

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPMETKO 225 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 225 mg tepotinibo (hidrochlorido hidrato pavidalu) (*tepotinibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4,4 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltai rausva, ovali, abipus išgaubta, maždaug 18 x 9 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „M“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

TEPMETKO monoterapija skirta suaugusių pacientų sergančių išplitusiu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV, angl. *non-small cell lung cancer*), turinčiu alteracijų, sąlygojančių mezenchiminio-epitelinio perėjimo faktoriaus geno 14 egzono (*METex14*, angl. *mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14*) praleidimą, kuriems reikia sisteminės terapijos po ankstesnės imunoterapijos ir (arba) chemoterapijos platinos pagrindu, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Prieš pradėdant gydyti TEPMETKO, reikia validuoto testo metodu patvirtinti, ar yra *METex14* praleidžiančių alteracijų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 450 mg tepotinibo (2 tabletės), vartojama kartą per parą. Gydymą reikia tęsti, kol stebima klinikinė nauda.

Praleidus dienos dozę, ją galima suvartoti tą pačią dieną, iš karto prisiminus, nebent per artimiausias 8 valandas reikės vartoti kitą dozę.

Dozės koregavimas, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, rekomenduojama sumažinti dozę iki 225 mg (1 tabletės) kartą per parą. Toliau esančioje lentelėje pateiktos išsamios dozės keitimo rekomendacijos.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Dozės keitimas
Intersticinė plaučių liga (IPL) (žr. 4.4 skyrių)	Bet koks laipsnis	Jei įtariama IPL, laikinai nutraukite TEPMETKO vartojimą. Jei patvirtinta IPL, visam laikui nutraukite TEPMETKO vartojimą.
Padidėjęs ALT ir (arba) AST aktyvumas, nepadidėjęs bendrojo bilirubino koncentracijai (žr. 4.4 skyrių)	ALT ir (arba) AST aktyvumas nuo 5 iki 20 kartų viršija VNR	Laikina nutraukite TEPMETKO vartojimą, kol ALT/AST aktyvumas grįš į pradinį lygį. Jei šis aktyvumas grįžo į pradinį lygį per 7 dienas, atnaujinkite TEPMETKO vartojimą, skirdami tą pačią dozę; kitu atveju atnaujinkite TEPMETKO vartojimą, skirdami mažesnę dozę.
	ALT ir (arba) AST aktyvumas daugiau kaip 20 kartų viršija VNR	Visam laikui nutraukite TEPMETKO vartojimą.
Padidėjęs ALT ir (arba) AST aktyvumas, padidėjęs bendrojo bilirubino koncentracijai, kai nėra cholestazės arba hemolizės (žr. 4.4 skyrių)	ALT ir (arba) AST aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija VNR, o bendrojo bilirubino koncentracija daugiau kaip 2 kartus viršija VNR	Visam laikui nutraukite TEPMETKO vartojimą.
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3 arba sunkesnis laipsnis	Sumažinkite TEPMETKO dozę iki 225 mg, kol nepageidaujama reakcija palengvės iki ≤ 2 laipsnio. Taip pat galima apsvarstyti, ar nevertėtų laikinai ne ilgiau kaip 21 dienai nutraukti gydymo TEPMETKO.

VNR = viršutinė normos riba

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas nuo 30 iki 89 ml/min.), dozės keisti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Tepotinibo farmakokinetika ir saugumas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), neiširti. Todėl pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, TEPMETKO vartoti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos vertinimus, kurie pagrįsti kreatinino koncentracija serume (kreatinino klirensas arba apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis), reikia interpretuoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal Child Pugh skalę) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child Pugh skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Tepotinibo farmakokinetika ir saugumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child Pugh skalę), neištirti. Todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, TEPMETKO vartoti nerekomenduojama.

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tepotinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

TEPMETKO skirtas vartoti per burną. Tabletę (-es) reikia vartoti valgio metu ir nuryti nepažeistas, taip užtikrinant, kad bus suvartota visa dozė.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Įvertinimas, ar yra METex14 praleidžiančių alteracijų

Tiriant, ar yra alteracijų, sąlygojančių METex14 praleidimą, naudojant audinių arba plazmos mėginius, svarbu, kad būtų parinktas validuotas ir stabilus testas, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų arba klaidingai teigiamų rezultatų. Klinikiniuose tyrimuose naudotų testų charakteristikas žr. 5.1 skyriuje.

Intersticinė plaučių liga ir pneumonitas

Gauta pranešimų, kad pacientams, kuriems taikyta tepotinibo monoterapija, skiriant rekomenduojamą dozavimo režimą, pasireiškė intersticinė plaučių liga (IPL) arba į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pneumonitą, kurios gali būti mirtinos (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia plaučių simptomų, galinčių rodyti į IPL panašias reakcijas. TEPMETKO vartojimą reikia laikinai nutraukti, o pacientus skubiai iširti, įvertinant alternatyvios diagnozės arba specifinės intersticinės plaučių ligos etiologijos galimybę. Jei patvirtinama intersticinė plaučių liga, TEPMETKO vartojimą reikia nutraukti visam laikui, o pacientą reikiamai gydyti.

Kepenų fermentų aktyvumo stebėjimas

Gauta pranešimų, kad pacientams, kuriems taikyta tepotinibo monoterapija, skiriant rekomenduojamą dozavimo režimą, padidėjo ALT ir (arba) AST aktyvumas (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą TEPMETKO ir, jei reikalinga pagal klinikinę būklę, vėliau reikia stebėti kepenų fermentų (ALT ir AST) aktyvumą ir bilirubino koncentraciją. Jei nustatomas 3 arba sunkesnio laipsnio rodiklių padidėjimas (ALT ir (arba) AST aktyvumas daugiau kaip 5 kartus viršija VNR), rekomenduojama koreguoti dozę arba nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Pailgėjęs QTc intervalas

