

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPMETKO 225 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 225 mg tepotiniba (hidrohlorīda hidrāta veidā) (*tepotinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 4,4 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Balti sārts, ovāla, abpusēji izliekta, apvalkota tablete ar izmēru aptuveni 18×9 mm, iespiestu “M” vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

TEPMETKO monoterapijas veidā ir paredzēts pieaugušu pacientu ar progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), ko raksturo 14. eksona izlaiduma mutācijas mezenhīmas-epitēlija pārejas faktora gēnā (*mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14, METex14*), kuriem nepieciešama sistēmiska terapija pēc iepriekš saņemtas ārstēšanas ar imūnterapiju un/vai platīnu saturošu ķīmijterapiju, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža terapiju lietošanā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TEPMETKO ir jāapstiprina *METex14* izlaiduma mutācijas, izmantojot apstiprinātu testa metodi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteiktā deva ir 450 mg tepotiniba (2 tabletes) vienu reizi dienā. Ārstēšana ir jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērots klīnisks ieguvums.

Ja dienas deva tiek izlaista, to var lietot, tiklīdz par to atceras tajā pašā dienā, izņemot, ja līdz nākamajai devai ir atlicis mazāk par 8 stundām.

Devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā

Ieteiktā samazinātā deva nevēlamo blakusparādību kontrolei ir 225 mg (1 tablete) vienu reizi dienā. Sīkāki ieteikumi par devas izmaiņām ir sniegti tabulā tālāk.

Nevēlamā blakusparādība	Smagums	Devas izmaiņa
Intersticiāla plaušu slimība (IPS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Jebkuras pakāpes	Ja ir aizdomas par IPS, uz laiku pārtraukt TEPMETKO lietošanu. Ja IPS apstiprinās, pilnībā pārtraukt TEPMETKO lietošanu.
Paaugstināts ALAT un/vai ASAT līmenis, bet kopējais bilirubīna līmenis nav paaugstināts (skatīt 4.4. apakšpunktu)	ALAT un/vai ASAT no > 5 reizēm līdz > 20 reizēm pārsniedz NAR	Uz laiku pārtraukt TEPMETKO lietošanu, līdz ALAT/ASAT atgriežas sākuma līmenī. Ja rādītāji atgriežas sākuma līmenī 7 dienu laikā, atsākt TEPMETKO lietošanu tādā pašā devā, pretējā gadījumā atsākt TEPMETKO lietošanu ar samazinātu devu.
	ALAT un/vai ASAT > 20 reizes pārsniedz NAR	Pilnībā pārtraukt TEPMETKO lietošanu.
Paaugstināts ALAT un/vai ASAT līmenis ar kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, bet bez holestāzes vai hemolīzes (skatīt 4.4. apakšpunktu)	ALAT un/vai ASAT > 3 reizes pārsniedz NAR ar kopējo bilirubīnu, kas > 2 reizes pārsniedz NAR	Pilnībā pārtraukt TEPMETKO lietošanu.
Cita nevēlamā blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. vai augstākas pakāpes	Samazināt TEPMETKO devu līdz 225 mg, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz ≤ 2. pakāpei. Var arī apsvērt pagaidu TEPMETKO ārstēšanas pārtraukšanu uz laiku ne ilgāk par 21 dienu.

NAR=normas augšējā robeža

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 līdz 89 ml/min) devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tepotinība farmakokinētika un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) nav pētīti. Tāpēc TEPMETKO lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteikta.

Nieru darbības novērtējums, kas balstās uz seruma kreatinīna koncentrāciju (kreatinīna klīrenss vai aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums) ir jāinterpretē ar piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tepotiniba farmakokinētika un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) nav pētīts. Tāpēc TEPMETKO lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteikta.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā no 65 gadiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Tepotiniba drošums un efektivitāte pediatrikajiem pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

TEPMETKO ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes ir jālieto kopā ar ēdienu un ir jānorij veselas, lai garantētu, ka tiek uzņemta visa deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

METex14 izlaiduma mutāciju statusa noteikšana

Nosakot mutācijas, kas izraisa *METex14* izlaišanu, izmantojot audos balsītus vai plazmā balsītus paraugus, ir svarīgi lietot labi apstiprinātu un robustu testu, lai izvairītos no viltus negatīviem vai viltus pozitīviem rezultātiem. Informāciju par klīniskajos pētījumos izmantoto testu raksturojumiem skatīt 5.1. apakšpunktā.

Intersticiāla plaušu slimība un pneimonīts

Pacientiem, kas monoterapijā ieteiktajā devas shēmā saņēma tepotinību, ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību (IPS) vai IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā pneimonītu, kas var būt letālas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāuzrauga, vai neparādās plaušu simptomi, kas var liecināt par IPS līdzīgām reakcijām. TEPMETKO lietošana ir jāpārtrauc un pacienti ir nekavējoties jāizmeklē, lai izvērtētu alternatīvu diagnozi vai specifisku intersticiālas plaušu slimības etioloģiju. Ja tiek apstiprināta intersticiāla plaušu slimība, TEPMETKO lietošana ir pilnībā jāpārtrauc un pacients ir atbilstoši jāārstē.

Aknu enzīmu uzraudzīšana

Pacientiem, kuri monoterapijā ieteiktajā devas shēmā saņēma tepotinību, ir ziņots par ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu enzīmu (ALAT un ASAT) un bilirubīna līmenis ir jāuzrauga pirms TEPMETKO terapijas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši klīniskajām indikācijām. Ja tiek novērota 3. vai augstākas pakāpes līmeņa paaugstināšanās (ALAT un/vai ASAT > 5 reizes pārsniedz NAR), ir ieteikts veikt devas pielāgošanu vai lietošanas pārtraukšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

QTc intervāla pagarināšanās

Ierobežotam pacientu skaitam novēroja QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar QTc intervāla pagarināšanās risku, ieskaitot pacientus ar zināmiem elektrolītu līdzsvara traucējumiem un pacientus, kuri vienlaikus lieto zāles ar zināmu ietekmi uz QTc intervāla pagarināšanos, ir nepieciešams veikt novērošanu, ja klīniski indicēts (piemēram, EKG, elektrolīti).

