

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

TEPMETKO 225 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 225 mg tepotiniba (u obliku klorid hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4,4 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijelo-ružičasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta približne veličine 18 x 9 mm, s utisnutom oznakom „M“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

TEPMETKO je kao monoterapija indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s promjenama koje dovode do preskakanja egzona 14 u genu za faktor mezenhimalno-epitelne tranzicije (engl. *mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14*, METex14) kojima je potrebna sistemska terapija nakon prethodnog liječenja imunoterapijom i/ili kemoterapijom utemeljenom na platini.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antitumorske terapije.

Prije početka liječenja lijekom TEPMETKO, potrebno je potvrditi prisutnost promjene preskakanja METex14 validiranom metodom testiranja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Doziranje

Preporučena doza je 450 mg tepotiniba (2 tablete) uzetih jedanput na dan. Liječenje je potrebno nastaviti sve dok je opažena klinička korist.

Ako se propusti uzeti dnevnu dozu, može je se uzeti istog dana čim se propust uoči, osim ako do sljedeće doze ima manje od 8 sati.

Prilagodba doze zbog nuspojave

Preporučena razina smanjenja doze radi zbrinjavanja nuspojave je 225 mg (1 tableta) na dan. Detaljne preporuke za prilagodbu doze navedene su u tablici u nastavku.

Nuspojava	Težina	Prilagodba doze
Intersticijska bolest pluća (IBP) (vidjeti dio 4.4)	Bilo koji stupanj	Ako se sumnja na IBP, privremeno prekinuti primjenu lijeka TEPMETKO. Ako se potvrdi IBP, trajno prekinuti primjenu lijeka TEPMETKO.
Povišen ALT i/ili AST bez povišenog ukupnog bilirubina (vidjeti dio 4.4)	ALT i/ili AST veći od 5 puta do najviše 20 puta GGN	Privremeno prekinuti primjenu lijeka TEPMETKO sve dok se ALT/AST ne vrati na početnu vrijednost. Ako se početna vrijednost postigne unutar 7 dana, nastaviti primjenu lijeka TEPMETKO u istoj dozi; u suprotnom nastaviti primjenu lijeka TEPMETKO u smanjenoj dozi.
	ALT i/ili AST veći od 20 puta GGN	Trajno prekinuti primjenu lijeka TEPMETKO.
Povišen ALT i/ili AST s povišenim ukupnim bilirubinom bez kolestaze ili hemolize (vidjeti dio 4.4)	ALT i/ili AST veći od 3 puta GGN uz ukupni bilirubin veći od 2 puta GGN	Trajno prekinuti primjenu lijeka TEPMETKO.
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8)	3. ili viši stupanj	Smanjiti dozu lijeka TEPMETKO na 225 mg sve dok se nuspojava ne povuče do ≤ 2. stupnja. Može se razmotriti i privremeni prekid liječenja lijekom TEPMETKO u trajanju od najviše 21 dan.

GGN = gornja granica normale

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 89 ml/min) (vidjeti dio 5.2). Farmakokinetika i sigurnost primjene tepotiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) nisu ispitani. Stoga se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primjena lijeka TEPMETKO ne preporučuje.

Potrebno je oprezno interpretirati procjene bubrežne funkcije koje se oslanjaju na kreatinin u serumu (klirens kreatinina ili procijenjena brzina glomerularne filtracije) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Farmakokinetika i sigurnost primjene tepotiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitani. Stoga se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena lijeka TEPMETKO ne preporučuje.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tepotiniba u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

TEPMETKO se primjenjuje peroralno. Tabletu(e) je potrebno uzeti s hranom i progutati je(ih) cijelu(e) kako bi se osigurala primjena cijele doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena statusa promjena preskakanja *METex14*

Kad se prisutnost promjena koje dovode do preskakanja *METex14* određuje na uzorcima tkiva ili plazme, važno je odabrati dobro validiran i robustan test radi izbjegavanja lažno negativnih ili lažno pozitivnih rezultata. Za karakteristike testova koji su se koristili u kliničkim ispitivanjima, vidjeti dio 5.1.

Intersticijska bolest pluća i pneumonitis

U bolesnika koji su primali monoterapiju tepotinibom u preporučenom režimu doziranja prijavljene su intersticijska bolest pluća (IBP) ili nuspojave nalik IBP-u, uključujući pneumonitis, koje mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi otkrivanja plućnih simptoma koji upućuju na reakcije nalik IBP-u. Potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka TEPMETKO i bolesnike odmah pregledati radi otkrivanja alternativne dijagnoze ili specifične etiologije intersticijske bolesti pluća. Ako se potvrdi intersticijska bolest pluća, primjena lijeka TEPMETKO mora se trajno prekinuti, a bolesnika odgovarajuće liječiti.

Praćenje jetrenih enzima

U bolesnika koji su primali monoterapiju tepotinibom u preporučenom režimu doziranja prijavljeno je povišenje ALT-a i/ili AST-a (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja lijekom TEPMETKO te nakon toga prema kliničkoj indikaciji, potrebno je kontrolirati jetrene enzime (ALT i AST) i bilirubin. Ako se javi porast 3. ili višeg stupnja (ALT i/ili AST veći od 5 puta GGN), preporučuje se prilagodba doze ili prekid primjene (vidjeti dio 4.2).