Pailgėjęs QTc intervalas nustatytas nedaugeliui pacientų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra pailgėjusio QTc intervalo rizika, įskaitant pacientus, kuriems yra žinomų elektrolitų sutrikimų arba kurie kartu vartoja vaistinius preparatus, kurie ilgina QTc intervalą, rekomenduojama stebėseną pagal klinikines indikacijas (pvz., EKG, elektrolitai).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Tepotinibas, vartojamas nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui. Prieš pradėdant gydymą TEPMETKO, vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą. Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo TEPMETKO metu ir bent 1 savaitę po paskutinės vaistinio preparato dozės (žr. 4.6 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Reikia vengti vartoti TEPMETKO kartu su stipriais CYP ir P-gp induktoriais arba dvejopo poveikio stipriais CYP3A ir P-gp inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

Laboratorinių tyrimų rezultatų interpretavimas

Tyrimai *in vitro* leidžia manyti, kad tepotinibas arba pagrindinis jo metabolitas slopina inkstų kanalėliuose veikiančių transportinių baltymų organinių katijonų nešiklį (OKN) 2 bei dauginio atsparumo ir toksinų išskyrimo nešiklius (angl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 ir 2 (žr. 5.2 skyrių). Kreatininas yra šių nešiklių substratas, ir pastebėto kreatinino koncentracijos padidėjimo (žr. 4.8 skyrių) priežastis gali būti ne inkstų pažeidimas, o aktyvios sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimas. Inkstų funkcijos vertinimus, kurie pagrįsti kreatinino koncentracijos serume (kreatinino klirensas arba apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis), reikia interpretuoti atsargiai, atsižvelgiant į šį poveikį. Jei gydant padidėja kreatinino koncentracija kraujyje, rekomenduojama išsamiau įvertinti inkstų funkciją, kad būtų atmesta inkstų funkcijos sutrikimo galimybė.

Laktozės kiekis

TEPMETKO sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis tepotinibui

CYP ir P-gp induktoriai

Tepotinibas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas (žr. 5.2 skyrių). Stiprūs P-gp induktoriai gali mažinti tepotinibo ekspoziciją. Stiprūs CYP induktoriai taip pat gali mažinti tepotinibo ekspoziciją. Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP ir P-gp induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, rifampicinu, jonažolių vaistiniais preparatais).

Dvejopo poveikio stiprūs CYP3A ir P-gp inhibitoriai bei P-gp inhibitoriai

Stiprių CYP3A inhibitorių arba P-gp inhibitorių poveikis TEPMETKO kliniškai neištirtas. Vis dėlto metabolizmo ir *in vitro* tyrimų duomenys leidžia manyti, kad kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra stiprūs CYP3A inhibitoriai ir P-gp inhibitoriai, gali padidėti tepotinibo ekspozicija (žr. 5.2 skyrių), ir dėl to tepotinibo sukeliama nepageidaujama reakcija gali būti dažnesnė ir sunkesnė.

TEPMETKO reikia vengti vartoti kartu su dvejo poveikio stipriais CYP3A ir P-gp inhibitoriais (pvz., itrakonazolu, ketokonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, nelfinaviru). Taip pat vartojant P-gp inhibitorių, kurie nėra stiprūs CYP3A inhibitoriai (pvz., chinidino, verapamilio), negalima atmesti padidėjusios tepotinibo ekspozicijos galimybes. Todėl vartojant kartu rekomenduojama imtis atsargumo priemonių ir stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.

Rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Po valgio kartu skiriant omeprazolo, kliniškai reikšmingo poveikio vienkartinės 450 mg tepotinibo dozės bei jo metabolitų farmakokinetinėms savybėms nenustatyta (geometrinis tepotinibo AUC_{inf} santykio vidurkis buvo 110 % (90 % PI: 102; 119), o C_{max} santykio vidurkis 104% (90 % PI: 93; 117); panašus poveikis nustatytas ir metabolitams).

Tepotinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

P-gp substratai

Tepotinibas yra P-gp inhibitorius. 8 dienas skiriant geriamojo tepotinibo dozes po 450 mg kartą per parą, maždaug 50 % padidėjo jautraus P-gp substrato dabigatrano eteksilato AUC ir maždaug 40 % padidėjo C_{max} . Vartojant kartu, gali reikėti koreguoti dabigatrano eteksilato dozę. Kartu su TEPMETKO vartojant kitų nuo P-gp priklausomų medžiagų, kurioms būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., digoksino, aliskireno, everolimuzo, sirolimuzo), rekomenduojama imtis atsargumo priemonių ir stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.

KVAB substratai

Tepotinibas gali slopinti krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB, angl. *breast cancer resistance protein*) substratų pernašą *in vitro* (žr. 5.2 skyrių). Kartu su TEPMETKO vartojant jautrių KVAB substratų (pvz., rozuvastatino, metotreksato, topotekano), rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.

OKT ir MATE substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, tepotinibas arba jo metabolitas gali pakeisti OKT1 bei OKT2 ir MATE1 bei MATE2 nešiklių substratų ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių). Kliniškai reikšmingiausias šių nešiklių substratų pavyzdys yra metforminas. Kartu su TEPMETKO vartojant metformino, rekomenduojama stebėti klinikinį metformino poveikį.

CYP3A4 substratai

Skiriant daugkartines geriamojo tepotinibo dozes po 450 mg kartą per parą, kliniškai reikšmingo poveikio jautraus CYP3A4 substrato midazolamo farmakokinetikai nenustatyta.

Hormoniniai kontraceptikai

Šiuo metu nežinoma, ar tepotinibas gali sumažinti sisteminių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl moterys, vartojančios sisteminius hormoninius kontraceptikus, gydymo TEPMETKO metu ir dar bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo kartu turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą TEPMETKO, vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Vaisingos moterys gydymo TEPMETKO metu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus. Moterys, vartojančios sisteminius hormoninius kontraceptikus, gydymo TEPMETKO metu ir dar bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo kartu turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.5 skyrių).

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą gydymo TEPMETKO metu ir dar bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie tepotinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Remiantis veikimo mechanizmu ir poveikio gyvūnams duomenimis, tepotinibas, vartojamas nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui.