Embriofetālā toksicitāte

Tepotiniba lietošana grūtniecēm var nodarīt kaitējumu auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TEPMETKO ir ieteikts veikt grūtniecības testu. Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem ar sieviešu partnerēm reproduktīvā vecumā TEPMETKO ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Ir jāizvairās no vienlaicīgas TEPMETKO lietošanas ar spēcīgiem CYP un P-gp induktoriem vai duāli spēcīgiem CYP3A un P-gp inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratorijas analīžu interpretācija

In vitro pētījumi liecina, ka tepotinibs vai tā galvenais metabolīts inhibē nieru tubulāro transportvielu proteīnu organisko katjonu transportvielu (OCT) 2 un vairāku zāļu un toksīnu izvades transportvielas (MATE) 1 un 2 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kreatinīns ir šo transportvielu substrāts un novērotā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu) var būt radusies no aktīvas tubulārās sekrēcijas inhibīcijas, nevis nieru bojājuma. Nieru darbības novērtējums, kas balstās uz seruma kreatinīna koncentrāciju (kreatinīna klīrenss vai aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums), ir jāinterpretē ar piesardzību, ņemot vērā šo ietekmi. Ja ārstēšanas laikā paaugstinās kreatinīna līmenis asinīs, ir ieteikts veikt turpmāku nieru darbības novērtējumu, lai izslēgtu nieru darbības traucējumu iespējamību.

Laktozes saturs

TEPMETKO satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz tepotinību

CYP un P-gp induktori

Tepotinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Spēcīgi P-gp induktori var samazināt tepotiniba iedarbību. Spēcīgi CYP induktori arī var samazināt tepotiniba iedarbību. Ir jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP un P-gp induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenitoīna, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) lietošanas.

Duāli spēcīgi CYP3A un P-gp inhibitori, kā arī tikai P-gp inhibitori

Spēcīgu CYP3A inhibitoru un P-gp inhibitoru iedarbība uz TEPMETKO klīniski nav pētīta. Tomēr metabolisms un *in vitro* dati liecina, ka vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kuras ir spēcīgi CYP3A inhibitori un P-gp inhibitori, var palielināt tepotiniba iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu), kas var palielināt tepotiniba nevēlamo blakusparādību biežumu un smagumu. Ir jāizvairās no TEPMETKO vienlaicīgas lietošanas ar duāliem spēcīgiem CYP3A un P-gp inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonavīru, sahinavīru, nelfinavīru). Nevar izslēgt tepotiniba iedarbības palielināšanos arī ar P-gp inhibitoriem, kas nav spēcīgi CYP3A inhibitori (piemēram, hinidīns, verapamils). Tāpēc vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama piesardzība un nevēlamo blakusparādību uzraudzība.

Skābi samazinošie līdzekļi

Vienlaicīgai omeprazola ievadīšanai pacientiem sāta stāvoklī nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz vienas tepotiniba 450 mg devas un tā metabolītu farmakokinētikas profilu (ģeometriski vidējā attiecība tepotinibam – 110% AUC_{inf} (90% TI: 102; 119) un 104% C_{max} (90% TI: 93; 117)); līdzīga ietekme bija arī attiecībā uz novērotajiem metabolītiem).

Tepotiniba iedarbība uz citām zālēm

P-gp substrāti

Tepotinibs ir P-gp inhibitors. Perorāla tepotiniba 450 mg lietošana vienu reizi dienā 8 dienas ilgi palielināja jutīga P-gp substrāta dabigatrāna eteksilāta AUC par aptuveni 50% un C_{max} par aptuveni 40%. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt nepieciešama dabigatrāna eteksilāta devas pielāgošana. Vienlaicīgi ar TEPMETKO lietojot no P-gp atkarīgās zāles ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīnu, aliskirēnu, everolimu, sirolimu), ieteicama piesardzība un šo zāļu blakusparādību uzraudzība.

BCRP substrāti

Tepotinibs var inhibēt krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrātu transportu *in vitro* (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīgi ar TEPMETKO lietojot jutīgus BCRP substrātus (piemēram, rosuvastatīnu, metotreksātu, topotekānu), ieteicama piesardzība un šo zāļu nevēlamo blakusparādību uzraudzība.

OCT un MATE substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, tepotinibs vai tā metabolīts var izmainīt transportvielu OCT1 un 2 un MATE1 un 2 substrātu iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniski visnozīmīgākais šo transportvielu substrātu piemērs ir metformīns. Ir ieteikts uzraudzīt metformīna klīnisko ietekmi, ja to lieto vienlaicīgi ar TEPMETKO.

CYP3A4 substrāti

Vairākkārtējai perorāla 450 mg tepotiniba lietošanai vienu reizi dienā nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz jutīga CYP3A4 substrāta midazolāma farmakokinētiku.

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

Pašreiz nav zināms, vai tepotinibs var samazināt sistēmiskas iedarbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tāpēc sievietēm, kuras lieto sistēmiskas iedarbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, TEPMETKO ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas kontracepcija ir jāpapildina ar barjeras metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TEPMETKO ir ieteikts veikt grūtniecības testu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā TEPMETKO ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Sievietēm, kuras lieto sistēmiskas iedarbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, TEPMETKO ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas kontracepcija ir jāpapildina ar barjeras metodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vīriešiem, kuriem ir sievietes partneres reproduktīvā vecumā, TEPMETKO ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas ir jālieto barjeras kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par teptotiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz darbības mehānismu un datiem par dzīvniekiem, teptotiniba lietošana grūtniecēm var nodarīt kaitējumu auglim.