Produljenje QTc intervala

U ograničenog broja bolesnika prijavljeno je produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s rizikom od produljenja QTc intervala, uključujući bolesnike s poznatim poremećajima elektrolita ili bolesnike koji istodobno uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QTc interval, preporučuje se praćenje prema kliničkim indikacijama (npr. EKG, elektroliti).

Embriofetalna toksičnost

Tepotinib može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Prije početka liječenja lijekom TEPMETKO u žena reproduktivne dobi preporučuje se provođenje testa na trudnoću. Žene reproduktivne dobi i muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

Interakcije s drugim lijekovima

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka TEPMETKO sa snažnim induktorima CYP-a i P-gp-a ili dvostrukim snažnim inhibitorima CYP3A i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Interpretacija laboratorijskih testova

In vitro ispitivanja ukazuju da tepotinib ili njegov glavni metabolit inhibiraju bubrežne tubularne prijenosne proteine, prijenosnik organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT) 2 i prijenosnike za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE) 1 i 2 (vidjeti dio 5.2). Kreatinin je supstrat ovih prijenosnika, a opažena povišenja kreatinina (vidjeti dio 4.8) mogu prije biti rezultat inhibicije aktivne tubularne sekrecije nego oštećenja bubrega. Uzimajući u obzir taj učinak, potrebno je oprezno interpretirati procjene bubrežne funkcije koje se oslanjaju na kreatinin u serumu (klirens kreatinina ili procijenjena brzina glomerularne filtracije). U slučaju da se tijekom liječenja povisi kreatinin u krvi, preporučuje se provesti daljnju procjenu bubrežne funkcije radi isključivanja oštećenja funkcije bubrega.

Sadržaj laktoze

TEPMETKO sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na tepotinib

Induktori CYP-a i P-gp-a

Tepotinib je supstrat za P-glikoprotein (P-gp) (vidjeti dio 5.2). Snažni induktori P-gp-a mogu smanjiti izloženost tepotinibu. Snažni induktori CYP-a također mogu smanjiti izloženost tepotinibu. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP-a i P-gp-a (npr. karbamazepina, fenitoina, rifampicina, gospine trave).

Dvostruki snažni inhibitori CYP3A i P-gp-a te inhibitori P-gp-a

Učinak snažnih inhibitora CYP3A ili inhibitora P-gp-a na lijek TEPMETKO nije klinički ispitan. Međutim, metabolizam i podaci iz *in vitro* ispitivanja ukazuju da istodobna primjena lijekova koji su snažni inhibitori CYP3A i inhibitori P-gp-a može povećati izloženost tepotinibu (vidjeti dio 5.2), što može povećati učestalost i težinu nuspojava tepotiniba. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka TEPMETKO i dvostrukih snažnih inhibitora CYP3A i P-gp-a (npr. itraconazola, ketokonazola, ritonavira, sakvinavira, nelfinavira). Nadalje, kod primjene inhibitora P-gp-a koji nisu snažni inhibitori CYP3A (npr. kinidin, verapamil), ne može se isključiti povećana izloženost tepotinibu. Stoga se u slučaju istodobne primjene savjetuje oprez i praćenje radi otkrivanja nuspojava.

Sredstva koja smanjuju lučenje kiseline

Istodobna primjena omeprazola u uvjetima sitosti nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetički profil jednokratne doze tepotiniba od 450 mg i njegovih metabolita (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti za tepotinib od 110 % za AUC_{inf} (90 % CI: 102; 119) i od 104 % za C_{max} (90 % CI: 93; 117); opažen je sličan učinak na metabolite).

Učinci tepotiniba na druge lijekove

Supstrati P-gp-a

Tepotinib je inhibitor P-gp-a. Primjena 450 mg tepotiniba peroralno jedanput na dan tijekom 8 dana povećala je AUC osjetljivog supstrata P-gp-a, dabigatraneteksilata, za približno 50 %, a C_{max} za približno 40 %. U slučaju istodobne primjene može biti potrebna prilagodba doze dabigatraneteksilata. Tijekom istodobne primjene s lijekom TEPMETKO preporučuje se oprez i praćenje radi otkrivanja nuspojava drugih lijekova koji su ovisni o P-gp-u, a imaju uzak terapijski indeks (npr. digoksin, aliskiren, everolimus, sirolimus).

Supstrati BCRP-a

Tepotinib može inhibirati prijenos supstrata proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro* (vidjeti dio 5.2). Tijekom istodobne primjene s lijekom TEPMETKO preporučuje se praćenje radi otkrivanja nuspojava osjetljivih supstrata BCRP-a (npr. rosuvastatina, metotreksata, topotekana).

Supstrati OCT-a i MATE-a

Na temelju podataka iz *in vitro* ispitivanja, tepotinib ili njegovi metaboliti mogu promijeniti izloženost supstratima prijenosnika OCT1 i 2 te MATE1 i 2 (vidjeti dio 5.2). Klinički najznačajniji primjer supstrata ovih prijenosnika je metformin. Tijekom istodobne primjene s lijekom TEPMETKO preporučuje se praćenje kliničkih učinaka metformina.

Supstrati CYP3A4

Višekratne primjene 450 mg tepotiniba peroralno jedanput na dan nisu imale klinički značajan učinak na farmakokinetiku osjetljivog supstrata CYP3A4 midazolama.

