

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPMETKO 225 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

225 mg tepotinibet tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid-monohidrát formában).

### Ismert hatású segédanyag(ok)

4,4 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

A fehértől a rózsaszínig terjedő színű, ovális, mindkét oldalán domború, kb. 18 × 9 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán dombornyomású „M” jelöléssel, a másik oldala sima.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A TEPMETKO monoterápiaként előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik a mesenchymális-epitheliális tranzíciós faktor gén 14-es exon skippingjéhez (*METex14*) vezető génelterésekkel (alterációkkal) rendelkeznek, és immunterápiát és/vagy platinaalapú kemoterápiát követően szisztémás terápiát igényelnek.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganat ellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

A TEPMETKO-kezelés megkezdése előtt a *METex14* skipping eltérések jelenlétét validált vizsgálati módszerrel kell megerősíteni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### Adagolás

Az ajánlott dózis naponta egyszer 450 mg tepotinib (2 tabletta). A kezelést addig kell folytatni, amíg a klinikai előnyök fennállnak.

Ha egy napi adag kimarad, azt aznap be lehet venni, amint a beteg eszébe jut, kivéve, ha a következő adag 8 órán belül esedékes.

### Dózismódosítás mellékhatások esetén

A mellékhatások kezelésére ajánlott dóziscsökkentési szint napi 225 mg (1 tabletta). A dózismódosításra vonatkozó részletes ajánlásokat az alábbi táblázat tartalmazza.

Mellékhatás	Súlyossági fokozat	Dózismódosítás
Intersticiális tüdőbetegség ( <i>interstitial lung disease</i> , ILD) (lásd 4.4 pont)	Bármely fokozatú	Ha felmerül az ILD gyanúja, fel kell függeszteni a TEPMETKO alkalmazását. Ha az ILD beigazolódik, véglegesen abba kell hagyni a TEPMETKO alkalmazását.
Emelkedett GPT- és/vagy GOT-szint az összbilirubinszint emelkedése nélkül (lásd 4.4 pont).	A GPT- és/vagy GOT-szint magasabb, mint az ULN 5-20-szorosa	Fel kell függeszteni a TEPMETKO alkalmazását a kiindulási GPT/GOT-szint helyreállításáig. Ha 7 napon belül visszaáll a kiindulási szintre, akkor folytatni kell a TEPMETKO alkalmazását ugyanabban a dózisban; ellenkező esetben csökkentett dózisban kell folytatni a TEPMETKO alkalmazását.
	A GPT- és/vagy GOT-szint magasabb, mint az ULN 20-szorosa	Véglegesen abba kell hagyni a TEPMETKO alkalmazását.
Emelkedett GPT- és/vagy GOT-szint emelkedett összbilirubinszint mellett, cholestasis vagy haemolysis nélkül (lásd 4.4 pont)	A GPT- és/vagy GOT-szint magasabb, mint az ULN 3-szorosa és az összbilirubinszint magasabb, mint az ULN 2-szerese	Véglegesen abba kell hagyni a TEPMETKO alkalmazását.
Egyéb mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3. fokozatú vagy magasabb	Csökkenteni kell a TEPMETKO dózist 225 mg-ra, amíg a mellékhatás visszatér a $\leq 2$ . fokozatú szintre. A TEPMETKO-kezelés legfeljebb 21 napos átmeneti megszakítása is megfontolható.

ULN (*upper limit of normal*) = normálérték felső határa

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance: 30-89 ml/perc) szenvedő betegeknél nem javasolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont). A tepotinib farmakokinetikáját és biztonságosságát súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance: 30 ml/perc alatt) nem vizsgálták. A TEPMETKO alkalmazása súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ezért nem ajánlott.

A szérumkreatinin-szintre támaszkodó vesefunkció-bebecsléseket (kreatinin-clearance vagy becsült glomerulusfiltrációs ráta) óvatosan kell értelmezni (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe (Child–Pugh A stádiumú) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont). A tepotinib farmakokinetikáját és biztonságosságát súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem

vizsgálták. A TEPMETKO alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ezért nem ajánlott.

#### *Idősek*

A 65 éves vagy annál idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A tepotinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A TEPMETKO filmtablettát orálisan kell alkalmazni. A tablettá(ka)t étkezés közben kell bevenni, és a teljes adag bevétele érdekében egészben kell lenyelni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### A METex14 skipping eltérések státuszának értékelése

A METex14 skippinghez vezető eltérések jelenlétének szövet vagy plazma alapú mintákkal történő kimutatásakor fontos, hogy jól validált és robusztus tesztet válasszunk, hogy elkerüljük a fals negatív vagy fals pozitív eredményeket. A klinikai vizsgálatban használt tesztek jellemzőivel kapcsolatban lásd az 5.1 pontot.

#### Interstitialis tüdőbetegség és pneumonitis

Interstitialis tüdőbetegségről (ILD) vagyILD-szerű mellékhatásokról – beleértve a pneumonitist – számoltak be olyan betegeknél, akik a tepotinib monoterápiát az ajánlott adagolási rend szerint kapták, és ezek a mellékhatások halálos kimenetelűek lehetnek (lásd 4.8 pont).

A betegeknél monitorozni kell azILD-szerű reakciókra utaló pulmonalis tüneteket. A TEPMETKO alkalmazását fel kell függeszteni, és a betegeket haladéktalanul ki kell vizsgálni alternatív diagnózis keresése, vagy az interstitialis tüdőbetegség konkrét etiológiájának kiderítése céljából. A TEPMETKO alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, ha az interstitialis tüdőbetegség beigazolódik, és a beteget ennek megfelelően kell kezelni.

#### A májenzimszintek monitorozása

A GPT- és/vagy GOT-szint emelkedéséről számoltak be olyan betegeknél, akik tepotinib-monoterápiában részesültek az ajánlott adagolási rend szerint (lásd 4.8 pont).

A TEPMETKO-kezelés megkezdése előtt és azt követően is a májenzimek (GPT és GOT) és a bilirubin szintjét ellenőrizni kell, ha klinikailag indikált. Ha az emelkedés mértéke 3. fokozatú vagy nagyobb (a GPT- és/vagy GOT-szint nagyobb mint az ULN 5-szöröse), dózismódosítás vagy a készítmény szedésének abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont).