TEPMETKO nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar teptotinu. Sievietes reproduktīvā vecumā un vīriešus ar partnerēm reproduktīvā vecumā ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav datu par teptotiniba vai tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā vai tā ietekmi uz bērnu, kas tiek barots ar krūti, vai piena veidošanos. TEPMETKO ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par teptotiniba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem netika novērotas morfoloģiskas izmaiņas tēviņu un mātīšu reproduktīvajos orgānos, izņemot samazinātu sēklas pūslīšu sekrēciju žurku tēviņiem devās, kas ir salīdzināmas ar klīnisko iedarbību cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TEPMETKO neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības $\geq 20\%$ pacientu, kas mērķa indikācijai lietoja teptotinu ieteiktajā devā, bija tūska (77,3% pacientu), galvenokārt perifēriskā tūska (65,6%), slikta dūša (30,2%), hipoalbuminēmija (28,5%), caureja (27,8%) un kreatinīna pieaugums (27,1%).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības $\geq 1\%$ pacientu bija perifēriskā tūska (3,1%), ģeneralizēta tūska (2,1%) un IPS (1,4%).

Pacientu īpatsvars ar nevēlamiem notikumiem, kas izraisīja pilnīgu terapijas pārtraukšanu, bija 23,7%. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas $\geq 1\%$ pacientu izraisīja pilnīgu terapijas pārtraukšanu, bija perifēriskā tūska (4,5%), tūska (1,0%), dzimumorgānu tūska (1,0%) un IPS (1,0%).

Pacientu īpatsvars ar nevēlamiem notikumiem, kuru dēļ bija īslaicīgi jāpārtrauc terapija, bija 49,1%. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija īslaicīgi jāpārtrauc terapija $\geq 2\%$ pacientu, bija perifēriskā tūska (18,6% pacientu), kreatinīna līmeņa paaugstināšanās (5,8%), ģeneralizēta tūska (3,8%), tūska (3,8%), ALAT palielināšanās (2,7%), slikta dūša (2,7%) un amilāzes līmeņa pieaugums (2,1%).

Pacientu īpatsvars ar nevēlamiem notikumiem, kuru dēļ bija jāsamazina deva, bija 34,0%. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas $\geq 2\%$ pacientu izraisīja devas samazināšanu, bija perifēriskā tūska (15,1%), kreatinīna pieaugums (3,1%), ģeneralizēta tūska (2,7%) un tūska (2,4%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Nevēlamās blakusparādības tālāk norādītajā sarakstā ir iegūtas no 484 pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem piecos atklātos pētījumos, kuros tepotinibs tika lietots kā vienīgais līdzeklis 450 mg devā vienu reizi dienā. Nevēlamo blakusparādību biežums ir veidots pēc visu cēloņu nevēlamo notikumu biežuma, kas noteikts 291 pacientam, kas lietoja tepotinību mērķa indikācijai ieteiktajā devā, savukārt laboratorisko rādītāju izmaiņu biežums ir noteikts pēc pasliktināšanās no sākumstāvokļa par vismaz 1 pakāpi un izmaiņas līdz ≥ 3 . pakāpei. Terapijas ilguma mediāna bija 27,6 nedēļas (diapazons no 0 līdz 220).

Norādītie biežuma dati var nebūt pilnībā attiecināmi tikai uz tepotinību, un tos var būt ietekmējusi pamatslimība vai citas vienlaikus lietotās zāles.

Nevēlamo blakusparādību smagums tika izvērtētas pēc Nevēlamo notikumu kopējās terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), definējot šādi:

1. pakāpe = viegla, 2. pakāpe = vidēji smaga, 3. pakāpe = smaga, 4. pakāpe = dzīvību apdraudoša un 5. pakāpe = nāve.

Tiek lietotas šādas biežuma terminu definīcijas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$)

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)

ļoti reti ($< 1/10\ 000$)

biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar NSSPV, ko raksturo METex14 izlaiduma mutācijas (VISION)

Orgānu sistēmas klase/nevēlamā blakusparādība	TEPMETKO N=291		
	Biežuma kategorija	Visas pakāpes %	≥ 3. pakāpes %
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>			
Albumīna līmeņa pazemināšanās *	Ļoti bieži	76	7,9
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>			
QT intervāla pagarināšanās *	Bieži	2,1	
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>			
IPS līdzīgas reakcijas ^{a*}	Bieži	2,7	0,3
<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>			
Slikta dūša	Ļoti bieži	30	1,0
Caureja	Ļoti bieži	28	0,3
Amilāzes līmeņa paaugstināšanās *	Ļoti bieži	23	4,5
Lipāzes līmeņa paaugstināšanās *	Ļoti bieži	18	4,5
Vemšana	Ļoti bieži	14	1,0

Orgānu sistēmas klase/nevēlamā blakusparādība	TEPMETKO N=291		
	Biežuma kategorija	Visas pakāpes %	≥ 3. pakāpes %
<u>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</u>			
Sārmainās fosfatāzes (SF) līmeņa paaugstināšanās *	Ļoti bieži	48	1,7
Alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās *	Ļoti bieži	43	4,1
Aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās *	Ļoti bieži	34	3,1
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>			
Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās *	Ļoti bieži	55	0,3
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>			
Tūska ^{b*}	Ļoti bieži	77	13

* Papildu informācija par attiecīgajām nevēlamajām blakusparādībām ir sniegta tālāk.

a Ietver terminus intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts, akūta elpošanas mazspēja.

b Ietver terminus perifēriska tūska, tūska, ģeneralizēta tūska, dzimumorgānu tūska, sejas tūska, lokalizēta tūska, periorbitāla tūska, perifērisks pietūkums, sēklinieku tūska.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Intersticiāla plaušu slimība