Hormonski kontraceptivi

Trenutno nije poznato može li tepotinib smanjiti učinkovitost sistemski djelujućih hormonskih kontraceptiva. Stoga žene koje koriste sistemski djelujuće hormonske kontraceptive moraju dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Prije početka liječenja lijekom TEPMETKO u žena reproduktivne dobi preporučuje se provođenje testa na trudnoću.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze. Žene koje koriste sistemski djelujuće hormonske kontraceptive, moraju dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.5).

Muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni tepotiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogenost (vidjeti dio 5.3). Na temelju mehanizma djelovanja i podataka dobivenih ispitivanjem lijeka na životinjama, tepotinib može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica.

TEPMETKO se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje tepotinibom. Žene reproduktivne dobi ili muške bolesnike s partnericama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati o mogućem riziku za fetus.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju tepotiniba ili njegovih metabolita u majčino mlijeko ili o učincima na dojeno dijete ili stvaranje mlijeka. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju tepotiniba na plodnost u ljudi. Tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima nisu opažene morfološke promjene na muškim ili ženskim reproduktivnim organima, osim smanjenog lučenja u sjemenim mjehurićima mužjaka štakora pri izloženosti usporedivoj s kliničkom izloženošću u ljudi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TEPMETKO ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave, u ≥ 20 % izloženih tepotinibu u preporučenoj dozi za ciljnu indikaciju, su edemi (77,3 % bolesnika), uglavnom periferni edem (65,6 %), mučnina (30,2 %), hipoalbuminemija (28,5 %), proljev (27,8 %) i povišenje kreatinina (27,1 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave u ≥ 1 % bolesnika su periferni edem (3,1 %), generalizirani edem (2,1 %) te IBP (1,4 %).

Postotak bolesnika sa štetnim događajima koji su doveli do trajnog prekida liječenja iznosio je 23,7 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja u ≥ 1 % bolesnika su periferni edem (4,5 %), edem (1,0 %), genitalni edem (1,0 %) te IBP (1,0 %).

Postotak bolesnika sa štetnim događajima koji su doveli do privremenog prekida liječenja iznosio je 49,1 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida liječenja u ≥ 2 % bolesnika su periferni edem (18,6 %), povišenje kreatinina (5,8 %), generalizirani edem (3,8 %), edem (3,8 %), povišenje ALT-a (2,7 %), mučnina (2,7 %) i povišenje amilaze (2,1 %).

Postotak bolesnika sa štetnim događajima koji su doveli do smanjenja doze iznosio je 34,0 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze u ≥ 2 % bolesnika su periferni edem (15,1 %), povišenje kreatinina (3,1 %), generalizirani edem (2,7 %) i edem (2,4 %).

Popis nuspojava

Nuspojave opisane u popisu u nastavku rezultat su izloženosti tepotinibu u 484 bolesnika s različitim solidnim tumorima uključenih u pet otvorenih ispitivanja u kojima su bolesnici primali tepotinib kao jedini lijek u dozi od 450 mg jedanput na dan. Učestalosti nuspojava temelje se na učestalostima svih štetnih događaja neovisno o uzroku identificiranih u 291 bolesnika izloženih tepotinibu u preporučenoj dozi za ciljnu indikaciju, dok se učestalosti za promjene laboratorijskih parametara temelje na pogoršanju od početne vrijednosti za najmanje 1 stupanj i pomake na ≥ 3 . stupanj. Medijan trajanja liječenja iznosio je 27,6 tjedana (raspon od 0 do 220).

Prikazane učestalosti možda se ne mogu u potpunosti pripisati tepotinibu, već im mogu doprinijeti i podležeće bolesti ili drugi istodobno primjenjivani lijekovi.

Težina nuspojava bila je ocijenjena na temelju zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), koji definiraju 1. stupanj = blagi, 2. stupanj = umjereni, 3. stupanj = teški, 4. stupanj = životno ugrožavajući i 5. stupanj = smrt.

Sljedeće definicije odnose se na terminologiju učestalosti korištenu u nastavku:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Nuspojave u bolesnika s NSCLC-om i promjenama preskakanja METex14 (VISION)

Klasifikacija organskih sustava / nuspojava	TEPMETKO N = 291		
	Kategorija učestalosti	Bilo koji stupanj %	Stupanj ≥ 3 %
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>			
sniženje albumina *	vrlo često	76	7,9
<u>Srčani poremećaji</u>			
produljenje QT intervala *	često	2,1	
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</u>			
reakcije nalik IBP-u ^{a*}	često	2,7	0,3

Klasifikacija organskih sustava / nuspojava	TEPMETKO N = 291		
	Kategorija učestalosti	Bilo koji stupanj %	Stupanj ≥ 3 %
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>			
mučnina	vrlo često	30	1,0
proljev	vrlo često	28	0,3
povišenje amilaze *	vrlo često	23	4,5
povišenje lipaze *	vrlo često	18	4,5
povraćanje	vrlo često	14	1,0
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>			
povišenje alkalne fosfataze (ALP) *	vrlo često	48	1,7
povišenje alanin aminotransferaze (ALT) *	vrlo često	43	4,1
povišenje aspartat aminotransferaze (AST) *	vrlo često	34	3,1
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>			
povišenje kreatinina *	vrlo često	55	0,3
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>			
edem ^{b*}	vrlo često	77	13

* Dodatne informacije o pojedinoj nuspojavi navedene su u nastavku.

a uključuje izraze intersticijska bolest pluća, pneumonitis, akutno respiratorno zatajenje

b uključuje izraze periferni edem, edem, generalizirani edem, genitalni edem, edem lica, lokalizirani edem, periorbitalni edem, periferno oticanje, edem skrotuma

