

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

TEPMETKO 225 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 225 mg af tepótíníbi (sem hýdróklóríðhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4,4 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvít-bleik, sporöskjulaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla sem er um það bil 18 x 9 mm að stærð, með upphleypu „M“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TEPMETKO sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) og hýsír erfðabrigði sem valda skorti (exon skipping) á táknröð 14 á þekjuvefsumbreytingu bandvefs (mesenchymal-epithelial transition factor) [*METex14*], sem þarfnast altækrar meðferðar eftir fyrri ónæmismeðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinsmeðferðum skal hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Áður en meðferð með TEPMETKO er hafin skal staðfesta viðurvist erfðabrigða sem valda *METex14* skorti með viðurkenndri prófunaraðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 450 mg af tepótíníbi (2 töflur) til inntöku einu sinni á dag. Halda skal meðferðinni áfram svo lengi sem vart verður við klínískan ávinning.

Ef dagsskammtur gleymist má taka hann um leið og munað er eftir því sama dag, nema ef minna en 8 klukkustundir eru í næsta skammt.

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Ráðlögð skammtaminnkun við meðhöndlun aukaverkana er 225 mg (1 tafla) á dag. Ítarlegar ráðleggingar um skammtaáðlögun má finna í töflunni hér á eftir.

Aukaverkun	Alvarleiki	Skammtaáðlögun
Millivefslungnasjúkdómur (<i>interstitial lung disease, ILD</i>) (sjá kafla 4.4)	Hvaða stig sem er	Gerið hlé á meðferð með TEPMETKO ef grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi. Hættið meðferð með TEPMETKO til frambúðar ef millivefslungnasjúkdómur er staðfestur.
Hækkun á ALAT og/eða ASAT án hækkunar á heildargallrauða (sjá kafla 4.4)	ALAT og/eða ASAT hærri en 5-föld og allt að 20-föld ULN	Gerið hlé á meðferð með TEPMETKO þar til ALAT/ASAT hafa náð upphafsgildum. Ef upphafsgildi hafa náðst innan 7 daga skal hefja notkun TEPMETKO á ný með sama skammti, að öðrum kosti skal hefja meðferð með TEPMETKO á ný með minni skammti.
	ALAT og/eða ASAT hærri en 20-föld ULN	Hættið meðferð með TEPMETKO til frambúðar.
Hækkun á ALAT og/eða ASAT með hækkun á heildargallrauða án gallteppu eða rauðkornarofs (sjá kafla 4.4)	ALAT og/eða ASAT hærri en 3-föld ULN og heildargallrauði hærri en 2-föld ULN	Hættið meðferð með TEPMETKO til frambúðar.
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	Stig 3 eða hærri	Minnkið skammtinn af TEPMETKO í 225 mg þar til aukaverkunin hefur gengið til baka að \leq stigi 2. Einnig má íhuga að gera tímabundið hlé á meðferð með TEPMETKO, þó ekki lengur en í 21 dag.

ULN= eðlileg efri mörk (*upper limit of normal*)

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 89 ml/mín.) (sjá kafla 5.2). Lyfjahvörf og öryggi tepótíníbs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.) hafa ekki verið rannsökuð. Því er ekki mælt með notkun TEPMETKO hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Gæta skal varúðar við túlkun á nýrnastarfsemi út frá magni kreatíníns í sermi (kreatínínúthreinsun eða áætluðum gaukulsíunarhraða) (sjá kafla 4.4).

Skert lifr starfsemi

Ekki er mælt með skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsmikla (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifr starfsemi (sjá kafla 5.2). Lyfjahvörf og öryggi tepótíníbs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur C) hafa ekki verið rannsökuð. Því er ekki mælt með notkun TEPMETKO hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifr starfsemi.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tepótíníbs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

TEPMETKO er ætlað til inntöku. Töflurnar skal taka með mat og þær skal gleypa heilar til að tryggja að fullur skammtur sé gefinn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mat á stöðu erfðabrigða sem valda METex14 skorti

Þegar viðurvist erfðabrigða sem leiða til METex14 skorts er greind með notkun sýna úr vef eða plasma, er mikilvægt að vel gildaðar og öflugar prófanir séu valdar til að koma í veg fyrir falskt neikvæðar eða falskt jákvæðar niðurstöður. Sjá eiginleika prófana sem notaðar eru í klínískum rannsóknum í kafla 5.1.

Millivefslungnasjúkdómur og lungnabólga (pneumonitis)

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi, þ.m.t. lungnabólgu, hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með tepótíníbi samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun, sem geta verið banvænar (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna frá lungum sem geta bent til aukaverkana sem líkjast millivefslungnasjúkdómi. Stöðva skal meðferð með TEPMETKO og rannsaka sjúklinga án tafar með tilliti til mismunargreininga eða sértækra orsaka millivefslungnasjúkdóms. Hætta þarf meðferð með TEPMETKO til frambúðar ef millivefslungnasjúkdómur er staðfestur og meðhöndla sjúklinginn á viðeigandi hátt.

Eftirlit með lifrarensímum

Tilkynnt hefur verið um hækkun á ALAT og/eða ASAT hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með tepótíníbi samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með lifrarensímum (ALAT og ASAT) og gallrauða áður en meðferð með TEPMETKO er hafin og eftir það samkvæmt klínískum ábendingum. Ef hækkunir af stigi 3 eða herra (ALAT og/eða ASAT hærri en 5-föld efri eðlileg mörk) koma fram er skammtaaðlögun eða stöðvun meðferðar ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Lenging QTc-bils

Tilkynnt var um lengingu QTc-bils hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti samkvæmt klínískri ábendingu (t.d. hjartalínurit, blóðsölt) hjá sjúklingum sem eru í hættu á lengingu QTc-bils, þ.m.t. hjá sjúklingum með þekktar truflanir á blóðsöltum eða sem taka samhliða lyf sem þekkt eru fyrir að lengja QTc-bilið.