#### QTc-megnyúlás

A QTc-megnyúlást korlátozott számú betegnél jelentették (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a QTc-megnyúlás kialakulásának kockázata, beleértve azokat a betegeket, akiknél

ismerten elektrolitzavar áll fenn, vagy akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, amelyekről ismert, hogy QTc-szakaszt megnyújtó hatásaik vannak, azoknál a monitorozás ajánlott, ha klinikailag indikált (pl. EKG, elektrolitok).

### Embryofetalis toxicitás

A tepotinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. A fogamzóképes nőknél terhességi teszt elvégzése javasolt a TEPMETKO-kezelés megkezdése előtt. A fogamzóképes nőknek és a fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak a TEPMETKO-kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 1 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

### Gyógyszerkölsönhatások

A TEPMETKO egyidejű alkalmazása kerülendő erős CYP- és P-gp-induktorokkal vagy kettős hatású, erős CYP3A- és P-gp-gátlókkal (lásd 4.5 pont).

### A laboratóriumi vizsgálati eredmények értelmezése

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a tepotinib vagy fő metabolitja gátolja a vesetubulusok transzportfehérjéit, a szerves kation transzporter (*organic cation transporter*, OCT) 2-t és a multidrug és toxin extrúziós (*multidrug and toxin extrusion*, MATE) transzporter 1-et és 2-t (lásd 5.2 pont). A kreatinin ezen transzporterek szubsztrátja, és a megfigyelt kreatininszint-növekedés (lásd 4.8 pont) inkább az aktív tubuláris szekréció gátlásának, mint a vesekárosodásnak az eredménye lehet. A szérumkreatinin-szintre támaszkodó vesefunkció-bebecsléseket (kreatinin-clearance vagy becsült glomerulusfiltrációs ráta) e hatás figyelembevételével, óvatosan kell értelmezni. Ha a kezelés alatt a vér kreatininszintje emelkedik, a vesefunkció további értékelése javasolt a vesekárosodás kizárása érdekében.

### Laktóztartalom

A TEPMETKO laktózt tartalmaz. Ritkán előfordul, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Más gyógyszerek hatása a tepotinibre

#### CYP- és P-gp-induktorok

A tepotinib a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja (lásd 5.2 pont). Az erős P-gp-induktorok potenciálisan csökkenthetik a tepotinib-expozíciót. Az erős CYP-induktorok szintén csökkenthetik a tepotinib-expozíciót. Erős CYP- és P-gp-induktorok (pl. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, közösleges orbáncfű) egyidejű alkalmazása kerülendő.

#### Kettős hatású, erős CYP3A- és P-gp-gátlók, és P-gp-gátlók

Az erős CYP3A-gátlók vagy P-gp-gátlók TEPMETKO-ra gyakorolt hatását klinikailag nem vizsgálták. Az anyagcsere- és *in vitro* adatok azonban arra utalnak, hogy az erős CYP3A-gátló és P-gp-gátló hatású gyógyszerek egyidejű alkalmazása növelheti a tepotinib-expozíciót (lásd 5.2 pont), ami növelheti a tepotinib mellékhatásainak előfordulási gyakoriságát és súlyossági fokát. A TEPMETKO-nak a kettős hatású, erős CYP3A- és P-gp-gátlókkal (pl. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, szakvinavir, nefinavir) való egyidejű alkalmazása kerülendő. Azon P-gp-gátlók esetében, amelyek nem erős CYP3A-gátlók (pl. kinidin, verapamil), sem zárható ki a tepotinib expozíciójának növekedése. Ezért egyidejű alkalmazás esetén óvatosság és a mellékhatások monitorozása ajánlott.

### Savcsökkentő szerek

Az omeprazol együttes alkalmazása teltgyomri körülmények között nem volt klinikailag releváns hatással a 450 mg tepotinib egyszeri adagjának és metabolitjainak farmakokinetikai profiljára (a tepotinib mértani középáránya 110% az AUC<sub>inf</sub> esetében [90%-os CI: 102-119] és 104% a C<sub>max</sub> esetében [90%-os CI: 93-117]; hasonló hatást figyeltek meg a metabolitokra).

### A tepotinib hatásai más gyógyszerekre

#### P-gp-szubsztrátok

A tepotinib egy P-gp-gátló szer. A 450 mg tepotinib szájon át, napi egyszeri, 8 napon át történő adagolása körülbelül 50%-kal növelte az érzékeny P-gp-szubsztrát dabigatrán-etexilát AUC-értékét, és körülbelül 40%-kal a C<sub>max</sub>-értéket. Egyidejű alkalmazás esetén szükség lehet a dabigatrán-etexilát adagjának módosítására. Más, szűk terápiás indexű, P-gp-függő szubsztrátok (pl. digoxin, aliszkiren, everolimusz, sziirolimusz) TEPMETKO-val való együttes alkalmazása esetében óvatosság és a mellékhatások monitorozása javasolt.

#### BCRP-szubsztrátok

A tepotinib gátolhatja az emlőrák-rezisztencia fehérje (*breast cancer resistance protein*, BCRP) szubsztrátjainak transzportját *in vitro* (lásd 5.2 pont). A TEPMETKO-val való együttes alkalmazás során ajánlott az érzékeny BCRP-szubsztrátok (pl. rozuvasztatin, metotrexát, topotekán) mellékhatásainak monitorozása.

#### Az OCT és a MATE szubsztrátjai

*In vitro* adatok alapján a tepotinib vagy metabolitja potenciálisan megváltoztathatja az OCT1 és 2, valamint a MATE1 és 2 transzporterek szubsztrátjainak expozícióját (lásd 5.2 pont). Ezen transzporterek szubsztrátjainak klinikailag legjelentősebb példája a metformin. A TEPMETKO-val való együttes alkalmazás során ajánlott a metformin klinikai hatásainak ellenőrzése.

#### CYP3A4-szubsztrátok

A napi egyszeri 450 mg tepotinib szájon át történő többszöri alkalmazása nem volt klinikailag releváns hatással az érzékeny CYP3A4-szubsztrát midazolám farmakokinetikájára.