TEPMETKO nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti tepotinibu. Vaisingas moteris arba pacientus vyrus, kurių partnerės yra vaisingos moterys, reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nėra duomenų apie tepotinibo arba jo metabolitų patekimą į motinos pieną, poveikį žindomam kūdikiui arba pieno gamybai. Gydymo TEPMETKO metu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie tepotinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, morfologinių patinų ar patelių reprodukcinę organų pokyčių nenustatyta, išskyrus sumažėjusią žiurkių patinų sėklinių pūslelių sekreciją, kuri buvo pastebėta, kai vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši į klinikinę ekspoziciją žmogui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TEPMETKO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ≥ 20 % pacientų, kurie pagal tikslinę indikaciją vartojo rekomenduojamas tepotinibo dozes, buvo edema (77,3 % pacientų), daugiausia periferinė edema (65,6 %), pykinimas (30,2 %), hypoalbuminemija (28,5 %), viduriavimas (27,8 %) ir padidėjusi kreatinino koncentracija (27,1 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ≥ 1 % pacientų, buvo periferinė edema (3,1 %), generalizuota edema (2,1 %) ir IPL (1,4 %).

23,7 % pacientų pasireiškė nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių teko visam laikui nutraukti gydymą. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių ≥ 1 % pacientų teko visam laikui nutraukti gydymą, buvo periferinė edema (4,5 %), edema (1,0 %), lytinių organų edema (1,0 %) ir IPL (1,0 %).

49,1 % pacientų pasireiškė nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių teko laikinai nutraukti gydymą. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių ≥ 2 % pacientų teko laikinai nutraukti gydymą, buvo periferinė edema (18,6 %), padidėjusi kreatinino koncentracija (5,8 %), generalizuota edema (3,8 %), edema (3,8 %), padidėjęs ALT aktyvumas (2,7 %), pykinimas (2,7 %) ir padidėjęs amilazės aktyvumas (2,1 %).

34,0 % pacientų pasireiškė nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių teko sumažinti dozę. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių ≥ 2 % pacientų teko sumažinti dozę, buvo periferinė edema (15,1 %), padidėjusi kreatinino koncentracija (3,1 %), generalizuota edema (2,7 %) ir edema (2,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Toliau pateiktame sąraše nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tepotinibo vartojusiems 484 pacientams, sirgusiems įvairiais solidiniais navikais ir dalyvavusiems penkiuose atviruosiuose tyrimuose, kurių metu jie buvo gydomi vien tik tepotinibu, skiriant po 450 mg kartą per parą. Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra pagrįstas nepageidaujamų reiškinių dėl bet kokios priežasties dažniu, nustatytu 291 pacientui, pagal tikslinę indikaciją vartojusiam rekomenduojamas tepotinibo dozes, o laboratorinių parametrų pokyčių dažnis paremtas pablogėjimu nuo pradinio įvertinimo bent 1 laipsniu ir pokyčiais iki ≥ 3 laipsnių. Vidutinė gydymo trukmė buvo 27,6 savaitės (ribos nuo 0 iki 220).

Pateikiamą dažnį gali sąlygoti ne tik tepotinibas, bet ir pagrindinė liga arba kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Nepageidaujamų reakcijų sunkumas buvo įvertintas remiantis bendraisiais nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijais (BNRTK), apibrėžiant, kad 1 laipsnis = lengvas, 2 laipsnis = vidutinio sunkumo, 3 laipsnis = sunkus, 4 laipsnis = pavojingas gyvybei ir 5 laipsnis = mirtis.

Toliau naudojami dažnio terminai apibrėžiami taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$),
dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$),
nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$),
retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$),
labai retas ($< 1/10000$),
dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientams, sirgusiems NSLPL, turinčiu METex14 praleidžiančias alteracijas (VISION).

Organų sistemos klasė / nepageidaujama reakcija	TEPMETKO N = 291		
	Dažnio kategorija	Visi laipsniai %	≥ 3 laipsnis %
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>			
Sumažėjusi albumino koncentracija*	Labai dažnas	76	7,9
<u>Širdies sutrikimai</u>			
Pailgėjęs QTc intervalas *	Dažnas	2,1	
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</u>			
Į IPL panašios reakcijos ^{a*}	Dažnas	2,7	0,3

Organų sistemos klasė / nepageidaujama reakcija	TEPMETKO N = 291		
	Dažnio kategorija	Visi laipsniai %	≥ 3 laipsnis %
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>			
Pykinimas	Labai dažnas	30	1,0
Viduriavimas	Labai dažnas	28	0,3
Padidėjęs amilazės aktyvumas *	Labai dažnas	23	4,5
Padidėjęs lipazės aktyvumas *	Labai dažnas	18	4,5
Vėmimas	Labai dažnas	14	1,0
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</u>			
Padidėjęs šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas *	Labai dažnas	48	1,7
Padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas *	Labai dažnas	43	4,1
Padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas *	Labai dažnas	34	3,1
<u>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</u>			
Padidėjusi kreatinino koncentracija*	Labai dažnas	55	0,3
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>			
Edema ^{b*}	Labai dažnas	77	13

* papildoma informacija apie atitinkamą nepageidaujamą reakciją pateikiama toliau.

a apima intersticinės plaučių ligos, pneumonito, ūminio kvėpavimo nepakankamumo terminus

b apima periferinės edemos, edemos, generalizuotos edemos, lytinių organų edemos, veido edemos, lokaliai edemos, periorbitalinės edemos, periferinio tinimo, kapšelio edemos terminus