Eiturverkanir á fósturvísi og fóstur

Tepótíníð getur valdið ófæddu barni skaða þegar það er gefið þungaðri konu. Ráðlagt er að gera þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með TEPMETKO er hafin. Konur á barneignaraldri og karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með TEPMETKO stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

Milliverkanir við önnur lyf

Forðast skal samhliða notkun TEPMETKO með öflugum CYP- og P-gp-virkjum eða tvíþættum öflugum CYP3A- og P-gp-hemlum (sjá kafla 4.5).

Túlkun rannsóknarniðurstaðna

In vitro rannsóknir benda til þess að tepótíníð eða aðalumbrotsefni þess hamli lífrænni katjónaferju (OCT) 2 fyrir ferjuprótein í nýrnarpíplum og ferjum fyrir fjöllyfja- og eiturefnaútpressunarprótein (MATE) 1 og 2 (sjá kafla 5.2). Kreatínín er hvarfefni þessara ferja og sú hækkun á kreatíníni sem fram kemur (sjá kafla 4.8) getur verið afleiðing af hömlun á virkri pípluseytingu frekar en nýrnaskaða. Gæta skal varúðar við túlkun á nýrnastarfsemi út frá magni kreatíníns í sermi (kreatínínúthreinsun eða áætluðum gaukulsíunarhraða) með tilliti til þessara áhrifa. Ef kreatínín í blóði eykst meðan á meðferð stendur er ráðlagt að framkvæma frekara mat á nýrnastarfsemi til að útiloka skerta nýrnastarfsemi.

Laktósainnihald

TEPMETKO inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á tepótíníð

CYP- og P-gp-virkjar

Tepótíníð er hvarfefni P-glúkópróteins (P-gp) (sjá kafla 5.2). Öflugir P-gp-virkjar geta hugsanlega dregið úr útsetningu fyrir tepótíníði. Öflugir CYP-virkjar geta einnig dregið úr útsetningu fyrir tepótíníði. Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP- og P-gp-virkja (t.d. karbamazepíns, fenýtóíns, rifampisíns, jóhannesarjurtar).

Tvíþættir öflugir CYP3A- og P-gp-hemlar og P-gp-hemlar

Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir á áhrifum öflugra CYP3A-hemla eða P-gp-hemla á TEPMETKO. Hins vegar benda umbrot og *in vitro* gögn til þess að samhliða notkun lyfja sem eru öflugir CYP3A-hemlar og P-gp-hemlar geti aukið útsetningu fyrir tepótíníði (sjá kafla 5.2), sem getur aukið tíðni og alvarleika aukaverkana tepótíníðs. Forðast skal samhliða notkun TEPMETKO og tvíþættra öflugra CYP3A- og P-gp-hemla (t.d. ítrakonazóls, ketókónazóls, rítónavírs, sakvínavírs, nelfínavírs). Einnig er ekki hægt að útiloka aukna útsetningu fyrir tepótíníði við notkun P-gp hemla sem ekki eru öflugir CYP3A-hemlar (t.d. kínídíns, verapamíls). Því er ráðlagt að gæta varúðar og hafa eftirlit með aukaverkunum við samhliða notkun.

Sýrueyðandi lyf

Samhliða gjöf ómeprazóls með mat hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf staks 450 mg skammts af tepótíníði og umbrotsefna þess (hlutfall margfeldismeðaltala fyrir tepótíníð var 110% fyrir AUC_{inf} (90% CI: 102; 119) og 104% fyrir C_{max} (90% CI: 93; 117), svipuð áhrif komu fram fyrir umbrotsefnin).

Áhrif tepótíníbs á önnur lyf

Hvarfefni P-gp

Tepótíníb er hemill á P-gp. Gjöf 450 mg skammta af tepótíníbi til inntöku einu sinni á dag í 8 daga jók AUC fyrir viðkvæma P-gp hvarfefnið dabígaþran etexílat um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 40%. Hugsanlega er þörf á skammtaaðlögun dabígaþran etexílat við samhliða notkun. Mælt er með því að gæta varúðar og hafa eftirlit með aukaverkunum annarra P-gp-háðra efna með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. dígoxíns, alískírens, everólímus, sírólímus) meðan á samhliða gjöf með TEPMETKO stendur.

Hvarfefni BCRP

Tepótíníb getur hamlað flutningi hvarfefna viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) *in vitro* (sjá kafla 5.2). Eftirlit með aukaverkunum næmra BCRP-hvarfefna (t.d. rósúvastatíns, metótretaxts, tópotekans) er ráðlagt meðan á samhliða gjöf með TEPMETKO stendur.

Hvarfefni OCT og MATE

Á grundvelli *in vitro* gagna getur tepótíníb eða umbrotsefni þess haft áhrif á útsetningu hvarfefna ferjanna OCT1 og 2 og MATE1 og 2 (sjá kafla 5.2). Klínískt mikilvægasta dæmið um hvarfefni þessara ferja er metformín. Mælt er með eftirliti með klínískum áhrifum metformíns meðan á samhliða gjöf með TEPMETKO stendur.

Hvarfefni CYP3A4

Gjöf á mörgum 450 mg skömmtum af tepótíníbi til inntöku einu sinni á dag hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf næma CYP3A4-hvarfefnisins mídazolams.

Hormónagetnaðarvarnir

Sem stendur er ekki vitað hvort tepótíníb geti dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna með altæka verkun. Því skulu konur sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun bæta við hindrunaraðferð meðan á meðferð með TEPMETKO stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðlagt er að gera þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með TEPMETKO er hafin.

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með TEPMETKO stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn. Konur sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun skulu bæta við hindrunaraðferð meðan á meðferð með TEPMETKO stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.5).