### Hormonális fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a tepotinib csökkentheti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek a TEPMETKO-kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 1 hétig barrier elven alapuló módszert is alkalmazniuk kell (lásd 4.6 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknél terhességi teszt elvégzése javasolt a TEPMETKO-kezelés megkezdése előtt.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a TEPMETKO-kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 1 hétig. A szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek a TEPMETKO-kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 1 hétig barrier elven alapuló módszert is alkalmazniuk kell (lásd 4.5 pont).

A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek a TEPMETKO-kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 1 héten át barrier elven alapuló módszert kell alkalmazniuk.

## Terhesség

A tepotinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre klinikai adat. Állatkísérletek során teratogenitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A hatásmechanizmus és az állatkísérletek eredményei alapján a tepotinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják.

A TEPMETKO-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a tepotinibbel történő kezelést. A fogamzóképes nőket vagy a fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeket tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatról.

## Szoptatás

Nincsenek adatok a tepotinib vagy metabolitjainak a humán anyatejbe történő kiválasztódására, illetve a szoptatott gyermekre vagy a tejtermelésre gyakorolt hatásaira vonatkozóan. A TEPMETKO alkalmazásának ideje alatt és az utolsó adagot követő legalább 1 hétig a szoptatást fel kell függeszteni.

## Termékenység

A tepotinib termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. A patkányokon és kutyákon végzett ismételt dózisz toxicitási vizsgálatok során nem észleltek morfológiai változásokat a hím és nőtény reproduktív szervekben, kivéve a hím patkányok ondóhólyagjainak csökkent szekrécióját a humán klinikai expozícióhoz hasonló expozíció esetén (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TEPMETKO nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a tepotinibnek kitett betegek  $\geq 20\%$ -ánál, a céldindikációban ajánlott dózis mellett, az oedema (a betegek 77,3%-a), főként perifériás oedema (65,6%), a hányinger (30,2%), hypoalbuminaemia (28,5%), hasmenés (27,8%) és a kreatininszint emelkedése (27,1%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatások a betegek  $\geq 1\%$ -ánál a perifériás oedema (3,1%), a generalizált oedema (2,1%) és az ILD (1,4%).

A kezelés végleges abbahagyásához vezető nemkívánatos eseményekkel érintett betegek aránya 23,7%. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek a betegek  $\geq 1\%$ -ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezettek, a perifériás oedema (4,5%), az oedema (1,0%), a genitális oedema (1,0%) és az ILD (1,0%).

A kezelés átmeneti abbahagyásához vezető nemkívánatos eseményekkel érintett betegek aránya 49,1%. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek a betegek  $\geq 2\%$ -ánál a kezelés átmeneti abbahagyásához vezettek, a perifériás oedema (18,6%), a kreatininszint emelkedése (5,8%), a generalizált oedema (3,8%), az oedema (3,8%), a GPT-szint emelkedése (2,7%), a hányinger (2,7%) és az amidázsint emelkedése (2,1%).

A dóziscsökkentéshez vezető nemkívánatos eseményekkel érintett betegek aránya 34,0%. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek a betegek  $\geq 2\%$ -ánál dóziscsökkentéshez vezettek, a perifériás oedema (15,1%), a kreatininszint emelkedése (3,1%), a generalizált oedema (2,7%) és az oedema (2,4%).

## A mellékhatások felsorolása

Az alábbi felsorolásban leírt mellékhatások a tepotinib-expozíciót tükrözik 484, különböző szolid tumorban szenvedő betegnél, akiket öt nyílt vizsgálatba vontak be, amelyekben a betegek a tepotinibet monoterápiaként, napi egyszeri 450 mg-os adagban kapták. A mellékhatások gyakorisága a tepotinibnek a célindikációban ajánlott dózisének kitett 291 betegnél azonosított, bármilyen okból bekövetkező nemkívánatos esemény gyakoriságán alapul, míg a laboratóriumi paraméterek eltéréseinek gyakorisága azokon az eseteken alapul, ahol az értékek a kiindulási értékhez képest legalább 1 fokozattal romlottak és elérték a  $\geq 3$ . fokozatot. A kezelés medián időtartama 27,6 hét volt (0 és 220 hét közötti tartományban).

A bemutatott gyakoriságok nem tulajdoníthatók teljes mértékben a tepotinibnek, hanem hozzáadódhat az alapbetegség vagy más, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek hatása is.

A mellékhatások súlyossági fokát a nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumok (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) alapján értékelték, amely szerint az 1. fokozat = enyhe, a 2. fokozat = közepesen súlyos, a 3. fokozat = súlyos, a 4. fokozat = életveszélyes és az 5. fokozat = halál.

A következőkben használt gyakorisági terminológiákra a következő fogalom-meghatározások vonatkoznak:

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )

Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ )

Gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

## **Mellékhatások a METex14 skipping eltérésekkel rendelkező NSCLC-ben szenvedő betegeknél (VISION)**

Szervrendszer/Mellékhatás	TEPMETKO N = 291		
	Gyakorisági kategória	Összes fokozat %	$\geq 3$ . fokozat %
<u>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</u>			
Albuminszint csökkenése*	Nagyon gyakori	76	7,9
<u>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</u>			
QT-megnyúlás*	Gyakori	2,1	
<u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</u>			
ILD-szerű reakciók <sup>a*</sup>	Gyakori	2,7	0,3
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>			
Hányinger	Nagyon gyakori	30	1,0
Hasmenés	Nagyon gyakori	28	0,3
Amilázszint emelkedése*	Nagyon gyakori	23	4,5
Lipázszint emelkedése*	Nagyon gyakori	18	4,5
Hányás	Nagyon gyakori	14	1,0



Szervrendszer/Mellékhatás	TEPMETKO N = 291		
	Gyakorisági kategória	Összes fokozat %	≥ 3. fokozat %
<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>			
Alkalikus foszfatáz- (ALP) szint emelkedése*	Nagyon gyakori	48	1,7
Glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) szint emelkedése*	Nagyon gyakori	43	4,1
Glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) szint emelkedése*	Nagyon gyakori	34	3,1
<u>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</u>			
Kreatininszint emelkedése*	Nagyon gyakori	55	0,3
<u>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</u>			
Oedema <sup>b*</sup>	Nagyon gyakori	77	13

\* Az alábbiakban további információk olvashatók az adott mellékhatásról.

a magában foglalja az alábbi kifejezéseket: intersticiális tüdőbetegség, pneumonitis, akut légzési elégtelenség

b magában foglalja az alábbi kifejezéseket: perifériás oedema, oedema, generalizált oedema, genitális oedema, arcoedema, lokalizált oedema, periorbitális oedema, perifériás duzzanat, herezacskó oedema

## Néhány kiválasztott mellékhatás ismertetése

### Interstitialis tüdőbetegség

Interstitialis tüdőbetegségről (ILD) vagy ILD-szerű reakciókról 8 betegnél (2,7%) számoltak be, beleértve 1 esetet, ami 3. vagy magasabb fokozatú volt; súlyos esetek 4 betegnél (1,4%) fordultak elő, 1 eset halálos kimenetelű volt. A kezelést 5 betegnél véglegesen, 3 betegnél pedig átmenetileg abbahagyták. Az ILD megjelenéséig eltelt idő mediánja 9,4 hét volt. A klinikai ajánlásokat lásd a 4.2 és 4.4 pontban.