Opis odabranih nuspojava

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća (IBP) ili reakcije nalik IBP-u bile su prijavljene u 8 bolesnika (2,7 %), uključujući 1 slučaj 3. ili višeg stupnja; ozbiljni slučajevi javili su se u 4 bolesnika (1,4 %), 1 slučaj imao je smrtni ishod. Liječenje je bilo trajno prekinuto u 5 bolesnika, a privremeno u 3 bolesnika. Medijan vremena do pojave IBP-a iznosio je 9,4 tjedana. Za kliničke preporuke vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Povišenje jetrenih enzima

Povišenje ALT-a i/ili AST-a dovelo je do trajnog prekida liječenja u 1 bolesnika, a rijetko je dovelo do privremenog prekida primjene (3,1 %) ili smanjenja doze (0,7 %) tepotiniba. Medijan vremena do prve pojave povišenja ALT-a i/ili AST-a bilo kojeg stupnja koje su istraživači prijavili kao štetan događaj, iznosio je 6,1 tjedana, a medijan vremena do oporavka iznosio je 4,9 tjedana. Oporavilo se 82 % bolesnika od svih događaja. Za kliničke preporuke vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Povišenje ALP-a nije dovelo ni do jednog slučaja smanjenja doze, privremenog prekida ili trajnog prekida liječenja. Opaženo povišenje ALP-a nije bilo povezano s kolestazom. Medijan vremena do prve pojave povišenja ALP-a bilo kojeg stupnja koje su istraživači prijavili kao štetan događaj, iznosio je 4,4 tjedana, a medijan vremena do oporavka iznosio je 11 tjedana. Oporavilo se 60 % bolesnika od svih događaja.

Edem

Najčešće prijavljen događaj bio je periferni edem (65,6 % bolesnika), potom edem (9,3 %) i generalizirani edem (5,8 %). Medijan vremena do pojave edema bilo kojeg stupnja iznosio je 9,0 tjedana, a medijan vremena do oporavka iznosio je 69 tjedana. Oporavilo se 17 % bolesnika od svih događaja. U 7,2 % bolesnika javili su se događaji edema koji su doveli do trajnog prekida liječenja, a od njih je 4,5 % imalo periferni edem. Zbog edema je u 26 % bolesnika privremeno prekinuto liječenje, a u 21 % bolesnika je smanjena doza. Najčešće je do privremenog prekida liječenja i smanjenja doze doveo periferni edem (u 19 % odnosno 15 %). Događaji generaliziranog edema doveli su do smanjenja doze u 2,7 % bolesnika, do privremenog prekida liječenja u 3,8 % te do trajnog prekida liječenja u 0,7 % bolesnika.

Povišenje kreatinina

Povišenje kreatinina dovelo je do trajnog prekida liječenja u 2 bolesnika (0,7 %), privremenog prekida liječenja u 5,8 % bolesnika te do smanjenja doze u 3,1 % bolesnika. Medijan vremena do pojave povišenja kreatinina koje su istraživači prijavili kao štetan događaj iznosio je 3,1 tjedan, a medijan vremena do oporavka iznosio je 11 tjedana. Oporavilo se 61 % bolesnika od svih događaja. Smatra se da se opažena povišenja kreatinina uglavnom javljaju zbog inhibicije bubrežne tubularne sekrecije (vidjeti dio 4.4).

Hipoalbuminemija

Izgleda da je hypoalbuminemija bila dugotrajna, ali nije dovela do trajnog prekida liječenja. Smanjenje doze (1,0 %) i privremeni prekid liječenja (1,4 %) nisu bili česti. Medijan vremena do pojave hypoalbuminemije bilo kojeg stupnja, koju su istraživači prijavili kao štetan događaj, iznosio je 9,4 tjedana, a medijan vremena do oporavka nije se mogao procijeniti. Oporavilo se 27 % bolesnika od svih događaja.

Povišenje amilaze ili lipaze

Povišenja amilaze ili lipaze, koje su istraživači prijavili kao štetan događaj, bila su asimptomatska i nisu bila povezana s pankreatitisom. Liječenje je privremeno prekinuto u 3,1 % bolesnika, a slučajeva trajnog prekida liječenja ili smanjenja doze nije bilo. Medijan vremena do pojave povišenja lipaze/amilaze bilo kojeg stupnja iznosio je 12 tjedana, a medijan vremena do oporavka iznosio je 5,9 tjedana. Oporavilo se 65 % bolesnika od svih događaja.

Produljenje QTc intervala

Produljenje QTcF intervala na > 500 ms bilo je opaženo u 6 bolesnika (2,1 %), a produljenje QTcF intervala za najmanje 60 ms od početne vrijednosti u 15 bolesnika (5,2 %) (vidjeti dio 4.4). Ti nalazi su bili izolirani i asimptomatski; klinički značaj nije poznat.

Dodatne informacije za posebne populacije

Starije osobe

Od 291 bolesnika s promjenama preskakanja METex14 u ispitivanju VISION koji su primali 450 mg tepotiniba jedanput na dan, 78 % njih imalo je 65 ili više godina, a 8 % njih 85 ili više godina. Pojavnost događaja stupnja ≥ 3 povećavala se s dobi. Ozbiljni događaji povezani s liječenjem bili su češći u bolesnika u dobi ≥ 75 godina i < 85 godina (19,8 %) ili u onih u dobi ≥ 85 godina (20,8 %) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (7,8 %), iako je ova usporedba ograničena zbog male veličine uzorka bolesnika u dobi ≥ 85 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tepotinib je ispitan u dozama do 1261 mg, ali je iskustvo s dozama većim od preporučene terapijske doze ograničeno.