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skulu nota hindrunargetnaðarvörn meðan á meðferð með TEPMETKO stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun tepótíníbs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á vansköpun (sjá kafla 5.3). Á grundvelli verkunarháttar lyfsins og niðurstaðna úr dýrarannsóknum getur tepótíníb valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum.

Ekki má nota TEPMETKO á meðgöngu nema meðferð með tepótíníbi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Benda skal konum á barneignaraldri og karlkyns sjúklingum sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri á hugsanlega hættu fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um seytingu tepótíníbs eða umbrotsefna þess í brjóstamjólk eða áhrif þess á barn á brjósti eða mjólkurframleiðslu. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með TEPMETKO stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tepótíníbs á frjósemi manna. Engar formbreytingar á æxlunarfærum karl- eða kvendýra sáust í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, fyrir utan skerta seytingu í sáðblöðrum karlkyns rotta við útsetningu sem er sambærileg við klínísku útsetningu hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TEPMETKO hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá $\geq 20\%$ sjúklinga sem fengu tepótíníbi í ráðlögðum skammti við markábendingunni voru bjúgur (77,3% sjúklinga), einkum útlímabjúgur (65,6%), ógleði (30,2%), blóðalbúmínlækkun (28,5%), niðurgangur (27,8%) og hækkun á kreatíníni (27,1%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar hjá $\geq 1\%$ sjúklinga voru útlímabjúgur (3,1%), útbreiddur bjúgur (2,1%) og millivefslungnasjúkdómur (1,4%).

Hlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð til frambúðar var 23,7%. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð til frambúðar hjá $\geq 1\%$ sjúklinga voru útlímabjúgur (4,5%), bjúgur (1,0%), kynfærabjúgur (1,0%) og millivefslungnasjúkdómur (1,0%).

Hlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir sem leiddu til þess að gera þurfti tímabundið hlé á meðferð var 49,1%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að gera þurfti tímabundið hlé á meðferð hjá $\geq 2\%$ sjúklinga voru útlímabjúgur (18,6%), hækkun á kreatíníni (5,8%), útbreiddur bjúgur (3,8%), bjúgur (3,8%), hækkun á ALAT (2,7%), ógleði (2,7%) og hækkun á amýlasa (2,1%).

Hlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir sem leiddu til þess að minnka þurfti skammta var 34,0%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að minnka þurfti skammta hjá $\geq 2\%$ sjúklinga voru útlímabjúgur (15,1%), hækkun á kreatíníni (3,1%), útbreiddur bjúgur (2,7%) og bjúgur (2,4%).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem lýst er í listanum hér að neðan endurspegla útsetningu fyrir tepótíníbi hjá 484 sjúklingum með margvísleg föst æxli sem skráðir voru í fimm opnar rannsóknir, þar sem sjúklingar fengu einlyfjameðferð með tepótíníbi í skammtinum 450 mg einu sinni á dag. Tíðni aukaverkana er byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem greindust hjá 291 sjúklingi sem fékk tepótíníbi í ráðlögðum skammti við markábendingunni, þar sem tíðni breytinga á rannsóknarstofubreytum byggist á versnun frá upphafsgildi um að minnsta kosti 1 stig og tilfærslu yfir \geq stig 3. Miðgildi meðferðarlengdar var 27,6 vikur (á bilinu 0 til 220).

Ekki er víst að hægt sé að rekja tilgreinda tíðni eingöngu til tepótínífs þar sem undirliggjandi sjúkdómurinn eða önnur samhliða notuð lyf geta einnig haft áhrif.

Alvarleiki aukaverkana var metinn út frá CTCAE-aukaverkanaflokkuninni (Common Terminology Criteria for Adverse Events) samkvæmt eftirfarandi skilgreiningunum: stig 1 = vægar, stig 2 = miðlungsmiklar, stig 3 = verulegar, stig 4 = lífshættulegar og stig 5 = banvænar.

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðnihugtökin sem notuð eru hér á eftir:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir hjá sjúklingum með NSCLC sem hýsir erfðabrigði *MET* skorts (VISION)

Lífæraflokkur/aukaverkun	Tíðniflokkur	TEPMETKO N=291	
		Öll stig %	Stig ≥ 3 %
<u>Efnaskipti og næring</u>			
Lækkun á albúminí *	Mjög algengar	76	7,9
<u>Hjarta</u>			
Lenging QT-bils *	Algengar	2,1	
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>			
Viðbrögð sem líkjast millivefslungnasjúkdómi ^{a*}	Algengar	2,7	0,3
<u>Meltingarfæri</u>			
Ógleði	Mjög algengar	30	1,0
Niðurgangur	Mjög algengar	28	0,3
Hækkun á amýlasa *	Mjög algengar	23	4,5
Hækkun á lípasa *	Mjög algengar	18	4,5
Uppköst	Mjög algengar	14	1,0
<u>Lifur og gall</u>			
Hækkun á alkalískum fosfatasa (ALP) *	Mjög algengar	48	1,7
Hækkun á alanínámínótransferasa (ALAT) *	Mjög algengar	43	4,1
Hækkun á aspartatamínótransferasa (ASAT) *	Mjög algengar	34	3,1
<u>Nýru og þvagfæri</u>			
Hækkun á kreatíníni *	Mjög algengar	55	0,3
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>			
Bjúgur ^{b*}	Mjög algengar	77	13

* Finna má viðbótarupplýsingar um viðkomandi aukaverkun hér fyrir neðan.

a felur í sér hugtökin millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga (pneumonitis), bráð öndunarbílun

b felur í sér hugtökin útlímabjúgur, bjúgur, útbreiddur bjúgur, kynfærabjúgur, bjúgur í andliti, staðbundinn bjúgur, bjúgur í augntótt, útlímabroti, bjúgur í pung

Lýsing á völdum aukaverkunum

Millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi hjá 8 sjúklingum (2,7%), þar með talið eitt tilvik af stigi 3 eða hærra; alvarleg tilvik komu fram hjá 4 sjúklingum (1,4%), eitt tilvik var banvænt. Meðferð var hætt til frambúðar hjá 5 sjúklingum og hlé var gert á meðferð hjá 3 sjúklingum. Miðgildi tímalengdar fram að upphafi millivefslungnasjúkdóms var 9,4 vikur. Sjá klínískar ráðleggingar í kafla 4.2 og 4.4.