### Májenzimértékek emelkedése

A GPT- és/vagy GOT-szint emelkedése 1 betegnél vezetett a kezelés végleges abbahagyásához, és ritkán vezetett a tepotinib-kezelés átmeneti abbahagyásához (3,1%) vagy dóziscsökkentéshez (0,7%). A vizsgálok által nemkívánatos eseményként jelentett bármely fokozatú GPT- és/vagy GOT-szint-emelkedés első megjelenéséig eltelt idő mediánja 6,1 hét volt, és az értékek rendeződéséig eltelt idő mediánja 4,9 hét volt. A betegek 82%-ánál minden nemkívánatos esemény megszűnt. A klinikai ajánlásokat lásd a 4.2 és 4.4 pontban.

Az ALP-szint emelkedése nem vezetett sem dóziscsökkentéshez, sem a kezelés átmeneti vagy végleges abbahagyásához. A megfigyelt ALP-szint-emelkedés nem járt együtt cholestasisszal. A vizsgálok által nemkívánatos eseményként jelentett bármely fokozatú ALP-szint-emelkedés első megjelenéséig eltelt idő mediánja 4,4 hét volt, az értékek rendeződéséig eltelt idő mediánja pedig 11 hét volt. A betegek 60%-ánál minden nemkívánatos esemény megszűnt.

### Oedema

A leggyakrabban jelentett esemény a perifériás oedema volt (a betegek 65,6%-a), ezt követte az oedema (9,3%) és a generalizált oedema (5,8%). A bármilyen fokozatú oedema kialakulásáig eltelt idő mediánja 9,0 hét, a gyógyulásig eltelt idő mediánja pedig 69 hét volt. A betegek 17%-ánál minden nemkívánatos esemény megszűnt. A betegek 7,2%-ánál fordult elő olyan oedemás esemény, amely a kezelés végleges abbahagyásához vezetett; ebből 4,5%-nak perifériás oedemája volt. A betegek 26%-a átmenetileg abbahagyta a kezelést, és 21%-uknál az oedema miatt dóziscsökkentés történt.

Leggyakrabban a perifériás oedema vezetett a kezelés átmeneti abbahagyásához (19%) és dóziscsökkentéshez (15%). A generalizált oedemás események a betegek 2,7%-ánál a dózis csökkentéséhez, 3,8%-ánál a kezelés átmeneti, 0,7%-ánál pedig végleges abbahagyásához vezettek.

#### A kreatininszint emelkedése

A kreatininszint emelkedése 2 betegnél (0,7%) a kezelés végleges abbahagyásához, a betegek 5,8%-ánál a kezelés átmeneti abbahagyásához, a betegek 3,1%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett. A vizsgálok által nemkívánatos eseményként jelentett kreatininszint-emelkedésig eltelt idő mediánja 3,1 hét, az értékek rendeződéséig eltelt idő mediánja pedig 11 hét volt. A betegek 61%-ánál minden nemkívánatos esemény megszűnt. A megfigyelt kreatininszint-növekedés feltehetően főként a vese tubuláris szekréciójának gátlása miatt következik be (lásd 4.4 pont).

#### Hypoalbuminaemia

A hypoalbuminaemia fennállása tartósnak bizonyult, de nem vezetett a kezelés végleges abbahagyásához. A dóziscsökkentés (1,0%) és a kezelés átmeneti abbahagyása (1,4%) ritkán fordult elő. A vizsgálok által nemkívánatos eseményként jelentett bármilyen fokozatú hypoalbuminaemia kialakulásáig eltelt idő mediánja 9,4 hét volt; az értékek rendeződéséhez szükséges idő mediánját nem lehetett megbecsülni. A betegek 27%-ánál minden nemkívánatos esemény megszűnt.

#### Az amiláz- vagy lipázsztint emelkedése

A vizsgálok által nemkívánatos eseményként jelentett amiláz- vagy lipázsztint-emelkedés nem okozott tüneteket, és nem járt együtt hasnyálmirigy-gyulladással. A betegek 3,1%-a hagyta abba átmenetileg a kezelést, és nem volt végleg megszakított kezelés vagy dóziscsökkentés. A lipáz-/amilázsztint-emelkedés bármely fokozatának megjelenéséig eltelt idő mediánja 12 hét volt és az értékek rendeződéséhez szükséges idő mediánja 5,9 hét volt. A betegek 65%-ánál minden nemkívánatos esemény megszűnt.

#### QTc-megnyúlás

A QTcF > 500 ms-ig tartó megnyúlását 6 betegnél (2,1%), a QTcF-nek a kiindulási értékhez képest legalább 60 ms-mal való megnyúlását 15 betegnél (5,2%) figyelték meg (lásd 4.4 pont). Az esetek elszigeteltek és tünetmentesek voltak; a klinikai jelentősége nem ismert.

#### További információk különleges betegcsoportokkal kapcsolatban

##### Idősek

A VISION vizsgálatban részt vevő 291, METex14 skipping eltéréssel rendelkező betegnek, akik napi egyszeri 450 mg tepotinibet kaptak, 78%-a 65 éves vagy idősebb, 8%-a pedig 85 éves vagy idősebb volt. A  $\geq 3$ . fokozatú események előfordulása az életkor előrehaladtával nőtt. A kezeléssel kapcsolatos súlyos események gyakrabban fordultak elő a  $\geq 75$  éves és < 85 éves betegeknél (19,8%) vagy a  $\geq 85$  éveseknél (20,8%), mint a 65 évnél fiatalabbnál (7,8%), bár ezt az összehasonlítást korlátozza a  $\geq 85$  éves betegek kis mintamérete.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A tepotinibet legfeljebb 1261 mg-os dózisok esetében vizsgálták, de az ajánlott terápiás dózisonál nagyobb dózisokkal kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak.