Očekuje se da su simptomi predoziranja u rasponu poznatih nuspojava (vidjeti dio 4.8). Nema specifičnog antidota za TEPMETKO. Liječenje predoziranja usmjereno je na simptome.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali inhibitori proteinskih kinaza, ATK oznaka: L01EX21

Mehanizam djelovanja

Tepotinib je reverzibilni inhibitor tipa I, mala molekula kompetitivna adenozin trifosfatu (ATP) za receptor MET. Tepotinib je ovisno o dozi blokirao fosforilaciju MET-a i nizvodnu signalizaciju ovisnu o MET-u poput fosfatidilinozitol 3-kinaze / protein kinaze B (engl. *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B*, PI3K/Akt) i puteva reguliranih proteinskom kinazom aktiviranom mitogenom / kinazom reguliranom izvanstaničnim signalom (engl. *mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal regulated kinase*, MAPK/ERK).

Tepotinib je pokazao izraženu antitumorsku aktivnost u tumorima s onkogenom aktivacijom *MET*-a kakvu uzrokuju promjene preskakanja *MET*_{ex14}.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

U analizi odnosa koncentracije i QTc-a, opaženo je produljenje QTc intervala ovisno o koncentraciji. Pri preporučenoj dozi nisu uočena velika povećanja srednjih vrijednosti QTc-a (tj. > 20 ms) u bolesnika s različitim solidnim tumorima. Nije procijenjen učinak supratearijske izloženosti tepotinibu na QTc. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

Određivanje statusa promjena preskakanja *MET*_{ex14}

Identifikacija promjena preskakanja *MET*_{ex14} u kliničkim ispitivanjima temeljila se na sekvenciranju nove generacije uzoraka RNA ili DNA (1 bolesnik) izoliranih iz tumorskog tkiva fiksiranog formalinom i uklopljenog u parafin ili uzoraka slobodne cirkulirajuće DNA iz plazme. Osim toga, za bolesnike u Japanu bila je dostupna metoda lančane reakcije polimerazom nakon obrnutog prepisivanja RNA specifična za otkrivanje promjena preskakanja *MET*_{ex14} iz svježe smrznutog tkiva.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost tepotiniba bila je procijenjena u otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom (VISION) u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća nemalih stanica (NSCLC) s promjenama preskakanja *MET*14 (n = 275). Bolesnici su imali funkcionalni ECOG status (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) od 0 do 1 te se prethodno nisu liječili ili je došlo do progresije za vrijeme prethodne primjene do 2 linije sistemskog liječenja. Dopušteno je sudjelovanje neurološki stabilnih bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu. Bolesnici s aktivacijskim promjenama receptora za epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) ili kinaze anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) bili su isključeni. Bolesnici su primali tepotinib kao prvu liniju terapije (50 %), drugu liniju terapije (32 %) ili kasniju liniju terapije (18 %).

Bolesnici koji su primali tepotinib kao drugu ili kasniju liniju terapije (n = 138) imali su medijan dobi od 71 godine (raspon od 41 do 89), 51 % su bile žene, a 49 % muškarci. Većina bolesnika bili su bijelci (55 %), potom Azijci (38 %), 54 % ih nije nikad pušilo, dok ih je 29 % bilo bivših pušača. Većina bolesnika bila je u dobi ≥ 65 godina (75 %), a 36 % bolesnika bilo je u dobi ≥ 75 godina. Većina bolesnika (96 %) imala je IV. stadij bolesti, a 80 % ih je imalo histološki nalaz adenokarcinoma. Trinaest posto bolesnika imalo je stabilne metastaze u mozgu. Osamdeset i šest posto bolesnika je primilo prethodnu terapiju protiv raka utemeljenu na platini, a 53 % bolesnika je primilo terapiju protiv raka utemeljenu na imunoterapiji, uključujući 37 % bolesnika koji su primili imunoterapiju kao monoterapiju. Promjene preskakanja *MET*14 bile su prospektivno otkrivene testiranjem tumorskog tkiva u 43 % bolesnika, a testiranjem plazme u 36 % bolesnika; 21 % bolesnika imalo je pozitivan nalaz u obje metode.

Bolesnici su primali 450 mg tepotiniba jedanput na dan do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijan trajanja liječenja iznosio je 6,67 mjeseci (raspon od 0,03 do 50,60).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je potvrđen objektivni odgovor (potpuni ili djelomični odgovor) u skladu s Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1 prema ocjeni Neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Dodatne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su trajanje odgovora i preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni IRC-a te ukupno preživljenje.

