkintää. Yksi pakkaus sisältää 60 tablettia läpinäkyvässä läpipainopakkauksessa, joka koostuu monikerroskomposiitista ja alumiinikannesta.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Saksa

### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.