Par intersticiālu plaušu slimību (IPS) vai IPS līdzīgu reakciju ziņoja 8 pacientiem (2,7%), ieskaitot 1 gadījumu ar ≥ 3. pakāpi; nopietni gadījumi bija 4 pacientiem (1,4%), 1 gadījums bija letāls. Ārstēšana tika pilnībā pārtraukta 5 pacientiem un īslaicīgi 3 pacientiem. Laika mediāna līdz IPS sākumam bija 9,4 nedēļas. Klīniskos ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos izraisīja pilnīgu terapijas pārtraukšanu 1 pacientam un retos gadījumos izraisīja īslaicīgu tepotinība terapijas pārtraukšanu (3,1%) vai devas samazināšanu (0,7%). Laika mediāna līdz pirmajam jebkuras pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstinājumam, par kuru pētnieki ziņoja kā par nevēlamo notikumu, bija 6,1 nedēļas un laika mediāna līdz tā novēršanai bija 4,9 nedēļas. 82% pacientu atveseļojās no visiem notikumiem. Klīniskos ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

SF līmeņa paaugstināšanās nebija par iemeslu devas samazināšanai un īslaicīgai vai pilnīgai terapijas pārtraukšanai. Novērotā SF līmeņa paaugstināšanās nebija saistīta ar holestāzi. Laika mediāna līdz pirmajai jebkuras pakāpes SF līmeņa paaugstināšanai, par kuru pētnieki ziņoja kā par nevēlamo notikumu, bija 4,4 nedēļas un laika mediāna līdz tā novēršanai bija 11 nedēļas. 60% pacientu atveseļojās no visiem notikumiem.

Tūska

Visbiežākais ziņotais notikums bija perifēriskā tūska (65,6% pacientu), pēc tam tūska (9,3%) un ģeneralizēta tūska (5,8%). Laika mediāna līdz pirmajai jebkuras pakāpes tūskai bija 9,0 nedēļas un laika mediāna līdz tās novēršanai bija 69 nedēļas. 17% pacientu atveseļojās no visiem notikumiem. 7,2% pacientu bija tūskas notikumi, kas izraisīja pilnīgu terapijas pārtraukšanu, un no tiem 4,5% bija perifēriskā tūska. 26% pacientu īslaicīgi pārtrauca terapiju, un 21% pacientu bija jāsamazina deva tūskas dēļ. Visbiežāk perifēriskās tūskas dēļ bija īslaicīgi jāpārtrauc terapija un jāsamazina deva (attiecīgi 19% un 15%). Ģeneralizētas tūskas notikumu dēļ bija jāsamazina deva 2,7% pacientu, īslaicīgi jāpārtrauc terapija 3,8% pacientu un pilnībā jāpārtrauc terapija 0,7% pacientu.

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās dēļ 2 pacienti (0,7%) pilnībā pārtrauca terapiju, 5,8% pacientu īslaicīgi pārtrauca terapiju un 3,1% pacientu bija jāsamazina deva. Laika mediāna līdz kreatinīna līmeņa paaugstināšanās sākumam, par kuru pētnieki ziņoja kā par nevēlamo notikumu, bija 3,1 nedēļa un laika mediāna līdz tā novēršanai bija 11 nedēļas. 61% pacientu atveseļojās no visiem notikumiem. Tiek uzskatīts, ka novērotā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās galvenokārt notiek nieru tubulārās sekrecijas inhibīcijas dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hipoalbuminēmija

Hipoalbuminēmija bija ilgstoša, taču nebija par iemeslu pilnīgai terapijas pārtraukšanai. Retos gadījumos bija jāsamazina deva (1,0%) un īslaicīgi jāpārtrauc ārstēšana (1,4%). Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes hypoalbuminēmijai, par kuru pētnieki ziņoja kā par nevēlamo notikumu, bija 9,4 nedēļas; laika mediānu līdz tās novēršanai nevarēja aprēķināt. 27% pacientu atveseļojās no visiem notikumiem.

Amilāzes vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās

Amilāzes vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās, par kuru pētnieki ziņoja kā par nevēlamo notikumu, bija asimptomātiska un nebija saistīta ar pankreatītu. 3,1% pacientu īslaicīgi pārtrauca terapiju, un nevienam pacientam nebija pilnībā jāpārtrauc terapija vai jāsamazina deva. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes lipāzes/amilāzes līmeņa paaugstināšanās sākumam bija 12 nedēļas un laika mediāna līdz tā novēršanai bija 5,9 nedēļas. 65% pacientu atveseļojās no visiem notikumiem.

QTc intervāla pagarināšanās

QTcF intervāla pagarināšanos līdz > 500 ms novēroja 6 pacientiem (2,1%), un QTcF intervāla pagarināšanos vismaz par 60 ms no sākumstāvokļa novēroja 15 pacientiem (5,2%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šie gadījumi bija reti un asimptomātiski; to klīniskā nozīme nav skaidra.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Gados vecāki cilvēki

Pētījumā VISION no 291 pacienta ar METex14 izlaiduma mutācijām, kurš saņēma 450 mg tepotiniba vienu reizi dienā, 78% bija 65 gadus veci un vecāki un 8% bija 85 gadus veci un vecāki. Trešās un augstākas pakāpes notikumu biežums pieauga līdz ar vecumu. Ar ārstēšanu saistītie nozīmīgie notikumi bija biežāki pacientiem vecumā ≥ 75 gadi un < 85 gadi (19,8%) vai pacientiem vecumā ≥ 85 gadi (20,8%), salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem (7,8%), lai gan šis salīdzinājums ir ierobežots ar mazo pacientu skaitu ≥ 85 gadu grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Tepotinibs ir pētīts devās līdz 1 261 mg, bet pieredze ar devām, kas lielākas par ieteiktajām, ir ierobežota.