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Intersticinė plaučių liga

Buvo pranešta apie intersticinę plaučių ligą (IPL) arba į IPL panašias reakcijas, pasireiškusias 8 pacientams (2,7 %), įskaitant 1 atvejį, kai nustatytas 3 arba sunkesnis laipsnis; 4 pacientų atvejai (1,4 %) buvo sunkūs, 1 atvejis buvo mirtinas. 5 pacientams prireikė visam laikui nutraukti gydymą ir 3 pacientams jį teko nutraukti laikinai. Laiko iki IPL pradžios mediana buvo 9,4 savaitės. Klinikines rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Dėl padidėjusio ALT ir (arba) AST aktyvumo 1 pacientui teko visam laikui nutraukti gydymą, ir nedažnai dėl šios priežasties prireikė laikinai nutraukti gydymą (3,1 %) arba sumažinti tepotinibo dozę (0,7 %). Laiko iki pirmojo bet kokio laipsnio ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimo, tyrėjų nustatyto kaip nepageidaujamas reiškinys, mediana buvo 6,1 savaitės, o laiko iki šio požymio išnykimo mediana – 4,9 savaitės. 82 % pacientų po visų reiškinų pasveiko. Klinikines rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Dėl padidėjusio ŠF aktyvumo neprireikė nei sumažinti dozės, nei laikinai ar visam laikui nutraukti gydymo. Pastebėtas padidėjęs ŠF aktyvumas nebuvo susijęs su cholestaze. Laiko iki pirmojo bet kokio laipsnio ŠF aktyvumo padidėjimo, tyrėjų nustatyto kaip nepageidaujamas reiškinys, mediana buvo 4,4 savaitės, o laiko iki šio požymio išnykimo mediana – 11 savaičių. 60 % pacientų po visų reiškinų pasveiko.

Edema

Dažniausiai nustatytas reiškinys buvo periferinė edema (65,6 % pacientų), rečiau pasitaikė edema (9,3 %) ir generalizuota edema (5,8 %). Laiko iki bet kokio laipsnio edemos pradžios mediana buvo 9,0 savaitės, o laiko iki šio požymio išnykimo mediana – 69 savaitės. 17 % pacientų po visų reiškinų pasveiko. 7,2 % pacientų nustatyta edemos reiškinų, dėl kurių teko visam laikui nutraukti gydymą, ir 4,5 % iš jų pasireiškė periferinė edema. 26 % pacientų dėl edemos teko laikinai nutraukti gydymą, o 21 % pacientų prirėikė sumažinti dozę. Dažniausias reiškinys, dėl kurio prirėikė laikinai nutraukti gydymą ir sumažinti dozę, buvo periferinė edema (atitinkamai 19 % ir 15 %). Dėl generalizuotos edemos reiškinų 2,7 % pacientų teko sumažinti dozę, 3,8 % laikinai nutraukti gydymą ir 0,7 % visam laikui nutraukti gydymą.

Padidėjusi kreatinino koncentracija

Dėl padidėjusios kreatinino koncentracijos 2 pacientams (0,7 %) teko nutraukti gydymą visam laikui, 5,8 % pacientų – laikinai nutraukti gydymą ir 3,1 % pacientų – sumažinti dozę. Laiko iki kreatinino koncentracijos padidėjimo, tyrėjų nustatyto kaip nepageidaujamas reiškinys, mediana buvo 3,1 savaitės, o laiko iki šio požymio išnykimo mediana – 11 savaičių. 61 % pacientų po visų reiškinų pasveiko. Manoma, kad kreatinino koncentracija daugiausia padidėja dėl inkstų kanalėlių sekrecijos slopinimo (žr. 4.4 skyrių).

Hipoalbuminemija

Hipoalbuminemija pasirodė esanti ilgalaikė, tačiau dėl jos neprirėikė visam laikui nutraukti gydymo. Nedažnai teko sumažinti dozę (1,0 %) ir laikinai nutraukti gydymą (1,4 %). Laiko iki bet kokio laipsnio hypoalbuminemijos, tyrėjų nustatytos kaip nepageidaujamas reiškinys, atsiradimo mediana buvo 9,4 savaitės; laiko iki šio požymio išnykimo medianos nebuvo galima įvertinti. 27 % pacientų po visų reiškinų pasveiko.

Padidėjęs amilazės arba lipazės aktyvumas

Amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas, tyrėjų nustatytas kaip nepageidaujamas reiškinys, daugiausia buvo nesunkus ir nesusijęs su pankreatitu. 3,1 % pacientų teko laikinai nutraukti gydymą, ir niekam neprirėikė visam laikui nutraukti gydymo ar sumažinti dozę. Laiko iki bet kokio laipsnio lipazės / amilazės aktyvumo padidėjimo mediana buvo 12 savaičių, laiko iki šio požymio išnykimo mediana buvo 5,9 savaitės. 65 % pacientų po visų reiškinų pasveiko.

Pailgėjęs QTc intervalas

QTcF intervalo pailgėjimas iki > 500 ms nustatytas 6 pacientams (2,1 %), QTcF intervalo pailgėjimas bent 60 ms nuo pradinio įvertinimo nustatytas 15 pacientų (5,2 %) (žr. 4.4 skyrių). Atvejai buvo pavieniai ir besimptomiai; klinikinė reikšmė nežinoma.

Papildoma informacija apie ypatingas populiacijas

Senyviems pacientams

Iš 291 tyrime VISION dalyvavusio paciento, kuriam nustatytos METex14 praleidžiančios alteracijos ir kuris vartojo po 450 mg tepotinibo kartą per parą, 78 % buvo 65 metų arba vyresni ir 8 % buvo 85 metų arba vyresni. ≥ 3 laipsnio reiškinų dažnis didėjo su amžiumi. Su gydymu susiję sunkūs reiškiniai buvo dažnesni ≥ 75 metų ir < 85 metų pacientams (19,8 %) arba ≥ 85 metų pacientams (20,8 %), palyginti su jaunesniais nei 65 metų (7,8 %), nors šiam palyginimui nepakanka duomenų dėl mažo ≥ 85 metų pacientų imties dydžio.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Tepotinibas buvo tiriamas, skiriant iki 1 261 mg dozės, tačiau didesnių dozių už rekomenduojamas terapines vartojimo patirties nepakanka.

Manoma, kad perdozavimo simptomai bus panašūs į žinomas nepageidaujamą reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Specifinio TEPMETKO priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti proteinų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX21

Veikimo mechanizmas

Tepotinibas yra grįžtamas I tipo adenosino trifosfato (ATP) konkurencinis mažamolekulinis MET inhibitorius. Tepotinibas nuo dozės priklausomu būdu blokuoja MET fosforilinimą ir nuo MET priklausančių tolesnio proceso signalų perdavimą, pvz., fosfatidilinozitolio 3-kinazės / proteinkinazės B (PI3K/Akt) ir mitogenais aktyvintos proteinkinazės / ekstraląsteliniais signalais reguliuojamos kinazės (MAPK/ERK) veikimo kelius.