Hækkun lifrarensíma

Hækkun á ALAT og/eða ASAT leiddi til þess að hætta þurfti meðferð til frambúðar hjá einum sjúklingi og leiddi sjaldan til þess að gera þurfti hlé á meðferð (3,1%) eða minnka skammta (0,7%) tepótíníbs. Miðgildi tímalengdar fram að upphafi hækkunar á ALAT og/eða ASAT af öllum stigum sem rannsóknaraðilar tilkynntu um sem aukaverkun var 6,1 vika og miðgildi tímalengdar þar til einkenni gengu til baka var 4,9 vikur. 82% sjúklinga náðu sér af öllum tilvikum. Sjá klínískar ráðleggingar í kafla 4.2 og 4.4.

Hækkun á ALP varð ekki til þess að minnka þurfti skammta, gera hlé á meðferð eða hætta meðferð til frambúðar. ALP hækkunin sem kom fram tengdist ekki galleppu. Miðgildi tímalengdar fram að upphafi hækkunar á ALP af öllum stigum sem rannsóknaraðilar tilkynntu um sem aukaverkun var 4,4 vikur og miðgildi tímalengdar þar til hún gekk til baka var 11 vikur. 60% sjúklinga náðu sér af öllum tilvikum.

Bjúgur

Oftast var tilkynnt um útlímabjúg (65,6% sjúklinga), síðan bjúg (9,3%) og útbreiddan bjúg (5,8%). Miðgildi tímalengdar fram að upphafi bjúgs af öllum stigum var 9,0 vikur og miðgildi tímalengdar þar til hann gekk til baka var 69 vikur. 17% sjúklinga náðu sér af öllum tilvikum. Hjá 7,2% sjúklinga komu fram tilvik bjúgs sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð til frambúðar, þar af höfðu 4,5% útlímabjúg. Hjá 26% sjúklinga var gert hlé á meðferð og hjá 21% sjúklinga þurfti að minnka skammta vegna bjúgs. Algengast var að útlímabjúgur leiddi til þess að gera þurfti hlé á meðferð (19%) og minnka skammta (15%). Tilvik útbreidds bjúgs leiddu til þess að minnka þurfti skammta hjá 2,7% sjúklinga, gera þurfti hlé á meðferð hjá 3,8% og hætta þurfti meðferð til frambúðar hjá 0,7%.

Hækkun á kreatíníni

Hækkun á kreatíníni leiddi til þess að meðferð var hætt til frambúðar hjá 2 sjúklingum (0,7%), hlé var gert á meðferð hjá 5,8% sjúklinga og skammtur var minnkaður hjá 3,1% sjúklinga. Miðgildi tímalengdar fram að upphafi hækkunar á kreatíníni sem rannsóknaraðilar tilkynntu um sem aukaverkun var 3,1 vika og miðgildi tímalengdar þar til hún gekk til baka var 11 vikur. 61% sjúklinga náðu sér af öllum tilvikum. Talið er að hækkun á kreatíníni komi einkum fram vegna hömlunar á seytingu í nýrnapiplum (sjá kafla 4.4).

Blóðalbúmínlækkun

Blóðalbúmínlækkun virtist vera langvarandi en leiddi ekki til þess að meðferð væri hætt til frambúðar. Sjaldan voru skammtar minnkaðir (1,0%) eða gert hlé á meðferð (1,4%). Miðgildi tímalengdar fram að upphafi blóðalbúmínlækkunar af öllum stigum sem rannsóknaraðilar tilkynntu um sem aukaverkun var 9,4 vikur; ekki var hægt að áætla miðgildi tímalengdar þar til hún gekk til baka. 27% sjúklinga náðu sér af öllum tilvikum.

Hækkun á amýlasa eða lípasa

Hækkun á amýlasa eða lípasa sem rannsóknaraðilar tilkynntu um sem aukaverkun var einkennalaus og tengdist ekki brisbólgu. Hjá 3,1% sjúklinga var gert hlé á meðferðinni og enginn hætti meðferð til frambúðar eða þurfti á skammtaminnkun að halda. Miðgildi tímalengdar fram að upphafi hækkunar á lípasa/amýlasa af hvaða stigi sem er var 12 vikur og miðgildi tímalengdar þar til hún gekk til baka var 5,9 vikur. 65% sjúklinga náðu sér af öllum tilvikum.

Lenging QTc-bils

Lenging QTcF-bils í > 500 ms kom fram hjá 6 sjúklingum (2,1%) og lenging QTcF-bils sem nam a.m.k. 60 ms frá upphafsgildi hjá 15 sjúklingum (5,2%) (sjá kafla 4.4). Tilvikin voru einangruð og einkennalaus; klínískt mikilvægi er ekki þekkt.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Aldraðir

Af 291 sjúklingi með erfðabrigði *MET*ex14 skorts í VISION rannsókninni sem fékk 450 mg af tepótíníbi einu sinni á dag voru 78% 65 ára eða eldri og 8% voru 85 ára eða eldri. Tilvikum af stigi ≥ 3 fjölgaði með hækkandi aldri. Meðferðartengd alvarleg tilvik voru tíðari hjá sjúklingum ≥ 75 ára og < 85 ára (19,8%) og sjúklingum ≥ 85 ára (20,8%) samanborið við þá sem voru yngri en 65 ára (7,8%), þó að þessi samanburður sé takmarkaður vegna lítils úrtaks sjúklinga ≥ 85 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tepótíníbi hefur verið rannsakað í skömmtum allt að 1.261 mg, en reynsla af skömmtum sem eru stærri en ráðlagður meðferðarskammtur er takmörkuð.