Ir sagaidāms, ka pārdozēšanas simptomi būs zināmo nevēlamo blakusparādību diapazonā (skatīt 4.8. apakšpunktu). TEPMETKO nav zināma antidota. Pārdozēšanas ārstēšana tiek vērsta pret simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretaudzēju līdzekļi, citi proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX21

Darbības mehānisms

Tepotinibs ir atgriezenisks 1. tipa ar adenozintrifosfātu (ATF) konkurējošs mazu molekulu MET inhibitors. Tepotinibs bloķē MET fosforilāciju un MET atkarīgu lejupejošo signalizēšanu, piemēram, fosfatidilinozitola 3-kināzes/proteīnkināzes B (PI3K/Akt) un mitogēna aktivētās proteīnkināzes/ekstracelulāra signāla regulētu kināzes (MAPK/ERK) ceļu no devas atkarīgā veidā.

Tepotinibs uzrādīja izteiktu pretaudzēja aktivitāti audzējos ar *MET* onkogēnu aktivāciju, piemēram, *METex14* izlaiduma mutācijām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Veicot koncentrācijas QTc intervāla analīzi, tika konstatēta no koncentrācijas atkarīga QTc intervāla pagarināšanās. Ieteiktajā devā pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem netika novērots liels vidējais QTc pagarinājums (tas ir, > 20 ms). Tepotiniba ietekme uz QTc intervālu pie supratherapeitiskas iedarbības nav izvērtēta. Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

METex14 izlaiduma statusa noteikšana

Klīniskajos pētījumos *METex14* izlaiduma mutācijas noteikšanai lietoja nākamās paaudzes sekvencēšanu, izmantojot RNS vai DNS (1 pacients), kas ņemta no formalīnā apstrādātiem parafīnā ievietotiem (*formalin-fixed paraffin embedded*, FFPE) audzēja audiem, vai, izmantojot no plazmas iegūtu asinsritē esošu bezšūnu DNS. Turklāt pacientiem Japānā bija pieejama specifiska *METex14* izlaiduma mutāciju noteikšanas metode, kas izmanto RNS un reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakciju ar svaigi sasaldētu audu paraugiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tepotiniba efektivitāte tika izvērtēta vienas grupas, atklātā daudzcentru pētījumā (VISION) pieaugušiem pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), ko raksturoja *METex14* izlaiduma mutācijas ($n = 275$). Pacientiem Austrumu sadarbības onkoloģiskās grupas veiktspējas statuss (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) bija 0 vai 1, un viņi vai nu nebija iepriekš saņēmuši ārstēšanu, vai bija izmēģinājuši līdz 2 iepriekšējām sistēmiskām terapijām. Pētījumā bija atļauts piedalīties neiroloģiski stabiliem pacientiem ar centrālās nervu sistēmas metastāzēm. Pacienti ar epidermas augšanas faktora receptoru (EGFR) vai anaplastiskās limfomas kināzi (ALK) aktivizējošām mutācijām tika izslēgti no pētījuma. Pacienti saņēma tepotinību kā pirmās izvēles (50%), otrās izvēles (32%) vai tālākas izvēles (18%) terapiju.

Pacientu, kuri lietoja tepotinību kā otrās vai tālākas izvēles terapiju ($n = 138$), vecuma mediāna bija 71 gads (diapazons no 41 līdz 89 gadiem), 51% bija sievietes un 49% bija vīrieši. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases (55%), kam sekoja aziāti (38%), un nekad nebija smēķējuši (54%) vai bija agrāki smēķētāji (29%). Lielākā daļa pacientu bija ≥ 65 gadu veci (75%) un 36% pacientu bija ≥ 75 gadu veci. Lielākajai daļai pacientu (96%) bija 4. pakāpes slimība, 80% histoloģija bija adenokarcinoma. Trīspadsmit procentiem pacientu bija stabilas smadzeņu metastāzes. Astoņdesmit seši procenti pacientu bija iepriekš saņēmuši platīnu saturošu pretvēža terapiju un 53% pacientu bija saņēmuši pretvēža imūnterapiju, iekļaujot 37% pacientu, kuri bija saņēmuši tikai imūnterapiju. *METex14* izlaidumi tika prospektīvi noteikti ar audzēju audu testēšanu 43% pacientu un plazmas testēšanu 36% pacientu; tests bija pozitīvs 21% pacientu, izmantojot abas metodes.

Pacienti lietoja 450 mg tepotiniba vienu reizi dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Terapijas ilguma mediāna bija 6,67 mēneši (diapazons no 0,03 līdz 50,60).

Primārās efektivitātes iznākuma rādītājs bija apstiprināta objektīva atbildes reakcija (pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija) saskaņā ar Atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem norobežotos audzējos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), un izvērtēšanu veica neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee*, IRC). Papildu efektivitātes iznākuma rādītāji bija atbildes reakcijas ilgums un dzīvildze bez progresēšanas, ko izvērtēja IRC, kā arī kopējā dzīvildze.

Klīniskie rezultāti pētījumā VISION saskaņā ar IRC izvērtējumu

Efektivitātes parametrs	Kopējā populācija N = 275	Iepriekš ārstēti pacienti N = 138
<u>Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (OARR), %^α</u> [95% TI]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
<u>Atbildes reakcijas ilguma mediāna (ARIm), mēneši^β</u> [95% TI]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

IRC=neatkarīga izvērtēšanas komiteja, TI=ticamības intervāls

^α Ietver tikai daļēju atbildes reakciju

^β Zāļu ierobežojuma (Kaplāna-Meijera) aprēķini, 95% TI mediānai, izmantojot Brukmeijera (*Brookmeyer*) un Kroulija (*Crowley*) metodi.