Nustatytas ryškus tepotinibo aktyvumas prieš navikus, kuriems būdingas onkogeninis *MET* suaktyvėjimas, pvz., *METex14* praleidžiančios alteracijos.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Atliekant koncentracijos ir QTc analizę nustatytas nuo koncentracijos priklausomas QTcF intervalo pailgėjimas. Taikant rekomenduojamą dozavimą, pacientams, turintiems įvairių solidinių navikų, didelio QTc pailgėjimo vidurkio (t. y. > 20 ms) nenustatyta. QTc poveikis tepotinibui esant subterpinei ekspozicijai nevertintas. Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

METex14 praleidimo būklės aptikimas

Atliekant klinikinius tyrimus, *METex14* praleidžiančių alteracijų identifikavimas priklausė nuo kitos kartos sekoskaitos naudojant RNR arba DNR (1 pacientas), išskirtas iš formalinu fiksuotų į parafiną įlietų (angl. *formalin-fixed paraffin embedded*, FFPE) naviko audinių arba naudojant cirkuliuojančią ekstraląstelinę DNR iš plazmos. Taip pat pacientams Japonijoje buvo prieinamas RNR paremtas atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininė reakcija paremtas metodas, specialiai skirtas *METex14* praleidžiančioms alteracijoms iš šviežiai užšaldytų audinių aptikti.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tepotinibo veiksmingumas buvo vertinamas atliekant vienos grupės, atvirąjį, daugiacentrį tyrimą (VISION), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys lokaliai išplisium arba metastazavusiu nesmulkiąstelinium plaučių vėžiu (NSLPV), turinčiu *METex14* praleidžiančias alteracijas (n = 275). Pacientų funkcinė būklė pagal Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupės skalę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) buvo nuo 0 iki 1, ir jie arba anksčiau nebuvo gydomi, arba jų liga progresavo, nepaisant, kad buvo skiriama iki 2 sisteminių terapijų. Tyrime galėjo dalyvauti stabilios neurologinės būklės pacientai, kuriems buvo metastazių centrinėje nervų sistemoje. Pacientai, kuriems buvo nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR, angl. *epidermal growth factor receptor*) arba anaplazinę limfomos kinazę (ALK, angl. *anaplastic lymphoma kinase*) aktyvinančių alteracijų, negalėjo dalyvauti tyrime. Tepotinibas pacientams buvo skiriamas kaip pirmojo pasirinkimo (50 %), antrojo pasirinkimo (32 %) ar vėlesnio pasirinkimo (18 %) terapijos vaistinis preparatas.

Pacientų, kuriems tepotinibas skirtas kaip antrojo ar vėlesnio pasirinkimo terapijos vaistinis preparatas (n = 138), amžiaus mediana buvo 71 metai (ribos nuo 41 iki 89 metų), 51 % buvo moterys ir 49 % vyrai. Dauguma pacientų buvo baltųjų rasės (55 %), mažesnę dalį sudarė azijiečiai (38 %), dauguma niekada nerūkė (54 %) arba rūkė anksčiau (29 %). Dauguma pacientų buvo ≥65 metų (75 %) ir 36 % pacientų buvo ≥75 metų. Dauguma pacientų (96 %) sirgo IV stadijos liga, 80 % buvo histologiškai patvirtinta adenokarcinoma. Trylikai procentų pacientų galvos smegenyse nustatytos stabilios metastazės. Aštuoniasdešimt šešiams procentams pacientų anksčiau buvo taikytas vėžio gydymas platinos vaistinėmis preparatais ir 53 % pacientų buvo taikyta vėžio imunoterapija, įskaitant 37 % pacientų, kuriems buvo taikyta imunoterapija kaip monoterapija. *METex14* praleidžiančios alteracijos 43 % pacientų buvo perspektyviai nustatytos naviko audinių tyrimais, 36 % pacientų – kraujo plazmos tyrimais ir 21 % pacientų gauti teigiami rezultatai taikant abu metodus.

Pacientai vartojo po 450 mg tepotinibo kartą per parą, kol pradėjo progresuoti liga arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Gydymo trukmės mediana buvo 6,67 mėnesio (ribos nuo 0,03 iki 50,60).

Pagrindinis veiksmingumo rezultatų vertinimo kriterijus buvo patvirtintas objektyvus atsakas (visiškas atsakas arba dalinis atsakas), remiantis solidinių navikų atsako vertinimo kriterijais (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), kuriuos vertino Nepriklausomas vertinimo komitetas (NVK). Papildomi veiksmingumo rezultatų vertinimo kriterijai buvo atsako trukmė bei išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival*), kuriuos vertino NVK, ir bendras išgyvenamumas.

Klinikiniai tyrimo VISION rezultatai, remiantis NVK vertinimu

Veiksmingumo parametras	Bendroji populiacija N = 275	Anksčiau gydyti pacientai, N = 138
<u>Objektyvaus atsako dažnis (OAD), %</u> ^α	49,1	44,2
[95 % PI]	[43,0; 55,2]	[35,8; 52,9]
<u>Atsako trukmės mediana (ATM), mėnesiai</u> ^β	13,8	11,1
[95 % PI]	[9,9; 19,4]	[8,4; 18,5]

NVK = nepriklausomas vertinimo komitetas, PI = pasikliautinis intervalas

α Apima tik dalinį atsaką

β Išgyvenamumo vertinimai (Kaplano-Meierio metodu), 95 % PI medianai taikant Brookmeyer ir Crowley metodą

Veiksmingumo rezultatai nepriklausė nuo tyrimo būdo (kraujo plazmos ar naviko mėginiuose), taikyto *METex14* praleidžiančioms alteracijoms nustatyti. Pogrupiuose, į kuriuos pacientai suskirstyti pagal anksčiau taikytą gydymą, smegenų metastazių buvimą arba amžių, gauti nuoseklūs veiksmingumo rezultatai.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti TEPMETKO tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis nesmulkiąstelinio plaučių vėžio (NSLPV) gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Po valgio pavartojus vienkartinę 450 mg tepotinibo dozę, vidutinis biologinis įsisavinamumas buvo 71,6 %; laiko iki C_{max} mediana buvo 8 valandos (ribos nuo 6 iki 12 valandų).