Búist er við að einkennum ofskömmunar líkist þekktum aukaverkunum (sjá kafla 4.8). Ekkert sértækt mótefni er til gegn TEPMETKO. Meðferð við ofskömmun beinist að einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, aðrir próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX21

Verkunarháttur

Tepótíníbi er afturkræfur smásameinda adenósínprífosfat (ATP) samkeppnishemill á *MET* af tegund I. Tepótíníbi hindraði *MET* fosfórun og *MET*-háðar niðurstreymisboðleiðir eins og fosfatidýlínósítól 3-kínasa/próteínkínasa B (PI3K/Akt) og mítógen-virkjuðu próteínkínasa/utanfrumu-merkjastýrðu kínasa (MAPK/ERK) boðleiðirnar með skammtaháðum hætti.

Tepótíníbi sýndi greinilega andæxlisverkun í æxlum með æxlisvaldandi virkjun á *MET*, eins og erfðabrigði *MET*ex14 skorts.

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjartans

Þéttniháð lenging á QTc-bili kom fram í greiningu á QTc við tiltekna þéttni. Engar verulegar meðaltalshækkningar greindust á QTc (þ.e. > 20 ms) við ráðlagða skammta hjá sjúklingum með ýmis föst æxli. Áhrif tepótíníbs á QTc við útsetningu sem er hærri en meðferðarskammtur (supratherapeutic) hafa ekki verið metin. Sjá kafla 4.4 og 4.8.

Greining á skortstöðu METex14

Í klínískum rannsóknum grundvallaðist greining á erfðabrigðum METex14 skorts á næstu kynslóðar raðgreiningu með notkun á RNA eða DNA (1 sjúklingur) sem voru dregin úr formalínfestum æxlisvef sem innsteyptur var paraffíni (*formalin-fixed paraffin embedded*, FFPE) eða með því að nota frumulaust DNA úr plasma. Að auki var aðferð byggð á RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) sem byggist á RNA og er sértæk til að greina erfðabrigði METex14 skorts í ferskum frosnum vef í boði fyrir sjúklinga í Japan.

Verkun og öryggi

Verkun tepótíníbs var metin í einarma, opinni, fjölsetra rannsókn (VISION) hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC), sem hefur vaxið út fyrir mörk lungnanna (*locally advanced*) eða er með meinvörpum, og hýsir erfðabrigði METex14 skorts (n = 275). Sjúklingar höfðu færnið samkvæmt færniðvarða ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) frá 0 til 1 og höfðu annað hvort ekki fengið meðferð áður eða sjúkdómur hafði versnað þrátt fyrir að sjúklingar hefðu áður fengið allt að 2 altækar meðferðir. Taugafræðilega stöðugir sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi voru leyfðir. Sjúklingar með virkjunarbreytingar á vaxtarþáttarviðtaka húðþekju (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) eða villivaxtar eitilæxliskínasa (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) voru útilokaðir. Sjúklingar fengu tepótíníð sem fyrstu meðferð (50%), aðra meðferð (32%) eða síðari meðferð (18%).

Miðgildi aldurs sjúklinga sem fengu tepótíníð sem aðra eða síðari meðferð (n = 138) var 71 ár (á bilinu 41 til 89), 51% voru konur og 49% karlar. Meirihluti sjúklinga var af hvíta kynstofninum (55%), síðan komu asískir sjúklingar (38%), sjúklingar höfðu aldrei reykt (54%) eða voru fyrrverandi reykingamenn (29%). Flestir sjúklingar voru ≥ 65 ára (75%) og 36% sjúklinga voru ≥ 75 ára. Meirihluti sjúklinga (96%) var með sjúkdóm á stigi IV, 80% voru með kirtilkrabbamein samkvæmt vefjafræðilegum rannsóknum. Þrettán prósent sjúklinga voru með stöðug meinvörp í heila. Áttatíu og sex prósent sjúklinga höfðu áður fengið krabbameinsmeðferð með platínulyfi og 53% sjúklinga höfðu fengið ónæmisbyggða krabbameinsmeðferð, þar á meðal 37% sjúklinga sem höfðu fengið ónæmismeðferð sem einlyfjameðferð. METex14 skortur var greindur framvirkt hjá 43% sjúklinga með prófun á æxlisvef og hjá 36% sjúklinga með prófun á plasma, 21% sjúklinga greindust jákvæðir með báðum aðferðum.

Sjúklingar fengu 450 mg af tepótíníði einu sinni á dag fram að versnun sjúkdóms eða þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Miðgildi tímalengdar meðferðar var 6,67 mánuðir (á bilinu 0,03 til 50,60).

Aðalmælingin á verkun var staðfest hlutlæg svörun (heildarsvörun eða hlutasvörun) samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1) samkvæmt mati óháðrar endurskoðunarnefndar (IRC). Aðrar mælingar á verkun voru tímalengd svörunar og lifun án versunar samkvæmt mati endurskoðunarnefndarinnar, sem og heildarlifun.