Efektivitātes iznākums bija neatkarīgs no testēšanas modalitātes (plazmas vai audzēja paraugi), ko izmantoja, lai noteiktu *METex14* izlaiduma mutācijas stāvokli. Tika novēroti konsekventi efektivitātes rezultāti apakšgrupās pēc iepriekšējās terapijas, smadzeņu metastāzēm un vecuma.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus TEPMETKO visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vidējā absolūtā biopieejamība 71,6% tika novērota pēc vienreizējas 450 mg lielas tepotiniba devas lietošanas sāta stāvoklī; laika mediāna C_{max} bija 8 stundas (diapazons no 6 līdz 12 stundām).

Ēdiens (standarta brokastis ar augstu tauku un kaloriju saturu) palielināja tepotiniba AUC aptuveni 1,6 reizes un C_{max} aptuveni 2 reizes.

Izkliede

Cilvēka plazmā tepotinibs ir lielā mērā piesaistīts proteīniem (98%). Tepotiniba vidējais izklijes tilpums (V_z) pēc intravenozas izsekošanas devas ievadīšanas (ģeometriski vidējais un geoCV%) bija 574 litri (14,4%).

In vitro pētījumi liecina, ka tepotinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Biotransformācija

Kopumā metabolisms ir galvenais eliminācijas ceļš, taču neviens atsevišķs metabolisma ceļš neietvēra vairāk par 25% no tepotiniba eliminācijas. Ir noteikts tikai viens galvenais cirkulējošais plazmas metabolīts, MSC2571109A. Galvenais cirkulējošais metabolīts sniedz tikai nelielu ieguldījumu tepotiniba kopējā efektivitātē cilvēkiem.

In vitro farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi

Tepotiniba iedarbība uz citām transportvielām. Tepotinibs vai tā galvenais cirkulējošais metabolīts klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibē P-gp, BCRP, OCT1 un 2 un MATE1 un 2. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā tepotinibs nerada risku organisko anjonu transportētāja polipeptīdam (OATP) 1B1 un OATP1B3 vai organisko anjonu transportvielai (OAT) 1 un 3.

Tepotiniba iedarbība uz UDP-glikuronoziltransferāzi (UGT). Tepotinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā ir UGT1A9 inhibitors, bet tā klīniskā nozīme nav zināma. Tepotinibs un tā galvenais cirkulējošais metabolīts klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav citu izoformu (UGT1A1/3/4/6 un 2B7/15/17) inhibitori.

Tepotiniba iedarbība uz CYP 450 enzīmiem. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā tepotinibs un tā galvenais cirkulējošais metabolīts nerada CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1 inhibīcijas risku. Tepotinibs un tā galvenais cirkulējošais metabolīts neinducē CYP1A2 un 2B6.

Eliminācija

Pēc intravenozas vienreizējas devas ievadīšanas tika novērots kopējais sistēmiskais klīrens (ģeometriski vidējais un geoCV%) 12,8 l/h.

Pēc vienreizējas 450 mg perorālas radioiezīmētas tepotiniba devas lietošanas tepotinibs tika galvenokārt izvadīts ar izkārnījumiem (aptuveni 78% no devas tika atgūta izkārnījumos), un izvadīšana urīnā ir mazāk nozīmīgs eliminācijas ceļš.

Tepotiniba izvadīšana ar žulti ir galvenais izvadīšanas ceļš. Neizmainīts tepotinibs izkārnījumos un urīnā sastādīja attiecīgi 45% un 7% no kopējās radioaktīvās devas. Galvenais cirkulējošais metabolīts sastādīja tikai aptuveni 3% no kopējās radioaktīvās devas izkārnījumos.

Tepotiniba eliminācijas pusperiods ir aptuveni 32 stundas. Pēc vairākkārtējas 450 mg tepotiniba lietošanas reizi dienā uzkrāšanās mediāna bija 2,5 reizes C_{max} rādītājam un 3,3 reizes AUC_{0-24h} rādītājam.

Devas un laika atkarība

Tepotiniba iedarbības pieaugums ir aptuveni proporcionāls devai klīniski nozīmīgā devu diapazonā līdz 450 mg. Tepotiniba farmakokinētika laika gaitā nemainījās.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas kinētikas analīze neuzrādīja nekādu klīniski nozīmīgu vecuma (diapazons 18 līdz 89 gadiem), rases, dzimuma vai ķermeņa masas ietekmi uz tepotiniba farmakokinētiku. Dati par etniskās izcelsmes, izņemot baltās rases vai aziātu, ietekmi ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgu izmaiņu zāļu iedarbībā. Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienreizējas perorālas 450 mg devas tepotiniba iedarbība bija līdzīga veselām pētāmajām personām un pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un tā bija nedaudz zemāka (par 13% zemāks AUC un par 29% zemāks C_{max}) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar veselām personām. Pamatojoties uz nesaistīto tepotiniba koncentrāciju, AUC bija aptuveni par 13% un 24% augstāks pacientiem attiecīgi ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselām personām. Tepotiniba farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu vai atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Genotoksicitāte

In vitro un *in vivo* pētījumos netika novērota mutagēna vai genotoksiska iedarbība. Tomēr maksimālā iespējamā deva, kas tika izmantota *in vivo* mikrokodolu testos žurkām, nodrošināja aprēķināto sistēmisko iedarbību, kas bija gandrīz trīs reizes zemāka par klīnisko iedarbību plazmā. Tika apliecināts, ka galvenais cirkulējošais metabolīts ir nemutagēns.

Kancerogenitāte

Netika veikti pētījumi, lai izvērtētu tepotiniba kancerogenitātes potenciālu.