A túladagolás tünetei várhatóan a már ismert mellékhatásokhoz hasonlóak (lásd 4.8 pont). A TEPMETKO-nak nincs specifikus antidótuma. A túladagolás kezelése tüneti.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb proteinkináz-gátlók, ATC kód: L01EX21

#### Hatásmechanizmus

A tepotinib egy reverzibilis, I. típusú adenosin-trifoszfát- (ATP) kompetitív, kis molekulájú MET-gátló. A tepotinib dózisfüggő módon gátolta a MET-foszforilációt és a MET-függő downstream jelátvitelt, például a foszfatidilinozitol-3-kináz/protein-kináz B (PI3K/Akt) és a mitogénaktivált protein-kináz/extracelluláris szignál által szabályozott kináz (MAPK/ERK) útvonalakat.

A tepotinib kifejezett tumorelles aktivitást mutatott a *MET* onkogén aktivációját mutató daganatokban, például *MET*ex14 skipping eltérésekben.

#### Farmakodinámiás hatások

##### Szív-elektrofiziológia

A koncentráció-QTc elemzés során a QTc-intervallum koncentrációtól függő emelkedése volt megfigyelhető. Az ajánlott dózisok mellett nem észleltek nagy átlagos (azaz > 20 ms) QTc-emelkedést a különböző szolid tumorban szenvedő betegeknél. Szupraterápiás expozíciónál nem vizsgálták a tepotinib QTc-re gyakorolt hatását. Lásd 4.4 és 4.8 pont.

##### A *MET*ex14 skipping jelenlétének megállapítása

A klinikai vizsgálatokban a *MET*ex14 skipping eltérések azonosítása újgenerációs szekvenálással történt, formalinnal fixált, paraffinba ágyazott (formalin-fixed paraffin embedded, FFPE) daganatszövetből kivont RNS vagy DNS (1 beteg) minták felhasználásával, vagy a plazmában keringő sejten kívüli szabad DNS felhasználásával. Ezenkívül, a japán betegek számára elérhető volt egy RNS-alapú, reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció-alapú módszer, amely specifikus a *MET*ex14 skipping eltérések friss fagyasztott szövetből történő kimutatására.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tepotinib hatásosságát egy egykarú, nyílt, multicentrikus vizsgálatban (VISION) vizsgálták olyan felnőtt betegeknél, akik *MET*ex14 skipping eltéréseket tartalmazó, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedtek (n = 275). A betegek Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) szerinti teljesítménystátusza 0 és 1 között volt, és vagy nem részesültek korábban kezelésben, vagy a korábbi, legfeljebb másodvonalbeli szisztémás kezelések mellett is progressziót mutattak. Neurológiailag stabil, központi idegrendszeri metasztázisokkal rendelkező betegek bevonását engedélyezték. Az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) vagy anaplasztikus limfóma-kináz (ALK) aktiváló elváltozásokkal rendelkező betegeket kizárták. A betegek a tepotinibet elsővonalbeli (50%), másodvonalbeli (32%) vagy későbbi vonalbeli (18%) terápiaként kapták.

A tepotinibet másod- vagy későbbi vonalbeli terápiaként kapó betegek (n = 138) medián életkora 71 év volt (41 és 89 év közötti tartományban), 51%-uk nő és 49%-uk férfi volt. A betegek többsége fehér bőrű volt (55%), őket követték az ázsiai betegek (38%), és soha nem dohányoztak (54%) vagy korábban dohányoztak (29%). A legtöbb beteg  $\geq 65$  éves volt (75%), és a betegek 36%-a volt  $\geq 75$  éves. A betegek többsége (96%) IV. stádiumú betegségben szenvedett, 80%-uknál a szövettani vizsgálat adenocarcinómát mutatott. A betegek 13%-ának stabil agyi áttéte volt. A betegek 86%-a kapott korábban platinaalapú kemoterápiás kezelést, és a betegek 53%-a kapott immunterápiát a rák kezelésére, ideértve a betegek 37%-át, akik az immunterápiát monoterápiában kapták. A METex14 skippinget a betegek 43%-ánál tumorszöveti vizsgálattal, 36%-uknál pedig plazmavizsgálattal mutatták ki prospektíven. A betegek 21%-ánál a vizsgálat eredménye mindkét módszer esetén pozitív volt.

A betegek naponta egyszer 450 mg tepotinibet kaptak a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig. A kezelés medián időtartama 6,67 hónap volt (0,03 és 50,60 hónap közötti tartományban).

Az elsődleges hatásossági kimeneteli mutató a megerősített objektív válasz (komplett válasz vagy részleges válasz) volt a szolid tumorok válaszártékelési kritériumai (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1) szerint, amelyet egy független értékelő bizottság (*Independent Review Committee*, IRC) értékelt. A további hatásossági kimeneteli mutatók közé tartozott a válasz időtartama és a progressziómentes túlélés, amiket az IRC értékelt, valamint a teljes túlélés.

#### Klinikai kimenetek a VISION vizsgálatban az IRC értékelése szerint

Hatásossági paraméter	Teljes populáció N = 275	Korábban kezelt betegek N = 138
Objektív válaszadási arány (ORR), % <sup>α</sup>	49,1	44,2
[95%-os CI]	[43,0–55,2]	[35,8–52,9]
A válaszreakció medián időtartama (mDoR), hónap <sup>β</sup>	13,8	11,1
[95%-os CI]	(9,9–19,4)	[8,4–18,5]

IRC = független értékelő bizottság, CI = konfidenciaintervallum, ORR = *objective response rate*, mDoR = *median duration of response*

<sup>α</sup> Csak a részleges válasz tartozik bele

<sup>β</sup> Termék-határ (Kaplan–Meier) becslések, a medián Brookmeyer–Crowley-módszerrel meghatározott 95%-os CI értéke

A hatásossági kimenetel független volt a METex14 skipping státuszának megállapításához használt vizsgálati modalitástól (plazmából vagy tumormintákból). A korábbi terápia, az agyi áttét jelenléte vagy az életkor szerinti alcsoportokban konzisztens hatásossági eredményeket figyeltek meg.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a TEPMETKO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A tepotinib egyszeri, 450 mg-os adagjának étkezés után történő beadásakor 71,6%-os átlagos abszolút biohasznosulást figyeltek meg; a  $C_{max}$ -érték eléréséig eltelt idő mediánja 8 óra volt (6 és 12 óra közötti tartományban).