Klínískar niðurstöður í VISION rannsókninni samkvæmt mati óháðrar endurskoðunarnefndar

Verkunarbreyta	Heildarþýði N = 275	Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð N = 138
Hlutlæg svörunartíðni (ORR), % ^α [95% CI]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
Miðgildi tímalengdar svörunar (mDoR), mánuðir ^β [95% CI]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

CI=öryggisbil

α Felur eingöngu í sér hlutasvörun

β Product-limit mat (Kaplan-Meier), 95% CI fyrir miðgildið samkvæmt Brookmeyer og Crowley aðferð

Verkunarniðurstöður voru óháðar prófunaraðferðinni (sýni úr plasma eða æxli) sem notuð var til að staðfesta skortstöðu *METex14*. Sambærilegar verkunarniðurstöður komu fram í undirhópum flokkuðum samkvæmt fyrri meðferð, viðurvist meinvarpa í heila eða aldri.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á TEPMETKO hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Heildarnýting sem var að meðaltali 71,6% kom í ljós fyrir stakan 450 mg skammt af tepótíníbi sem gefinn var með mat, miðgildi tímans fram að C_{max} var 8 klukkustundir (á bilinu 6 til 12 klukkustundir).

Matur (hefðbundinn fitu- og hitaæiningaríkur morgunverður) olli um 1,6-faldri aukningu á AUC fyrir tepótíníb og 2-faldri aukningu á C_{max} .

Dreifing

Tepótíníb er mikið próteinbundið (98%) í plasma hjá mönnum. Dreifingarrúmmál (V_z) tepótíníbs eftir gjöf á sporefniðsskammti (tracer dose) í bláæð (margfeldismeðaltal og geoCV%) var að meðaltali 574 l (14,4%).

In vitro rannsóknir gefa til kynna að tepótíníb sé hvarfefni P-glykópróteins (P-gp) (sjá kafla 4.5).

Umbrot

Almennt eru umbrot helsta brotthvarfsleiðin, en engin einn umbrotaferill orsakar meira en 25% af brotthvarfi tepótíníbs. Aðeins eitt aðalumbrotsefni hefur greinst í plasma, MSC2571109A. Aðalumbrotsefnið í blóðrásinni hefur aðeins lítil áhrif á heildarverkun tepótíníbs hjá mönnum.

Lyfjavarfafræðilegar in-vitro rannsóknir á milliverkunum

Áhrif tepótíníbs á aðrar ferjur: Tepótíníb eða aðalumbrotsefni þess í blóðrásinni hamlar P-gp, BCRP, OCT1 og 2 og MATE1 og 2 við klínískt marktæka þéttni. Tepótíníb hefur enga hættu í för með sér fyrir lífrænt anjónaflutningsfjölpeptíð (OATB) 1B1 og OATP1B3 eða lífræna anjónaferju (OAT) 1 og 3 við klínískt marktæka þéttni.

Áhrif tepótíníbs á UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT): Tepótíníb er hemill á UGT1A9 við klínískt marktæka þéttni, en klínískt mikilvægi þess er óþekkt. Tepótíníb og aðalumbrotsefni þess í blóðrásinni hamla ekki hinum ísóformunum (UGT1A1/3/4/6 og 2B7/15/17) við klínískt marktæka þéttni.

Áhrif tepótíníbs á CYP 450 ensím: Við klínískt marktæka þéttni hafa hvorki tepótíníb né aðalumbrotsefnið í blóðrásinni hættu í för með sér hvað varðar hömlun CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. Tepótíníb eða aðalumbrotsefni þess í blóðrásinni virkja ekki CYP1A2 eða 2B6.

Brotthvarf

Eftir gjöf á stökum skömmtum í bláæð var heildarúthreinsunin (margfeldismeðaltal og geoCV%) 12,8 l/klst.

Eftir gjöf á stökum geislamerktum 450 mg skammti af tepótíníbi til inntöku skildist tepótíníb að stærstum hluta út með hægðum (u.þ.b. 78% af skammtinum kom fram í hægðum) og útskilnaður með þvagi var minniháttar útskilnaðarleið.

Útskilnaður tepótíníbs með galli er meiriháttar brotthvarfsleið. 45% af geislavirka heildarskammtinum í hægðum og 7% í þvagi var óbreytt tepótíníb. Einungis 3% af geislavirkum heildarskammti í hægðum var aðalumbrotsefnið í blóðrásinni.

Virkur helmingunartími tepótíníbs er u.þ.b. 32 klst. Eftir endurteknar daglegar gjafir af 450 mg skömmtum af tepótíníbi var miðgildi uppsöfnunar 2,5-falt fyrir C_{max} og 3,3-falt fyrir $AUC_{0-24klst.}$

Tengsl skammts og tíma

Útsetning fyrir tepótíníbi eykst nánast í réttu hlutfalli við skammta á klínískt marktæku skammtabili upp að 450 mg. Engar breytingar urðu á lyfjahvörfum tepótíníbs að því er varðar tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahvarfagreining þýðis sýndi engin klínískt marktæk áhrif aldurs (á bilinu 18 til 89 ára), kynþáttar, kyns eða líkamsþyngdar á lyfjahvörf tepótíníbs. Gögn um önnur þjóðerni en hvíta og asíska eru takmörkuð.

Skert nýrnastarfsemi

Engin klínískt marktæk breyting varð á útsetningu hjá sjúklingum með væga og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín.) voru ekki teknir með í klínískar rannsóknir.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir stakan 450 mg skammt til inntöku var útsetning fyrir tepótíníbi svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) og var aðeins lægri (13% lægri AUC og 29% lægri C_{max}) hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) samanborið við heilbrigða einstaklinga. Út frá þéttni óbundins tepótíníbs var AUC u.þ.b. 13% hærra hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi og 24% hærra hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf tepótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega (Child-Pugh flokkur C) skerðingu á lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi eða eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Engin stökkbreytandi áhrif eða eiturverkanir tepótíníbs á erfðaeefni komu fram í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Hins vegar sýndi hæsti skammtur sem hægt var að nota í *in vivo* örkJarnaprófi hjá rottum fram á áætlaða altæka útsetningu sem var allt að 3-falt lægri en klínísk útsetning í plasma. Aðalumbrotsefnið í blóðrásinni reyndist ekki vera stökkbreytandi.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif tepótíníbs.