Reproduktīvā toksicitāte

Pirmajā perorālajā embriofetālās attīstības pētījumā grūsnas trušu mātītes organoģenēzes laikā saņēma 50, 150 un 450 mg tepotiniba hidrohlorīda hidrāta devas uz kg dienā. 450 mg deva uz kg (aptuveni 61% no cilvēka iedarbības līmeņa ieteiktajā TEPMETKO devā 450 mg vienu reizi dienā, vērtējot pēc AUC) tika pārtraukta, jo izpaudās smaga toksiska iedarbība uz mātīti. Grupā, kas saņēma 150 mg uz kg (aptuveni 40% no cilvēka iedarbības līmeņa 450 mg klīniskajā devā), diviem dzīvniekiem radās aborts un viens dzīvnieks priekšlaicīgi nomira. Vidējā augļa ķermeņa masa samazinājās, saņemot devu \geq 150 mg uz kg dienā. Devā 50 mg uz kg (aptuveni 14% no iedarbības cilvēkam 450 mg klīniskajā devā) un 150 mg uz kg dienā tika novērotas no devas atkarīgas skeleta malformācijas, ieskaitot priekšējo un aizmugures ķepu malrotācijas vienlaicīgi ar lāpstiņas deformācijām un/vai atslēgas kaula un/vai pēdas kaula nepareizu novietojumu.

Otrajā embriofetālās attīstības pētījumā grūsnas trušu mātītes organoģenēzes laikā saņēma perorālas 0,5; 5 un 25 mg lielas tepotiniba hidrohlorīda hidrāta devas uz kg dienā. Tika novēroti divi augļu anomālījas gadījumi ar aizmugurējo ekstremitāšu malrotācijām – viens grupā, kas saņēma 5 mg uz kg (aptuveni 0,21% no iedarbības cilvēkam ieteiktajā TEPMETKO 450 mg devā vienu reizi dienā, vērtējot pēc AUC) un viens grupā, kas saņēma 25 mg uz kg (aptuveni 1,3% no iedarbības cilvēkam 450 mg klīniskajā devā) – kā arī vispārīgi palielināts augļu biežums ar aizmugurējo ekstremitāšu pārmērīgu pagarinājumu.

Ar tepotinibu nav veikti fertilitātes pētījumi, lai izvērtētu iespējamās fertilitātes traucējumus. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem netika novērotas morfoloģiskas izmaiņas tēviņu un mātišu reproduktīvajos orgānos, izņemot samazinātu sēklas pūslīšu sekrēciju žurku tēviņiem 4 nedēļu ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā, kurā lietoja 450 mg uz kg dienā (salīdzināms ar iedarbību cilvēkiem klīniskajā devā 450 mg).

Vides riska novērtējums

Vides riska novērtējuma pētījumi ir apliecinājuši, ka tepotinibam ir potenciāls būt ļoti noturīgam un toksiskam vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Krospovidons
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
Makrogols
Triacetīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/polivinilhlorīda-polietilēna-polivinilidēnhlorīda-polietilēna-polivinilhlorīda (Al/PVH-PE-PVDH-PE-PVH) blisteris. Iepakojumā 60 apvalkotās tabletes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīs zāles var radīt risku videi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/21/1596/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPMETKO 225 mg apvalkotās tabletes
tepotinibum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 225 mg tepotiniba (hidrohlorīda hidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/21/1596/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tepmetko

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPMETKO 225 mg tabletes
tepotinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Merck Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

TEPMETKO 225 mg apvalkotās tabletes tepotinibs (*tepotinibum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir TEPMETKO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TEPMETKO lietošanas
3. Kā lietot TEPMETKO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TEPMETKO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TEPMETKO un kādam nolūkam to lieto

TEPMETKO satur aktīvo vielu tepotinību. Tas pieder zāļu grupai, kuras sauc par proteīnkināzes inhibitoriem un izmanto vēža ārstēšanai.

TEPMETKO lieto plaušu vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem vēzis ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām vai to nevar izoperēt. Zāles tiek lietotas, kad vēža šūnām ir mutācijas *MET* (mezenhīmas-epitēlija pārejas faktora) gēnā un iepriekšējā ārstēšana nav spējusi apturēt slimību.

Izmaiņas *MET* gēnā var izraisīt patoloģiska proteīna ražošanu, kas pēc tam var izraisīt nekontrolētu šūnu augšanu un vēzi. Bloķējot šī proteīna patoloģisko darbību, TEPMETKO var palēnināt vai apturēt vēža augšanu. Tas var arī palīdzēt samazināt audzēju.

2. Kas Jums jāzina pirms TEPMETKO lietošanas

Nelietojiet TEPMETKO šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret tepotinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jums ir kādi jautājumi, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējies ar ārstu.

Plaušu vai elpošanas problēmas

TEPMETKO var dažreiz izraisīt pēkšņas elpošanas grūtības ar vienlaicīgu drudzi vai klepu. Ja Jums rodas jebkādi jauni simptomi vai esošie simptomi pasliktinās (skatīt 4. punktu), nekavējoties pastāstiet ārstam, jo tās var būt pazīmes nopietnai plaušu slimībai (intersticiāla plaušu slimība), kurai ir nekavējoties jāpievērš uzmanību. Ārstam var būt nepieciešams ārstēt Jūs ar citām zālēm un pārtraukt ārstēšanu ar TEPMETKO.

Aknu darbības uzraudzīšana

Pirms ārstēšanas ar TEPMETKO un pēc vajadzības ārstēšanas laikā ārsts veiks asins pārbaudes, lai noteiktu, cik labi darbojas Jūsu aknas.

Sirdsdarbības uzraudzīšana

Ārsts pēc vajadzības ārstēšanas laikā var veikt EKG pārbaudes, lai noteiktu, vai TEPMETKO ietekmē Jūsu sirds ritmu.

Kontracepcija

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt nedzimušam bērnam. Vīriešiem un sievietēm TEPMETKO ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ārsts sniegs ieteikumus par piemērotām kontracepcijas metodēm. Skatīt tālāk sadaļu "Grūtniecība".