Az étel jelenléte (standard, magas zsírtartalmú, kalóriadús reggeli) körülbelül 1,6-szorosára növelte a tepotinib AUC-értékét és 2-szeresére a  $C_{max}$ -értékét.

## Eloszlás

Az emberi plazmában a tepotinib nagymértékben kötődik a fehérjékhez (98%). A tepotinib átlagos eloszlási térfogata (V<sub>z</sub>) egy nyomjelző adag intravénás beadását követően (geometriai átlag és geoCV%) 574 liter (14,4%) volt.

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a tepotinib a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja (lásd 4.5 pont).

## Biotranszformáció

Összességében, a metabolizmus az elimináció egyik fő útvonala, de a tepotinib eliminációjában a metabolikus útvonalak egyike sem vett részt 25%-nál nagyobb arányban. Csak egy fő keringő plazmametabolitot azonosítottak, az MSC2571109A-t. Az emberben a fő keringő metabolit csak kis mértékben járul hozzá a tepotinib összesített hatásosságához.

## *In vitro* farmakokinetikai kölcsönhatás vizsgálatok

*A tepotinib hatása más transzporterekre:* A tepotinib vagy fő keringő metabolitja klinikailag releváns koncentrációban gátolja a P-gp-t, a BCRP-t, az OCT1-et és 2-t, valamint a MATE1-et és 2-t. A tepotinib klinikailag releváns koncentrációban nem jelent kockázatot a szervesanion-transzportáló polipeptid (*organic-anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 és az OATP1B3, vagy a szervesanion-transzporter (*organic anion transporter*, OAT) 1 és 3 számára.

*A tepotinib hatása az UDP-glükuronil-transzferázra (UGT):* A tepotinib – klinikailag releváns koncentrációban – az UGT1A9 gátlószere, de klinikai jelentősége nem ismert. A tepotinib és fő keringő metabolitja – klinikailag releváns koncentrációban – nem gátolja a többi izoformát (UGT1A1/3/4/6 és 2B7/15/17).

*A tepotinib hatása a CYP 450 enzimekre:* Klinikailag releváns koncentrációban sem a tepotinib, sem a fő keringő metabolit gátló hatásával nem kell számolni a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP2E1 izoenzimek esetében. A tepotinib vagy fő keringő metabolitja nem indukálja a CYP1A2-t és 2B6-ot.

## Elimináció

Egyszeri adagok intravénás beadása után 12,8 l/óra teljes szisztémás clearance-t (geometriai átlag és geoCV%) figyeltek meg.

A 450 mg tepotinib izotóppal jelölt adagjának egyszeri orális beadását követően a tepotinib főként a széklettel ürült ki (a dózis körülbelül 78%-a a székletből volt visszanyerhető), a vizelettel történő kiválasztás kisebb szerepet játszott.

A tepotinib epén keresztül történő kiválasztása az egyik fő eliminációs útvonal. A változatlan formájú tepotinib a teljes izotóppal jelölt dózis 45%-át tette ki a székletben, illetve 7%-át a vizeletben. A fő keringő metabolit a székletben lévő teljes izotóppal jelölt dózishoz csak mintegy 3%-át tette ki.

A tepotinib effektív felezési ideje körülbelül 32 óra. 450 mg tepotinib napi többszöri adagolása után a medián felhalmozódás 2,5-szeres volt a C<sub>max</sub> és 3,3-szoros az AUC<sub>0–24óra</sub> esetében.

## Dózis- és időfüggés

A tepotinib-expozíció megközelítőleg dózisarányosan nő a klinikailag releváns, 450 mg-ig terjedő dózistartományban. A tepotinib farmakokinetikája nem változott az idő függvényében.

## Különleges betegcsoportok

Egy populációs farmakokinetikai elemzés az életkor (18 és 89 év közötti tartományban), a rassz, a nem vagy a testtömeg vonatkozásában nem mutatott ki semmilyen klinikailag jelentős hatást a tepotinib farmakokinetikájára. A fehér bőrű és ázsiai típusúaktól eltérő etnikumokra vonatkozó adatok korlátozottak.

### Vesekárosodás

Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem volt klinikailag jelentős változás az expozícióban. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket (kreatinin-clearance kisebb mint 30 ml/perc) nem vontak be a klinikai vizsgálatokba.

### Májkárosodás

Egyszeri 450 mg-os orális adagot követően a tepotinib-expozíció hasonló volt az egészséges alanyoknál és az enyhe (Child–Pugh A stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél, és kissé alacsonyabb (13%-kal alacsonyabb AUC és 29%-kal alacsonyabb  $C_{max}$ ) volt a közepesen súlyos (Child–Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges alanyokhoz képest. A nem kötött tepotinib-koncentrációk alapján az AUC körülbelül 13%-kal volt magasabb az enyhe májkárosodásban és 24%-kal a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges alanyokhoz képest. A tepotinib farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

### Genotoxicitás

*In vitro* és *in vivo* vizsgálatokban a tepotinibnél nem figyeltek meg mutagén vagy genotoxikus hatást. Mindazonáltal a patkányokban végzett *in vivo* mikronukleusz vizsgálatban használt maximális megvalósítható dózis közel 3-szor alacsonyabb becsült szisztémás expozíciót eredményezett, mint a klinikai plazmaexpozíció. A fő keringő metabolitról kimutatták, hogy nem mutagén.

### Karcinogenitás

Nem végeztek vizsgálatokat a tepotinib karcinogén potenciáljának értékelésére.