Eiturverkanir á æxlun

Í fyrstu rannsókninni á þroska fósturvísis og fósturs fengu ungafullar kanínur skammta sem innihéldu 50, 150 og 450 mg af tepótíníð hýdróklóríðhýdrati á hvert kg á dag meðan á líffæramyndun stóð. Hætt var að gefa skammtinn 450 mg á kg (u.þ.b. 61% af útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt af TEPMETKO sem er 450 mg einu sinni á dag samkvæmt AUC) vegna verulegra eiturverkana á móður. Í hópnum sem fékk 150 mg á kg (u.þ.b. 40% af útsetningu hjá mönnum við klíníska 450 mg skammtinn) varð fósturlát hjá tveimur dýrum og ótímabært dauðsfall hjá einu dýri. Meðalþyngd fósturs var lægri við skammta sem voru ≥ 150 mg á kg á dag. Skammtaháð aukning á vansköpunum í beinagrind, þar á meðal vansnúningi á fram- og afturloppum samhliða vansköpun herðablaðs og/eða rangstöðu viðbeins og/eða hælbeins og/eða vólubeins, kom fram við 50 mg á kg (u.þ.b. 14% af útsetningu hjá mönnum við klíníska 450 mg skammtinn) og 150 mg á kg á dag.

Í annarri rannsókninni á þroska fósturvísis og fósturs fengu ungafullar kanínur 0,5; 5 og 25 mg skammta af tepótíníð hýdróklóríðhýdrati á hvert kg á dag til inntöku meðan á líffæramyndun stóð. Tvö vansköpuð fóstur með vansnúning á afturlimum komu fram: eitt í hópnum sem fékk 5 mg á kg (u.þ.b. 0,21% af útsetningu hjá mönnum við ráðlagða 450 mg skammtinn af TEPMETKO einu sinni á dag samkvæmt AUC) og eitt í hópnum sem fékk 25 mg á kg (u.þ.b. 1,3% af útsetningu hjá mönnum við klíníska 450 mg skammtinn) ásamt almennt aukinni tíðni fóstura með ofréttingu í afturlimum.

Engar frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar með tepótíníði til að meta hugsanlega skerðingu á frjósemi. Engar formbreytingar á æxlunarferum karl- eða kvendýra sást í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, fyrir utan skerta seytingu í sáðblöðrum karlkyns rotta í 4 vikna rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem námu 450 mg á kg á dag (sambærilegt við útsetningu hjá mönnum við klíníska 450 mg skammtinn).

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að tepótíníð getur verið mjög þrávirkt og eitrað fyrir lífríkið.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól
Vatnsfrí kísilkvoða
Krospóvídón
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi

Filmuhúð

Hýprómellósi
Laktósaehýdrat
Makrógól
Tríasetín
Rautt járnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Al/pólývínýlklóríð-pólýetýlen-pólývínýlídenklóríð-pólýetýlen-pólývínýlklóríð (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) þynnupakkning. Pakkning með 60 filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Þetta lyf getur haft í för með sér áhættu fyrir lífríkið (sjá kafla 5.3). Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1596/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

TEPMETKO 225 mg filmuhúðaðar töflur
tepótíníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 225 mg af tepótíníði (sem hýdróklóríðhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/21/1596/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tepmetko

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

TEPMETKO 225 mg töflur
tepótíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

TEPMETKO 225 mg filmuhúðaðar töflur tepótíníð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TEPMETKO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TEPMETKO
3. Hvernig nota á TEPMETKO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TEPMETKO
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TEPMETKO og við hverju það er notað

TEPMETKO inniheldur virka efnið tepótíníð. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast „próteínkinasahemlar“ og eru notuð til meðferðar á krabbameini.

TEPMETKO er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með lungnakrabbamein sem hefur dreifst til annarra hluta líkamans eða er ekki hægt að fjarlægja með skurðaðgerð. Lyfið er gefið þegar krabbameinsfrumurnar hafa erfðabrigði á *MET* (*mesenchymal-epithelial transition factor*) geninu og fyrri meðferð hefur ekki hjálpað til við að stöðva sjúkdóminn.

Erfðabrigði á *MET* geninu getur leitt til framleiðslu á óeðlilegu próteini, sem getur síðan valdið stjórnlausum frumuvexti og krabbameini. TEPMETKO getur hægt á eða stöðvað vöxt krabbameinsins með því að hindra virkni óeðlilega próteinsins. Það getur einnig hjálpað til við að draga úr stærð krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota TEPMETKO

Ekki má nota TEPMETKO

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tepótíníði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað ef einhverjar spurningar koma upp.

Lungna- eða öndunarvandamál

TEPMETKO getur stundum valdið skyndilegum öndunarerfiðleikum sem geta verið í tengslum við hita og hósta. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð ný eða versnandi einkenni (sjá kafla 4), þar sem þetta geta verið merki um alvarlegan lungnasjúkdóm (millivefslungnasjúkdóm) sem krefst tafarlausrar meðferðar. Læknirinn gæti þurft að meðhöndla þig með öðrum lyfjum og gera hlé á meðferðinni með TEPMETKO.

Eftirlit með lifr starfsemi

Læknirinn mun taka blóðprufur til að kanna hversu vel lifrin starfar áður en þú færð meðferð með TEPMETKO og eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur.

Eftirlit með hjartastarfsemi

Læknirinn gæti tekið hjartalínurit eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur til að kanna hvort TEPMETKO hafi áhrif á hjartsláttinn.

Getnaðarvarnir

Ekki má nota lyfið á meðgöngu þar sem það getur skaðað ófædda barnið. Karlar og konur eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með TEPMETKO stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn. Læknirinn mun leiðbeina þér um val á viðeigandi getnaðarvörn. Sjá „Meðganga“ hér fyrir neðan.