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav pētītas pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un TEPMETKO

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tālāk minētās zāles var ietekmēt, cik labi TEPMETKO iedarbojas:

- karbamazepīns – lieto, lai ārstētu epilepsijas lēkmes (krampjus) vai nervu sāpes;
- fenitoīns – lieto, lai ārstētu epilepsijas lēkmes (krampjus);
- rifampicīns – lieto, lai ārstētu tuberkulozi;
- divšķautņu asinszāle – augu valsts līdzeklis, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- itrakonazols un ketokonazols – lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- ritonavīrs, sahinavīrs un nelfinavīrs – lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- hinidīns un verapamils – lieto neregulāra sirds ritma ārstēšanai.

TEPMETKO var ietekmēt, cik labi iedarbojas tālāk minētās zāles un/vai pastiprināt šo zāļu blakusparādības:

- dabigatrāns – lieto, lai novērstu insultu vai vēnu trombozi/plaušu emboliju;
- digoksīns – lieto neregulāras sirdsdarbības vai citu sirds problēmu ārstēšanai;
- aliskirēns – lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- everolims – lieto vēža ārstēšanai;
- sirolims – lieto orgānu atgrūšanas novēršanai transplantāta pacientiem;
- rosuvastatīns – lieto augsta asinīs esošo tauku līmeņa ārstēšanai;
- metotreksāts – lieto iekaisīgu slimību vai vēža ārstēšanai;
- topotekāns – lieto vēža ārstēšanai;
- metformīns – lieto cukura diabēta ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nelietojiet TEPMETKO, ja Jūs esat grūtniece vai Jums ir aizdomas par grūtniecību, izņemot gadījumos, kad to ir ieteicis ārsts. Šīs zāles var kaitēt nedzimušajam bērnam. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TEPMETKO ir ieteikts veikt grūtniecības testu.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ja Jūs esat sieviete, kurai var būt bērni, Jums ārstēšanās ar TEPMETKO laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Ja Jūs lietojat hormonālo kontracepciju (piemēram, kontracepcijas tabletes), konsultējies ar ārstu, jo šajā laikā Jums būs jālieto vēl viena kontracepcijas metode.

Ja esat vīrietis, Jums ārstēšanās ar TEPMETKO laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai Jūsu partnerei neiestātos grūtniecība.

Ārsts Jūs konsultēs par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai TEPMETKO ar krūts pienu var tikt nodots bērnam. Šo zāļu lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas pārtrauciet bērna barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

TEPMETKO neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

TEPMETKO satur laktozi

TEPMETKO satur 4,4 mg laktozes monohidrāta katrā tabletē. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot TEPMETKO

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteiktā deva ir 2 TEPMETKO tabletes iekšķīgi vienu reizi dienā. Jūs varat turpināt lietot šīs zāles, kamēr vien Jums no tām ir ieguvums un nav nepanesamu blakusparādību. Neizturamu blakusparādību gadījumā ārsts var ieteikt Jums samazināt devu līdz 1 tabletei vienu reizi dienā vai uz dažām dienām pārtraukt zāļu lietošanu.

Tabletes lietojiet kopā ar ēdienu vai tūlīt pēc ēšanas, norijiet tās veselas un nekošļājiet tās. Tas palīdzēs visai devai nokļūt organismā.

Ja esat lietojis TEPMETKO vairāk nekā noteikts

Pieredze ar TEPMETKO pārdozēšanu ir ierobežota. Pārdozēšanas simptomi, visdrīzāk, būs līdzīgi tiem, kas minēti iespējamo blakusparādību sarakstā (skatīt 4. punktu). Ja esat lietojis TEPMETKO vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot TEPMETKO

Ja esat izlaidis TEPMETKO devu, lietojiet to, tiklīdz Jūs to atceraties. Ja līdz Jūsu nākamās devas reizei ir atlicis mazāk par 8 stundām, nelietojiet izlaisto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Plaušu vai elpošanas problēmas

Ja Jums rodas jebkuri jauni simptomi vai esošie simptomi pasliktinās, piemēram, pēkšņi rodas grūtības elpot, klepus vai drudzis, nekavējoties pastāstiet ārstam. Tie var būt nopietnas plaušu slimības (intersticiālas plaušu slimības) pazīmes, kurai ir nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība. Šī blakusparādība ir bieža (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Citas blakusparādības

Ja Jums rodas jebkādas citas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tās var būt šādas:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Pietūkums, ko izraisa šķidrums uzkrāšanās ķermenī (tūska)
- Slikta dūša (nelabums) vai vemšana
- Caureja
- Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (iespējamu nieru problēmu pazīme)
- Paaugstināts alanīnaminotransferāzes, aspartātamīnotransferāzes vai sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (iespējamu aknu problēmu pazīme)
- Paaugstināts amilāzes vai lipāzes līmenis asinīs (iespējamu gremošanas problēmu pazīme)
- Pazemināts olbaltumvielas albumīna līmenis asinīs

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas, kas redzamas EKG (QT intervāla pagarināšanās)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TEPMETKO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TEPMETKO satur

- Aktīvā viela ir tepotinībs. Katra apvalkotā tablete satur 225 mg tepotinība (hidrohlorīda hidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas tabletes kodolā ir mannīts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, krospovidons, magnija stearāts un mikrokristāliskā celuloze un tabletes apvalkā ir hipromeloze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu, "TEPMETKO satur laktozi"), makrogols, triacetīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171).

TEPMETKO ārējais izskats un iepakojums

TEPMETKO apvalkotā tablete ir balti sārta, ovāla, abpusēji izliekta, ar izmēru aptuveni 18×9 mm, iespiestu "M" vienā pusē un gludu otru pusi. Katrs iepakojums satur 60 tabletes caurspīdīgā blisterī, kas sastāv no daudzslāņainas folijas ar alumīnija pārklājumu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.