### Reprodukciós toxicitás

Az első orális embryofoetalis fejlődési vizsgálatban vemhes nyulak naponta 50, 150 és 450 mg tepotinib-hidroklorid-hidrát dózist kaptak testtömegkilogrammonként az organogenezis során. A 450 mg/ttkg dózist (az AUC alapján, a TEPMETKO 450 mg napi egyszeri, ajánlott dózisa mellett meghatározott humán expozíció körülbelül 61%-a) az anyaállatnál jelentkező súlyos toxikus hatások miatt abbahagyták. A 150 mg/ttkg-ot kapó csoportban (a 450 mg-os klinikai dózis mellett meghatározott humán expozíció kb. 40%-a) két állat elvetélt, egy állat pedig idő előtt elpusztult. A magzatok átlagos testtömege  $\geq 150$  mg/ttkg/nap dózisok esetén csökkent. Napi 50 mg/ttkg (a 450 mg-os klinikai dózis mellett meghatározott humán expozíció kb. 14%-a) és 150 mg/ttkg dózis mellett a vázrendszer rendellenességei előfordulásának dóziszfüggő növekedését figyelték meg, beleértve a mellső és/vagy hátsó mancsok malrotációját, egyidejűleg a lapocka rendellenes alakját és/vagy a kulcsont és/vagy a sarokcsont és/vagy az ugrócsont rendellenes elhelyezkedését.

A második embryofoetalis fejlődési vizsgálatban vemhes nyulak az organogenezis során naponta 0,5, 5 és 25 mg tepotinib-hidroklorid-hidrátot kaptak testtömegkilogrammonként szájon át. Két, malrotált

hátsó végtaggal rendelkező, rendellenes fejlődésű magzatot figyeltek meg: egyet az 5 mg/ttkg-ot kapó csoportban (az AUC alapján, a TEPMETKO napi egyszeri 450 mg-os ajánlott dózisa mellett meghatározott humán expozíció körülbelül 0,21%-a) és egyet a 25 mg/ttkg-ot kapó csoportban (a 450 mg-os klinikai dózis mellett meghatározott humán expozíció körülbelül 1,3%-a), és emellett megfigyelték még, hogy általánosságban emelkedett a hátsó végtagok hiperextenziójával rendelkező magzatok előfordulási gyakorisága.

Nem végeztek a tepotinibbel termékenységi vizsgálatokat a termékenység lehetséges károsodásának értékelésére. A patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok során nem észleltek morfológiai elváltozásokat a hím és nőstény reproduktív szervekben, kivéve a hím patkányok ondóhólyagjainak csökkent szekrécióját egy 4 hetes ismételt dózisu toxicitási vizsgálatban napi 450 mg/ttkg dózisonál (a 450 mg-os klinikai dózisonál meghatározott humán expozícióhoz hasonló expozíciónál).

### Környezeti kockázatbecslés

A környezeti kockázatbecslési vizsgálatok kimutatták, hogy a tepotinib nagyon tartósan megmaradhat és mérgező lehet a környezetre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mannit  
vízmentes koloid szilícium-dioxid  
kroszpovidon  
magnézium-sztearát  
mikrokristályos cellulóz

#### Filmbevonat

hipromellóz  
laktóz-monohidrát  
makrogol  
triacetin  
vörös vas-oxid (E172)  
titán-dioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/polivinil-klorid–polietilén–poli(vinilidén-klorid)–polietilén–polivinil-klorid (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) buborékcsomagolás. 60 filmtablettát tartalmazó csomag.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont). Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/21/1596/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT  
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS  
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

TEPMETKO 225 mg filmtabletta  
tepotinib

#### **2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

225 mg tepotinib filmtablettánként (hidroklorid-hidrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.  
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/21/1596/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

tepmetko

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

TEPMETKO 225 mg tableta  
tepotinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Merck Europe B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### TEPMETKO 225 mg filmtabletta tepotinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPMETKO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TEPMETKO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a TEPMETKO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TEPMETKO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a TEPMETKO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A TEPMETKO hatóanyaga a tepotinib. A „proteinkináz-gátlók” nevű gyógyszercsoportba tartozik, amelyeket rosszindulatú daganatos betegségek kezelésére használnak.

A TEPMETKO-t felnőtteknél alkalmazzák olyan tüdőrák kezelésére, amely a test más részeire is áttért vagy műtéttel nem távolítható el. A gyógyszert akkor adják, amikor a ráksejtekben a *MET* (mezenchimális-epiteliális tranzíciós faktor) nevű génben eltérés található, és a korábbi kezelés nem segített a betegség megállításában.

A *MET* génben lévő eltérés egy rendellenes fehérje termelődéséhez vezethet, amely azután kontrollálatlan sejtszaporodást és rákot okozhat. Ennek a rendellenes fehérjének a gátlásával a TEPMETKO lelassíthatja vagy megállíthatja a daganat növekedését, továbbá segíthet a daganat méretének csökkentésében is.

#### 2. Tudnivalók a TEPMETKO szedése előtt

**Ne szedje a TEPMETKO-t,**

- ha allergiás a tepotinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van.

### Tüdő- vagy légzési problémák

A TEPMETKO néha hirtelen kialakuló légzési nehézséget okozhat, ami lázzal és köhögéssel járhatnak. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen új vagy súlyosbodó tünete jelentkezik (lásd 4. pont), mivel ezek egy súlyos kimenetelű tüdőbetegség (intersticiális tüdőbetegség) jelei lehetnek, amely azonnali ellátást igényel. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának más gyógyszerekkel kell kezelnie Önt, és meg kell szakítania a TEPMETKO-kezelést.

### A májműködés ellenőrzése

Kezelőorvosa a TEPMETKO-kezelés előtt, és szükség szerint a kezelés alatt vérvizsgálatokat fog végezni annak ellenőrzésére, hogy mennyire jól működik a mája.

### A szív működés ellenőrzése

Kezelőorvosa szükség esetén EKG-vizsgálatokat végezhet a kezelés során annak ellenőrzésére, hogy a TEPMETKO befolyásolja-e a szívritmust.

### Fogamzásgátlás

Ezt a gyógyszert nem szabad alkalmazni terhesség alatt, mivel károsíthatja a magzatot. Férfiaknak és nőknek a TEPMETKO-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 1 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Kezelőorvosa útmutatást ad a megfelelő fogamzásgátló módszerekhez. Lásd a „Terhesség” című részt alább.