Maistas (standartiniai riebus, kaloringi pusryčiai) tepotinibo AUC padidino maždaug 1,6 karto, o C_{max} – 2 kartus.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje didelė tepotinibo dalis yra susijungusi su baltymais (98 %). Pažymėtą dozę suleidus į veną, vidutinis tepotinibo pasiskirstymo tūris (V_z) (geometrinis vidurkis ir $geoCV\%$) buvo 574 l (14,4 %).

In vitro tyrimai rodo, kad tepotinibas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas (žr. 4.5 skyrių).

Biotransformacija

Apskritai pagrindinis tepotinibo eliminacijos būdas yra metabolizmas, tačiau nė vienu metabolizmo būdu nėra eliminuojama daugiau kaip 25 % šio vaistinio preparato. Nustatytas tik vienas pagrindinis plazmoje cirkuliuojantis metabolitas, MSC2571109A. Bendram tepotinibo veiksmingumui žmogaus organizme pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas turi nedaug reikšmės.

Farmakokinetinės sąveikos tyrimai in vitro

Tepotinibo poveikis kitiems nešikliams. Susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, tepotinibas arba pagrindinis cirkuliuojantis jo metabolitas slopina P-gp, KVAB, OKT1 bei OKT2, MATE1 bei MATE2. Organinius anijonus pernešančiam polipeptidui (OAPP) 1B1 ir OAPP1B3 arba organinių anijonų nešikliams (OAN) 1 ir 3 kliniškai reikšmingos tepotinibo koncentracijos rizikos nekelia.

Tepotinibo poveikis UDP gliukuronosiltransferazei (UGT). Susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, tepotinibas veikia kaip UGT1A9 inhibitorius, tačiau klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma. Tepotinibas ir pagrindinis cirkuliuojantis jo metabolitas, susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, neveikia kaip kitų izoformų (UGT1A1/3/4/6 ir 2B7/15/17) inhibitoriai.

Tepotinibo poveikis CYP 450 fermentams. Susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, nei tepotinibas, nei pagrindinis cirkuliuojantis jo metabolitas nesukelia CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 slopinimo rizikos. Tepotinibas ir pagrindinis cirkuliuojantis jo metabolitas nesužadina CYP1A2 ir 2B6.

Eliminacija

Į veną suleidus vienkartinės dozės, bendras sisteminis klirensas (geometrinis vidurkis ir $geoVK\%$) buvo 12,8 l/val.

Išgėrus vienkartinę radioaktyviai žymėto tepotinibo 450 mg dozę, tepotinibas daugiausia buvo išskiriamas su išmatomis (maždaug 78 % dozės buvo pašalinta su išmatomis) ir nedidelė dalis jo buvo išskirta su šlapimu.

Pagrindinis tepotinibo eliminacijos būdas yra išsiskyrimas su tulžimi. Nepakitęs tepotinibas išmatose ir šlapime sudarė atitinkamai 45 % ir 7 % visos radioaktyviosios dozės. Pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas sudarė tik maždaug 3 % visos išmatose nustatytos radioaktyviosios dozės.

Faktinis tepotinibo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 32 val. Kartotinai vartojant 450 mg tepotinibo per parą, C_{max} kaupimosi mediana buvo didesnė 2,5 karto, o AUC_{0-24h} – 3,3 karto.

Priklausomybė nuo dozės ir laiko

Skiriant kliniškai reikšmingas tepotinibo dozes, neviršijančias 450 mg, ekspozicija didėja maždaug proporcingai dozei. Laiko atžvilgiu tepotinibo farmakokinetika nekinta.

Ypatingos populiacijos

Atlikus populiacijos kinetinę analizę, kliniškai reikšmingos amžiaus (nuo 18 iki 89 metų), rasės, lyties ar kūno svorio įtakos tepotinibo farmakokinetikai nenustatyta. Etninių grupių, išskyrus baltųjų rasės arba azijiečių, duomenų nepakanka.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kliniškai reikšmingo ekspozicijos pokyčio nenustatyta. Pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Išgėrus vienkartinę 450 mg dozę, tepotinibo ekspozicija sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal Child Pugh skalę), buvo panaši, o pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child Pugh skalę), ekspozicija buvo šiek tiek mažesnė (AUC buvo 13 % mažesnis, o C_{max} – 29 % mažesnė), palyginti su sveikais tiriamaisiais. Remiantis nesusijungusio tepotinibo koncentracijomis, pacientų, kuriems buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, AUC buvo atitinkamai maždaug 13 % ir 24 % didesnis, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child Pugh skalę), tepotinibo farmakokinetika neištirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo arba kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Genotoksiškumas

In vitro ir *in vivo* tyrimais mutageninio arba genotoksinio tepotinibo poveikio nenustatyta. Tačiau *in vivo* mikrobranduolių tyrime žiurkėms duodant didžiausią galimą dozę, apskaičiuotoji sisteminė ekspozicija buvo beveik 3 kartus mažesnė už klinikinę ekspoziciją plazmoje. Nustatyta, kad pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas nėra mutageniškas.