Klinički ishodi u ispitivanju VISION prema ocjeni IRC-a

Parametar djelotvornosti	Ukupna populacija N = 275	Prethodno liječeni bolesnici N = 138
<u>Stopa objektivnog odgovora (engl. <i>objective response rate</i>, ORR), %^α</u> [95 % CI]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
<u>Medijan trajanja odgovora (engl. <i>median duration of response</i>, mDoR), mjeseci^β</u> [95 % CI]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

IRC = Neovisno ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *Independent Review Committee*),

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

α Uključuje samo djelomični odgovor

β Kaplan-Meierove procjene (engl. *product-limit estimates*), 95 % CI za medijan koristeći Brookmeyerovu i Crowleyjevu metodu

Ishod djelotvornosti nije ovisio o načinu testiranja (uzorci plazme ili tumora) za utvrđivanje statusa promjena preskakanja *MET*14. Uočeni su usporedivi rezultati djelotvornosti u podskupinama prema prethodnom liječenju, prisutnosti metastaza u mozgu ili dobi.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TEPMETKO u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene jednokratne doze od 450 mg tepotiniba u stanju sitosti opažena je srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti od 71,6 %, a medijan vremena do C_{max} iznosio je 8 sati (raspon od 6 do 12 sati).

Prisutnost hrane (standardni visokokalorični, punomasni doručak) povećala je AUC tepotiniba za približno 1,6 puta, a C_{max} za 2 puta.

Distribucija

Tepotinib je u ljudskoj plazmi u visokom udjelu vezan za proteine (98 %). Srednja vrijednost volumena distribucije (V_z) tepotiniba nakon intravenske doze za praćenje (geometrijska srednja vrijednost i $geoCV\%$) iznosila je 574 l (14,4 %).

In vitro ispitivanja ukazuju da je tepotinib supstrat za P-glikoprotein (P-gp) (vidjeti dio 4.5).

Biotransformacija

Sveukupno, metabolizam je glavni put eliminacije, ali niti jednim pojedinačnim metaboličkim putem nije eliminirano više od 25 % tepotiniba. Identificiran je samo jedan glavni cirkulirajući metabolit u plazmi, MSC2571109A. Glavni cirkulirajući metabolit ima tek mali doprinos u ukupnoj djelotvornosti tepotiniba u ljudi.

Ispitivanja farmakokinetičkih interakcija in vitro

Učinci tepotiniba na druge prijenosnike: Tepotinib ili njegov glavni cirkulirajući metabolit inhibiraju P-gp, BCRP, OCT1 i 2 te MATE1 i 2 pri klinički relevantnim koncentracijama. Pri klinički relevantnim koncentracijama tepotinib ne predstavlja rizik za polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 i OATP1B3 niti za prijenosnik organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1 i 3.

Učinci tepotiniba na UDP-glukuronoziltransferazu (UGT): Tepotinib je inhibitor UGT1A9 pri klinički relevantnim koncentracijama, ali klinički značaj toga nije poznat. Tepotinib i njegov glavni cirkulirajući metabolit pri klinički relevantnim koncentracijama nisu inhibitori drugih izoformi (UGT1A1/3/4/6 i 2B7/15/17).

Učinak tepotiniba na enzime CYP 450: Pri klinički relevantnim koncentracijama ni tepotinib niti glavni cirkulirajući metabolit ne predstavljaju rizik za inhibiciju enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Tepotinib ni njegov glavni cirkulirajući metabolit ne induciraju CYP1A2 i 2B6.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene jednokratnih doza zabilježen je ukupni sistemski klirens (geometrijska srednja vrijednost i $geoCV\%$) od 12,8 l/h.

Nakon jednokratne peroralne primjene radioobilježene doze od 450 mg tepotiniba, tepotinib je uglavnom bio izlučen putem fecesa (približno 78 % doze bilo je sadržano u fecesu), a izlučivanje mokraćom bilo je manje značajan put izlučivanja.

Izlučivanje tepotiniba putem žuči je glavni put eliminacije. Nepromijenjeni tepotinib predstavljao je 45 % odnosno 7 % ukupne radioaktivne doze u fecesu i mokraći. Glavni cirkulirajući metabolit sačinjavao je samo približno 3 % ukupne radioaktivne doze u fecesu.

Efektivni poluvijek tepotiniba je približno 32 h. Nakon višekratnih dnevnih primjena 450 mg tepotiniba, medijan akumulacije iznosio je 2,5 puta za C_{max} i 3,3 puta za AUC_{0-24h} .

Ovisnost o dozi i vremenu

Izloženost tepotinibu povećava se približno proporcionalno dozi u klinički relevantnom rasponu doza do 450 mg. Farmakokinetika tepotiniba nije se mijenjala s vremenom.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala nikakav klinički značajan učinak dobi (raspon od 18 do 89 godina), rase, spola ili tjelesne težine na farmakokinetiku tepotiniba. Podaci o drugim etničkim skupinama, osim bjelačke i azijske, su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije bilo klinički značajne promjene izloženosti u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne peroralne doze od 450 mg izloženost tepotinibu bila je slična u zdravih ispitanika i bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), a neznatno manja (13 % niži AUC i 29 % niži C_{max}) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) od one u zdravih ispitanika. Na temelju koncentracija nevezanog tepotiniba, AUC je bio oko 13 % i 24 % viši u bolesnika s blagim odnosno umjerenim oštećenjem funkcije jetre od onog u zdravih ispitanika. Farmakokinetika tepotiniba nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza.

Genotoksičnost

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima nisu bili opaženi mutageni niti genotoksični učinci tepotiniba. Međutim, maksimalna doza koju je bilo moguće postići za *in vivo* mikronukleus test na štakorima rezultirala je približno 3 puta manjom procijenjenom sistemskom izloženošću od kliničke plazmatske izloženosti. Za glavni cirkulirajući metabolit je dokazano da nije mutagen.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja za procjenu kancerogenog potencijala tepotiniba.