### **Gyermekek és serdülők**

Ezt a gyógyszert 18 év alatti betegeken nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és a TEPMETKO**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A következő gyógyszerek befolyásolhatják a TEPMETKO hatását:

- karbamazepin – epilepsziás rohamok (görcsök) vagy idegi fájdalom kezelésére alkalmazzák;
- fenitoin – epilepsziás rohamok (görcsök) kezelésére alkalmazzák;
- rifampicin – gümőkór (tuberkulózis, TBC) kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfü – a depresszió kezelésére alkalmazott növényi gyógyszer;
- itrakonazol vagy ketokonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- ritonavir, szakinavir vagy nelfinavir – a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kinidin vagy verapamil – szabálytalan szívverés kezelésére alkalmazzák.

A TEPMETKO befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatását és/vagy fokozhatja ezen gyógyszerek mellékhatásait:

- dabigatrán – a sztrók vagy vénás trombózis/tüdőembólia megelőzésére alkalmazzák;
- digoxin – szabálytalan szívverés vagy más szívproblémák kezelésére alkalmazzák;
- aliszkiren – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák;
- everolimusz – rosszindulatú daganatos betegség kezelésére alkalmazzák;
- sziolimusz – szervátültetett betegeknél a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák;
- rozuvasztatin – a magas vérzsírszint kezelésére alkalmazzák;
- metotrexát – gyulladásos betegségek vagy rosszindulatú daganatos betegség kezelésére alkalmazzák;
- topotekán – rosszindulatú daganatos betegség kezelésére alkalmazzák;
- metformin – cukorbetegség kezelésére alkalmazzák.

### **Terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Ne szedje a TEPMETKO-t, ha terhes, vagy gyanítja, hogy terhes, kivéve, ha orvosa ezt tanácsolja. Ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot. A TEPMETKO-kezelés megkezdése előtt terhességi teszt végzése javasolt.

### Fogamzásgátlás férfiak és nők esetén

Ha Ön nő és lehet gyermeke, a TEPMETKO-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 1 hétig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, hogy elkerülje a teherbeesést. Beszéljen kezelőorvosával, ha hormonális fogamzásgátlót szed, mert ezen időszak alatt egy másik fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell.

Ha Ön férfi, akkor a TEPMETKO-val történő kezelés ideje alatt és az utolsó adagot követő legalább 1 hétig fizikai, úgynevezett barrier-elven alapuló fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, hogy megakadályozza partnere teherbeesését.

Kezelőorvosa útmutatást ad Önnek a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a TEPMETKO átjut-e az anyatejjel a csecsemőbe. Ne szoptassa gyermekét, amíg Önt ezzel a gyógyszerrel kezelik, és még legalább 1 hétig az utolsó adag után.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TEPMETKO nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A TEPMETKO laktózt tartalmaz**

A TEPMETKO 4,4 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni a TEPMETKO-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A TEPMETKO ajánlott adagja naponta egyszer 2 tablettát szájon át bevéve. Mindaddig naponta szedheti ezt a gyógyszert, amíg a kezelés előnyös az Ön számára, és nem okoz elviselhetetlen mellékhatásokat. Elviselhetetlen mellékhatások esetén kezelőorvosa javasolhatja, hogy csökkentse az adagot napi 1 tablettára, vagy néhány napra szakítsa meg a kezelést.

A tablettákat étkezés közben vagy röviddel étkezés után vegye be, egészben nyelje le őket és ne rágja szét. Így a teljes adag a szervezetébe kerül.

### **Ha az előírtnál több TEPMETKO-t vett be**

A TEPMETKO túladagolásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. A túladagolás tünetei valószínűleg hasonlóak a lehetséges mellékhatásoknál említett tünetekhez (lásd 4. pont). Ha az előírtnál több TEPMETKO-t vett be, beszéljen kezelőorvosával.

### **Ha elfelejtette bevenni a TEPMETKO-t**

Ha kihagy egy adag TEPMETKO-t, vegye be, amint eszébe jut. Ha a következő adag 8 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a következő adagot a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **Súlyos mellékhatások**

###### Tüdő- vagy légzési problémák

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen új vagy súlyosbodó tünetet észlel, például hirtelen kialakuló légzési nehézséget, köhögést vagy lázat. Ezek egy súlyos tüdőbetegség (intersticiális tüdőbetegség) jelei lehetnek, amely azonnali orvosi ellátást igényel. Ez a mellékhatás gyakori (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet).

##### **Egyéb mellékhatások**

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen más mellékhatás jelentkezik. Ezek a következők lehetnek:

###### Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több, mint 1 embert érinthetnek)

- A testben felgyülemlett folyadék okozta duzzanat (ödéma).
- Hányinger vagy hányás.
- Hasmenés.
- A kreatinin emelkedett szintje a vérben (esetleges veseproblémákra utaló jel).
- A glutamát-piruvát-transzamináz, a glutamát-oxálacetát-transzamináz vagy az alkalikus foszfatáz enzim emelkedett szintje a vérben (esetleges májproblémákra utaló jel).
- Az amiláz vagy lipáz enzim emelkedett szintje a vérben (esetleges emésztőszervi problémákra utaló jel)
- Az albumin nevű fehérje csökkent szintje a vérben.

###### Gyakori mellékhatások (10-ből több, mint 1 embert érinthetnek)

- A szív, EKG-n látható elektromos aktivitásának változása (QT-megnyúlás).

##### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### 5. Hogyan kell a TEPMETKO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a TEPMETKO?**

- A készítmény hatóanyaga a tepotinib. Filmtablettaként 225 mg tepotinibet tartalmaz (hidroklorid-hidrát formájában).
- Egyéb összetevők: mannit, kolloid vízmentes szilícium-dioxid, kroszpovidon, magnézium-sztearát és mikrokristályos cellulóz a tablettamagban, valamint hipromellóz, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, „A TEPMETKO laktózt tartalmaz”), makrogol, triacetin, vörös vas-oxid (E172) és titán-dioxid (E171) a filmbevonatban.

### **Milyen a TEPMETKO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A TEPMETKO filmtabletta a fehértől a rózsaszínig terjedő színű, ovális, mindkét oldalán domború, kb. 18 × 9 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán dombornyomású „M” jelöléssel, a másik oldala sima. Minden csomag 60 tablettát tartalmaz átlátszó buboréksomagolásban, amely többrétegű kompozit fóliából és egy lezáró alumínium fóliából áll.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Németország

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.