Kancerogeniškumas

Galimo tepotinibo kancerogeniškumo vertinimo tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Atliekant pirmąjį embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimą, vaikingoms triušėms organogenezės laikotarpiu buvo sugirdoma po 50, 150 ir 450 mg tepotinibo hidrochlorido hidrato/kg kūno svorio per parą. 450 mg/kg kūno svorio dozių vartojimą (remiantis AUC, tai atitinka maždaug 61 % ekspozicijos, susidarančios žmogui, vartojančiam rekomenduojamą 450 mg TEPMETKO dozę kartą per parą) teko nutraukti dėl sunkaus toksinio poveikio vaikingai patelei. 150 g/kg kūno svorio grupėje (tai atitinka maždaug 40 % ekspozicijos, susidarančios žmogui, vartojančiam 450 mg klinikinę dozę) dviem gyvūnams įvyko persileidimas ir vienam gyvūnui – ankstyva mirtis. Vartojant ≥ 150 mg/kg per parą dozes, sumažėjo vidutinis vaisiaus kūno svoris. Skiriant 50 mg/kg kūno svorio paros dozes (tai atitinka maždaug 14 % ekspozicijos, susidarančios žmogui, vartojančiam 450 mg klinikinę dozę) ir 150 mg/kg kūno svorio paros dozes, pastebėta, kad padaugėjo nuo dozės priklausomų skeleto formavimosi ydų, įskaitant priekinių ir (arba) užpakalinių letenų netaisyklingus pasisukimus (malrotacijas) kartu su mentės iškrypimu ir (arba) netaisyklinga raktikaulio ir (arba) kulnakaulio ir (arba) šokikaulio padėtimi.

Atliekant antrąjį embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimą, vaikingoms triušėms organogenezės laikotarpiu buvo sugirdoma po 0,5, 5 ir 25 mg tepotinibo hidrochlorido hidrato/kg kūno svorio per parą. Buvo pastebėtos dvejų vaisių formavimosi ydos, nustačius užpakalinių galūnių netaisyklingus pasisukimus (malrotacijas): viena 5 mg/kg kūno svorio grupėje (remiantis AUC, tai atitinka maždaug 0,21 % ekspozicijos, susidarančios žmogui, kartą per parą vartojančiam rekomenduojamą 450 mg TEPMETKO dozę) ir viena iš 25 mg/kg kūno svorio grupėje (tai atitinka maždaug 1,3 % ekspozicijos, susidarančios žmogui, vartojančiam 450 mg klinikinę dozę), ir kartu pastebėtas bendras padidėjęs vaisiaus užpakalinių galūnių hiperekstensijos dažnis.

Tepotinibo poveikio vaisingumui tyrimų, kuriais būtų vertinamas galimas vaisingumo sutrikimas, neatlikta. Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, morfologinių patinų ar patelių reprodukcinę organų pokyčių nenustatyta, išskyrus sumažėjusią žiurkių patinų sėklinių pūslelių sekreciją, nustatytą 4 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimu, sugirdant po 450 mg vaistinio preparato per parą (tai atitinka ekspoziciją, susidarančios žmogui, vartojančiam 450 mg klinikinę dozę).

Pavojaus aplinkai vertinimas

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad tepotinibas gali labai ilgai išlikti aplinkoje ir būti jai toksiškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Krospovidonas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Laktozė monohidratas
Makrogolis
Triacetinas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / polivinilchlorido-polietileno-polivinilideno chlorido-polietileno-polivinilchlorido (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) lizdinė plokštelė. Pakuotė, kurioje yra 60 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (žr. 5.3 skyrių). Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/21/1596/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TEPMETKO 225 mg plėvele dengtos tabletės
tepotinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 225 mg tepotinibo (hidrochlorido hidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/21/1596/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tepmetko

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPMETKO 225 mg tabletės
tepotinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Merck Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TEPMETKO 225 mg plėvele dengtos tabletės tepotinibas (*tepotinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TEPMETKO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TEPMETKO
3. Kaip vartoti TEPMETKO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TEPMETKO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TEPMETKO ir kam jis vartojamas

TEPMETKO sudėtyje yra veikliosios medžiagos tepotinibo. Jis priklauso vaistų, vadinamų proteinkinazės inhibitoriais, vartojamų vėžio gydymui, grupei.

TEPMETKO vartojamas suaugusiųjų, sergančių plaučių vėžiu, kuris išplitęs į kitas organizmo vietas arba negali būti pašalintas chirurginiu būdu, gydymui. Vaistas skiriamas, kai vėžio ląstelėse yra *MET* (mezenchiminio-epitelinio perėjimo faktoriaus) geno pokytis (alteracija) ir ankstesnis gydymas ligos sustabdyti nepadėjo.

MET geno alteracija gali lemti nenormalaus baltymo gamybą, ir tai gali sukelti nekontroliuojamą ląstelių augimą ir vėžį. Blokuodamas šio nenormalaus baltymo gamybą, TEPMETKO gali sulėtinti arba sustabdyti vėžio augimą. Be to, jis gali padėti sumažinti vėžį.

2. Kas žinotina prieš vartojant TEPMETKO

TEPMETKO vartoti negalima

- jeigu yra alergija tepotinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Plaučių arba kvėpavimo sutrikimai

Vartojant TEPMETKO, kartais gali staiga pasunkėti kvėpavimas, tai gali būti susiję su karščiavimu bei kosuliu. Jeigu atsirado naujų simptomų arba pablogėjo jau esami simptomai (žr. 4 skyrių), nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, nes tai gali būti sunkios plaučių būklės (intersticinės plaučių ligos) požymiai, dėl kurių reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Gydytojui gali prireikti Jus gydyti kitais vaistais ir laikinai nutraukti gydymą TEPMETKO.

Kepenų funkcijos stebėjimas

Gydytojas, prieš Jus gydymas TEPMETKO ir, jeigu reikės, gydymo metu atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar gerai veikia Jūsų kepenys.

Širdies funkcijos stebėjimas

Gydytojas, jeigu reikės, gydymo TEPMETKO metu gali atlikti EKG tyrimus, kad patikrintų, ar TEPMETKO veikia Jūsų širdies ritmą.

Kontracepcija

Šio vaisto negalima vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Vyrai ir moterys gydymo TEPMETKO metu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Gydytojas Jus informuos apie tinkamus kontracepcijos metodus. Žr. toliau pateiktą skyrių „Nėštumas“.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams šis vaistas neištirtas.