Börn og unglingar

Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða TEPMETKO

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirfarandi lyf geta haft áhrif á hversu vel TEPMETKO virkar:

- karbamazepín - notað til að meðhöndla flogaköst (krampa) eða taugaverki
- fenýtóín - notað til að meðhöndla flogaköst (krampa)
- rifampisín - notað til að meðhöndla berkla
- jóhannesarjurt - náttúruylf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi
- ítrakónazól eða ketókónazól - notað til að meðhöndla sýkingar
- rítónavír, sakvínavír eða nelfínavír - notuð til að meðhöndla HIV-sýkingu
- kínidín eða verapamíl - notuð til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt

TEPMETKO getur haft áhrif á hversu vel eftirfarandi lyf virka og/eða gert aukaverkanir þessara lyfja verri:

- dabigatran - notað til að koma í veg fyrir heilablóðfall eða bláæðasega/lungnablóðrek
- digoxín - notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt eða önnur hjartavandamál
- aliskíren - notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting
- everólímus - notað til að meðhöndla krabbamein
- sírólímus - notað til að koma í veg fyrir höfnun líffæra hjá sjúklingum eftir líffæraígræðslu
- rosuvastatín - notað til að meðhöndla háar blóðfitur
- metótrexat - notað til að meðhöndla bólgusjúkdóma eða krabbamein
- tópótekan - notað til að meðhöndla krabbamein
- metformín - notað til að meðhöndla sykursýki

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki má taka TEPMETKO við meðgöngu eða grun um þungun, nema samkvæmt ráðleggingum læknisins. Lyfið getur skaðað ófædda barnið. Mælt er með þungunarprófi áður en meðferð með TEPMETKO er hafin.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ef þú ert kona og ert fær um að eignast börn skaltu nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með TEPMETKO stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú tekur hormónagetnaðarvarnir (t.d. „pilluna“), vegna þess að þú þarft að nota aðra getnaðarvörn til viðbótar á þessu tímabili.

Ef þú ert karl skaltu nota hindrandi getnaðarvörn til að koma í veg fyrir að maki þinn verði þungaður á meðan þú færð meðferð með TEPMETKO og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn.

Læknirinn mun veita þér leiðbeiningar um viðeigandi getnaðarvörn.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort TEPMETKO geti borist í barnið með brjóstamjólk. Ekki gefa barninu þínu brjóst meðan á meðferð með lyfinu stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn.

Akstur og notkun véla

TEPMETKO hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

TEPMETKO inniheldur laktósa

TEPMETKO inniheldur 4,4 mg af laktósa mónóhýdrati í hverri töflu. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á TEPMETKO

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er 2 töflur af TEPMETKO teknar um munn einu sinni á dag. Þú mátt halda áfram að taka lyfið daglega á meðan þú nýtur góðs af því og færð ekki aukaverkanir sem þú þolir ekki. Ef upp koma óbærilegar aukaverkanir gæti læknirinn ráðlagt þér að minnka skammtinn í eina töflu á dag eða gera hlé á meðferðinni í nokkra daga.

Taktu töflurnar með mat eða skömmu eftir máltíð, gleypu þær heilar og tyggðu þær ekki. Þetta tryggir að allur skammturinn fari inn í líkamann.

Ef notaður er stærri skammtur af TEPMETKO en mælt er fyrir um

Reynsla af ofskömmtun TEPMETKO er takmörkuð. Einkenni ofskömmtunar eru líklega svipuð þeim sem fram koma í liðnum „Hugsanlegar aukaverkanir“ (sjá kafla 4). Ef tekinn hefur verið stærri skammtur af TEPMETKO en mælt er fyrir um skal leita ráða hjá læknum.

Ef gleymist að taka TEPMETKO

Ef skammtur af TEPMETKO gleymist skal taka hann um leið og munað er eftir honum. Ef minna en 8 klukkustundir eru í næsta skammt á að sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Lungna- eða öndunarvandamál

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð ný eða versnandi einkenni eins og skyndilega öndunarerfiðleika, hósta eða hita. Þetta geta verið merki um alvarlegan lungnasjúkdóm (millilífslungnasjúkdóm) sem krefst tafarlausrar læknishjálpar. Þessi aukaverkun er algeng (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aðrar aukaverkanir

Hafðu samband við lækninn ef þú færð einhverjar aðrar aukaverkanir. Þær geta m.a. verið:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bólga af völdum vökvasöfnunar í líkamanum (bjúgur)
- Ógleði eða uppköst
- Niðurgangur
- Hækkuð gildi kreatíníns í blóði (merki um hugsanleg nýrnvandamál)
- Hækkuð gildi alanínámínótransferasa, aspartatamínótransferasa eða alkalísks fosfatasa í blóði (merki um hugsanleg lifrарvandamál)
- Hækkuð gildi amýlasa eða lípasa í blóði (merki um hugsanleg meltingarvandamál)
- Lækkuð gildi próteinsins albúmín í blóði

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breyting á rafvirkni hjartans sem sést á hjartalínuriti (lenging QT-bils)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á TEPMETKO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TEPMETKO inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tepótíníð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 225 mg af tepótíníði (sem hýdróklóríðhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, vatnsfrí kísilkvoða, króspóvídón, magnesíumsterat og örkristallaður sellulósi í töflukjarnanum og hýprómellósi, laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2, „TEPMETKO inniheldur laktósa“), makrógól, tríasetín, rautt járnnoxíð (E172) og títandíoxíð (E171) í filmuhúðinni.

Lýsing á útliti TPMETKO og pakkningastærðir

TEPMETKO filmuhúðaðar töflur eru hvítar-bleikar, sporöskjulaga, tvíkúptar, u.þ.b. 18 x 9 mm að stærð og með upphleypu „M“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni. Hver pakkning inniheldur 60 töflur í gagnsæri þynnupakkningu sem samanstendur af marglaga samsettri filmu og álloki.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.