Reproduktivna toksičnost

U prvom ispitivanju embriofetalnog razvoja pri peroralnoj primjeni, skotni kunići primali su tijekom organogeneze doze od 50, 150 i 450 mg tepotinibklorid hidrata po kg na dan. Doza od 450 mg po kg (približno 61 % izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi lijeka TEPMETKO od 450 mg jedanput dnevno na temelju AUC) prestala se davati zbog teških toksičnih učinaka za skotnu ženku. U skupini s dozom od 150 mg po kg (približno 40 % izloženosti u ljudi pri kliničkoj dozi od 450 mg), u dvije životinje došlo je do abortusa, a jedna je životinja preuranjeno uginula. Pri dozama ≥ 150 mg po kg na dan smanjila se srednja vrijednost tjelesne težine fetusa. Pri dozama od 50 mg po kg (približno 14 % izloženosti u ljudi pri 450 mg kliničke doze) i 150 mg po kg na dan opažen je porast skeletnih malformacija ovisan o dozi, uključujući malrotacije prednjih i/ili stražnjih šapa uz istodobno deformiranu lopaticu i/ili nepravilno pozicioniranu ključnu kost i/ili petnu kost i/ili talus.

U drugom ispitivanju embriofetalnog razvoja, skotni kunići primali su tijekom organogeneze peroralne doze od 0,5, 5 i 25 mg tepotinibklorid hidrata po kg na dan. Opažena su dva deformirana fetusa s malrotiranim stražnjim udovima: jedan u skupini s 5 mg po kg (približno 0,21 % izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi lijeka TEPMETKO od 450 mg jedanput dnevno na temelju AUC) i jedan u skupini s 25 mg po kg (približno 1,3 % izloženosti u ljudi pri kliničkoj dozi od 450 mg). Istodobno je opažena općenito povećana incidencija fetusa s hiperekstenzijom stražnjih udova.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja tepotiniba na plodnost radi procjene mogućeg oštećenja plodnosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima nisu opažene morfološke promjene na muškim ili ženskim reproduktivnim organima, osim smanjenog lučenja u sjemenim mjehurićima mužjaka štakora tijekom 4-tjednog ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pri 450 mg po kg na dan (usporedivo s izloženošću u ljudi pri kliničkoj dozi od 450 mg).

Procjena rizika za okoliš

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da je tepotinib potencijalno vrlo postojan i toksičan za okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
koloidni bezvodni silicijev dioksid
krospovidon
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza

Film ovojnica

hipromeloza
laktoza hidrat
makrogol
triacetin
crveni željezov oksid (E172)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/polivinilklorid-polietilen-polivinilidenklorid-polietilen-polivinilkloridni (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) blister. Pakiranje od 60 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1596/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

TEPMETKO 225 mg filmom obložene tablete
tepotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 225 mg tepotiniba (u obliku klorid hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1596/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tepmetko

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

TEPMETKO 225 mg tablete
tepotinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TEPMETKO 225 mg filmom obložene tablete tepotinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TEPMETKO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek TEPMETKO
3. Kako uzimati lijek TEPMETKO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek TEPMETKO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TEPMETKO i za što se koristi

TEPMETKO sadrži djelatnu tvar tepotinib. On pripada skupini lijekova pod nazivom „inhibitori proteinskih kinaza“, koji se koriste za liječenje raka.

TEPMETKO se koristi za liječenje odraslih s rakom pluća koji se proširio na druge dijelove tijela ili se ne može odstraniti kirurškim zahvatom. Taj lijek se daje kada stanice raka imaju promjenu u genu *MET* (faktor mezenhimalno-epitelne tranzicije, od engl. *mesenchymal-epithelial transition factor*, *MET*), a prethodno liječenje nije pomoglo da se bolest zaustavi.

Promjena u genu *MET* može dovesti do stvaranja abnormalnog proteina, a to može uzrokovati nekontrolirani stanični rast i rak. Blokiranjem djelovanja takvog abnormalnog proteina, TEPMETKO može usporiti ili zaustaviti rast raka. Također može pridonijeti smanjenju raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek TEPMETKO

Nemojte uzimati lijek TEPMETKO

- ako ste alergični na tepotinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Problemi s plućima ili disanjem

TEPMETKO ponekad može uzrokovati nagle teškoće s disanjem što može biti povezano s vrućicom i kašljem. Ako Vam se jave bilo kakvi novi simptomi ili dođe do pogoršanja postojećih simptoma (pogledajte dio 4), odmah se obratite liječniku jer to mogu biti znakovi ozbiljnog stanja pluća (intersticijska bolest pluća) koje zahtijeva hitnu medicinsku pomoć. Možda će Vas liječnik morati liječiti drugim lijekovima i prekinuti Vam liječenje lijekom TEPMETKO.

Praćenje funkcije jetre

Vaš će Vam liječnik prije liječenja lijekom TEPMETKO, a prema potrebi i tijekom liječenja, napraviti pretrage krvi radi provjere funkcije Vaše jetre.

Praćenje funkcije srca

Vaš će Vam liječnik tijekom liječenja prema potrebi snimiti EKG radi provjere utjecaja lijeka TEPMETKO na Vaš srčani ritam.