Kiti vaistai ir TEPMETKO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Toliau išvardyti vaistai gali turėti įtakos TEPMETKO poveikiui:

- karbamazepinas – vartojamas epilepsijos traukuliams (priepuoliams) arba nervų skausmui gydyti;
- fenitoinas – vartojamas epilepsijos traukuliams (priepuoliams) gydyti;
- rifampicinas – vartojamas tuberkuliozei gydyti (TB);
- jonažolės preparatai – žoliniai vaistai, vartojami depresijai gydyti;
- itrakonazolas arba ketokonazolas – vartojamas grybelinėms infekcijoms gydyti;
- ritonaviras, sakvinaviras arba nelfinaviras – vartojami ŽIV infekcijai gydyti;
- chinidinas arba verapamilis – vartojami nereguliariam širdies ritmui gydyti.

TEPMETKO gali turėti įtakos toliau išvardytų vaistų poveikiui ir (arba) padidinti šalutinį šių vaistų poveikį:

- dabigatranas – vartojamas insulto arba venų trombozės / plaučių embolijos profilaktikai;
- digoksinas – vartojamas nereguliariam širdies ritmui arba kitiems širdies sutrikimams gydyti;
- aliskirenas – vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti;
- everolimuzas – vartojamas vėžiui gydyti;
- sirolimuzas – vartojamas organo atmetimui išvengti pacientams, kuriems persodintas organas;
- rozuvastatinas – vartojamas padidėjusiam riebalų kiekiui kraujyje gydyti;
- metotreksatas – vartojamas uždegiminėms ligoms arba vėžiui gydyti;
- topotekanas – vartojamas vėžiui gydyti;
- metforminas – vartojamas diabetui gydyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia arba įtariate, kad esate nėščia, TEPMETKO vartoti negalima, nebent vartoti nurodė gydytojas. Šis vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdamas gydymą TEPMETKO, rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Jeigu esate moteris ir galite susilaukti vaikų, gydymo TEPMETKO metu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo Jums reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad išvengtumėte nėštumo. Jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų (pvz., tabletes nuo pastojimo), pasitarkite su gydytoju, nes šiuo metu Jums reikės naudoti antrą kontracepcijos metodą.

Jeigu esate vyras, kol esate gydomi TEPMETKO ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo Jums reikia naudoti barjerinį kontracepcijos metodą, kad Jūsų partnerė išvengtų nėštumo.

Gydytojas Jus informuos apie tinkamus kontracepcijos metodus.

Žindymas

Nežinoma, ar TEPMETKO gali išsiskirti į motinos pieną ir paveikti kūdikį. Kol esate gydoma šiuo vaistu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės vartojimo kūdikio žindymą reikia nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

TEPMETKO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

TEPMETKO sudėtyje yra laktozės

Kiekvienoje TEPMETKO tabletėje yra 4,4 mg laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti TEPMETKO

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė yra 2 TEPMETKO tabletės, geriamos kartą per parą. Galite toliau vartoti šį vaistą kasdien, jeigu jis Jums yra naudingas ir nepasireiškia netoleruojamas šalutinis poveikis. Jeigu pasireiškė netoleruojamas šalutinis poveikis, gydytojas gali patarti sumažinti dozę iki 1 tabletės per parą arba kelioms dienoms laikinai nutraukti gydymą.

Tabletes vartokite valgio metu arba netrukus po valgio; nurykite jas nepažeistas ir jų nekramtykite. Taip užtikrinsite, kad visa dozė patektų į Jūsų organizmą.

Ką daryti pavartojus per didelę TEPMETKO dozę?

TEPMETKO perdozavimo patirties nepakanka. Tikėtina, kad perdozavimo simptomai bus panašūs į nurodytą galimą šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių). Jei pavartojote per didelę TEPMETKO dozę, pasitarkite su gydytoju.

Pamiršus pavartoti TEPMETKO

Jeigu praleidote TEPMETKO dozę, suvartokite ją iš karto prisiminę. Jeigu kitą dozę numatyta vartoti per artimiausias 8 valandas, nevartokite praleistos dozės ir kitą dozę vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Plaučių arba kvėpavimo sutrikimai

Jeigu Jums atsirado naujų simptomų arba pablogėjo jau esami simptomai, pavyzdžiui, staiga pasunkėjo kvėpavimas, atsirado kosulys arba karščiavimas, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Tai gali būti sunkios plaučių būklės (intersticinės plaučių ligos) požymiai, dėl kurių reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Šis šalutinis poveikis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Kitas šalutinis poveikis

Jeigu atsirado bet koks kitas šalutinis poveikis, pasitarkite su gydytoju. Tai gali būti:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Tinimas dėl organizme susikaupusio skysčio (edema)
- Pykinimas arba vėmimas
- Viduriavimas
- Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (galimų inkstų sutrikimų požymis)
- Padidėjęs alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės arba šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje (galimų kepenų sutrikimų požymis)
- Padidėjęs amilazės arba lipazės aktyvumas kraujyje (galimų virškinimo sutrikimų požymis)
- Sumažėjęs baltymo albumino kiekis kraujyje

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau 1 iš 10 asmenų)

- EKG matomi elektrinės širdies veiklos pakitimai (pailgėjęs QTc intervalas)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti TEPMETKO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TEPMETKO sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tepotinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 225 mg tepotinibo (hidrochlorido hidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, krosopovidonas, magnio stearatas bei mikrokristalinė celiuliozė, kurie yra tabletės šerdyje, ir hipromeliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių, „TEPMETKO sudėtyje yra laktozės“), makrogolis, triacetinas, raudonasis geležies oksidas (E172) bei titano dioksidas (E171), kurie yra tabletės plėvelėje.

TEPMETKO išvaizda ir kiekis pakuotėje

TEPMETKO plėvele dengtos tabletės yra baltai rausvos, ovalios, abipus išgaubtos, maždaug 18 x 9 mm dydžio, vienoje tabletės pusėje įspausta „M“, o kita pusė yra lygi. Kiekvienoje pakuotėje yra 60 tablečių, supakuotų į skaidrią lizdinę plokštelę, kurią sudaro daugiasluoksnė sudėtinės formos folija ir aliuminio danga.

Registruotojas

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

Gamintojas

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.