Kontracepcija

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće jer može naškoditi nerođenom djetetu. Muškarci i žene moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze. Vaš će Vam liječnik dati upute o prikladnim metodama kontracepcije. Pogledajte pod „Trudnoća“ u nastavku.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije ispitan u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i TEPMETKO

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na to koliko će dobro TEPMETKO djelovati:

- karbamazepin – koristi se za liječenje epileptičkih napadaja ili boli živca
- fenitoin – koristi se za liječenje epileptičkih napadaja
- rifampicin – koristi se za liječenje tuberkuloze (TB)
- gospina trava – biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije
- itraconazol ili ketokonazol – koriste se za liječenje gljivičnih infekcija
- ritonavir, sakvinavir ili nelfinavir – koriste se za liječenje infekcije HIV-om
- kinidin ili verapamil – koriste se za liječenje nepravilnih otkucaja srca

TEPMETKO može utjecati na to koliko će dobro djelovati sljedeći lijekovi i/ili može pogoršati nuspojave tih lijekova:

- dabigatran – koristi se za sprječavanje moždanog udara ili venske tromboze / plućne embolije
- digoksin – koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca ili drugih srčanih problema
- aliskiren – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka
- everolimus – koristi se za liječenje raka
- sirolimus – koristi se za sprječavanje odbacivanja organa nakon transplantacije
- rosuvastatin – koristi se za liječenje visokih razina masnoća u krvi
- metotreksat – koristi se za liječenje upalnih bolesti ili raka
- topotekan – koristi se za liječenje raka
- metformin – koristi se za liječenje šećerne bolesti

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nemojte uzimati lijek TEPMETKO ako ste trudni ili sumnjate da ste trudni, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Lijek može naškoditi nerođenom djetetu. Prije početka liječenja lijekom TEPMETKO preporučuje se napraviti test na trudnoću.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Ako ste žena i možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije radi izbjegavanja trudnoće tijekom liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze. Ako uzimate hormonske kontraceptive (tablete) obratite se svom liječniku, jer ćete sada trebati i drugu metodu kontracepcije.

Ako ste muškarac, morate koristiti mehaničku metodu kontracepcije radi sprječavanja trudnoće Vaše partnerice tijekom Vašeg liječenja lijekom TEPMETKO i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.

Vaš će Vam liječnik dati smjernice o prikladnim metodama kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato može li TEPMETKO putem mlijeka prijeći u dojeno dijete. Prestanite dojiti dijete dok se liječite ovim lijekom i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

TEPMETKO ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

TEPMETKO sadrži laktozu

TEPMETKO sadrži 4,4 mg laktoza hidrata u jednoj tableti. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek TEPMETKO

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 2 tablete lijeka TEPMETKO uzete kroz usta jedanput na dan. Možete nastaviti svakodnevno uzimati ovaj lijek sve dok Vam koristi, a nemate nepodnošljive nuspojave. U slučaju nepodnošljivih nuspojava, Vaš liječnik Vam može savjetovati smanjenje doze na 1 tabletu dnevno ili prekid liječenja na nekoliko dana.

Tablete uzmite s hranom ili kratko nakon obroka, progutajte ih cijele i nemojte ih žvakati. Tako ćete biti sigurni da ste unijeli cijelu dozu u organizam.

Ako uzmete više lijeka TEPMETKO nego što ste trebali

Iskustvo s predoziranjem lijekom TEPMETKO je ograničeno. Simptomi predoziranja bit će najvjerojatnije slični onima navedenim pod naslovom Moguće nuspojave (pogledajte dio 4). Ako uzmete više lijeka TEPMETKO nego što ste trebali, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek TEPMETKO

Ako ste propustili uzeti dozu lijeka TEPMETKO, uzmite je čim se sjetite. Ako trebate uzeti sljedeću dozu za manje od 8 sati, preskočite zaboravljenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Problemi s plućima ili disanjem

Ako Vam se jave bilo kakvi novi simptomi ili dođe do pogoršanja postojećih simptoma poput iznenadnih teškoća s disanjem, kašlja ili vrućice, odmah se obratite liječniku. To mogu biti znakovi ozbiljnog stanja pluća (intersticijska bolest pluća), koje zahtijeva hitnu medicinsku pomoć. Ta nuspojava je česta (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Ostale nuspojave

Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo kakve druge nuspojave. To može uključivati:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu (edem)
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- povišene razine kreatinina u krvi (znak mogućih problema s bubrezima)
- povišene razine alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze ili alkalne fosfataze u krvi (znak mogućih problema s jetrom)
- povišene razine amilaze ili lipaze u krvi (znak mogućih probavnih problema)
- smanjene razine proteina albumina u krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- promjena električne aktivnosti srca koja se vidi na EKG-u (produljenje QT intervala)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek TEPMETKO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TEPMETKO sadrži

- Djelatna tvar je tepotinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 225 mg tepotiniba (u obliku klorid hidrata).
- Drugi sastojci su manitol, koloidni bezvodni silicijev dioksid, krosповidon, magnezijev stearat i mikrokristalična celuloza u jezgri tablete te hipromeloza, laktoza hidrat (pogledajte dio 2, „TEPMETKO sadrži laktozu“), makrogol, triacetin, crveni željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171) u film ovojnici.

Kako TEPMETKO izgleda i sadržaj pakiranja

TEPMETKO filmom obložene tablete su bijelo-ružičaste, ovalne, bikonveksne tablete približne veličine 18 x 9 mm, s utisnutom oznakom „M“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani. Jedno pakiranje sadrži 60 tableta u prozirn timer blisteru, koji se sastoji od višeslojne kompozitne folije i pokrova od aluminija.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.