

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TEPMETKO 225 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 225 mg tepotinib (bħala hydrochloride hydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 4.4 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, roża bajdanija, ovali, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat b'daqs ta' madwar 18 x 9 mm, intaljata b'"M" fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TEPMETKO bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) avanzat b'bidliet li jwasslu għall-qbiż tal-gene tal-fattur ta' tranżizzjoni epiteljali tal-mesenchyma exon 14 (*METex14, mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14*), li jeħtieġu terapija sistemika wara trattament preċedenti b'immunoterapija u/jew kimoterapija abbażi tal-platinum.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Qabel il-bidu tat-trattament b'TEPMETKO il-preżenza ta' bidliet li jaqbżu *METex14* għandha tiġi kkonfermata b'metodu ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 450 mg tepotinib (2 pilloli) li tittiehed darba kuljum. It-trattament għandu jitkompla sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku.

Jekk tinqabeż doża ta' kuljum, din tista' tittiehed malli wiehed jiftakar fl-istess gurnata, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx skedata fi żmien 8 sigħat.

### Modifika fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi

Il-livell ta' tnaqqis fid-doża rakkomandat għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi huwa ta' 225 mg (pillola waħda) kuljum. Rakkomandazzjonijiet dettaljati għall-modifika fid-doża huma pprovduti fit-tabella li ġejja.

<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifika fid-doża</b>
Marda Interstizjali tal-Pulmun (ILD, <i>Interstitial Lung Disease</i> ) (ara sezzjoni 4.4)	Kull grad	Waqqaf TEPMETKO jekk ikun hemm suspett ta' ILD. Waqqaf TEPMETKO b'mod permanenti jekk tiġi kkonfermata ILD.
Žieda fl-ALT u/jew l-AST mingħajr žieda fil-bilirubina totali (ara sezzjoni 4.4)	ALT u/jew AST ta' aktar minn 5 darbiet sa 20 darba l-ULN	Waqqaf TEPMETKO sakemm l-ALT/AST jirkupraw għal-linja bażi. Jekk ikun hemm irkupru għal-linja bażi fi żmien 7 ijiem, erga' ibda TEPMETKO bl-istess doża; inkella erga' ibda TEPMETKO b'doża aktar baxxa.
	ALT u/jew AST ta' aktar minn 20 darba l-ULN	Waqqaf TEPMETKO b'mod permanenti.
Žieda fl-ALT u/jew l-AST flimkien ma' žieda fil-bilirubina totali fin-nuqqas ta' kolestasi jew emolisi (ara sezzjoni 4.4)	ALT u/jew AST ta' aktar minn 3 darbiet il-ULN b'bilirubina totali ta' aktar minn darbtejn il-ULN	Waqqaf TEPMETKO b'mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew oghla	Naqqas TEPMETKO għal 225 mg sakemm ir-reazzjoni avversa tirkupra għal $\leq$ grad 2. Tista' tiġi kkunsidrata anke l-interruzzjoni temporanja tat-trattament b'TEPMETKO għal mhux aktar minn 21 jum.

ULN=*upper limit of normal* (limitu ta' fuq tan-normal)

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (tneħhija tal-kreatinina ta' 30 sa 89 mL/min) (ara sezzjoni 5.2). Il-farmakokinetika u s-sigurtà ta' tepotinib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (tneħhija tal-kreatinina ta' inqas minn 30 mL/min) ma ġewx studjati. Għalhekk l-użu ta' TEPMETKO f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever mhuwiex rakkomandat.

Stimi tal-funzjoni tal-kliewi li jiddependu mill-kreatinina fis-serum (tneħhija tal-kreatinina jew rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli) għandhom jiġu interpretati b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child Pugh Klassi A) jew moderat (Child Pugh Klassi B) (ara sezzjoni 5.2). Il-farmakokinetika u s-sigurtà ta' tepotinib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh Klassi C) ma ġewx studjati. Għalhekk l-użu ta' TEPMETKO f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever mhuwiex rakkomandat.

## *Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tepotinib f'pazjenti pedjatriki taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

TEPMETKO huwa għall-użu orali. Il-pillola/pilloli għandha/għandhom tittiehed/jittieħdu mal-ikel u għandha/għandhom tinbela'/jinbelgħu shiħa/shaħ biex jiġi żgurat li tingħata d-doża shiħa.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Valutazzjoni tal-istat ta' bidliet li jaqbzū METex14

Meta tiġi osservata l-preżenza ta' bidliet li jwasslu għal qbiż ta' *METex14* bl-użu ta' kampjuni bbażati fuq it-tessut jew fuq il-plażma, huwa importanti li jintgħażel test validat tajjeb u robust biex jiġu evitati riżultati negattivi foloz jew pożittivi foloz. Għall-karatteristiċi ta' testijiet użati fi studji kliniċi, ara sezzjoni 5.1.

#### Marda interstizjali tal-pulmun u pulmonite

Ġiet irrappurtata marda interstizjali tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*) jew reazzjonijiet avversi li jixbhu ILD inkluża pulmonite f'pazjenti li rċevew tepotinib bħala monoterapija bil-kors tad-doża rakkomandata u jistgħu jkunu fatali (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi pulmonari li jindikaw reazzjonijiet li jixbhu ILD. TEPMETKO għandu jitwaqqaf u l-pazjenti għandhom jiġu investigati minnufih għal dijanjozi alternattiva jew etjoloġija speċifika tal-marda interstizjali tal-pulmun. TEPMETKO irid jitwaqqaf b'mod permanenti jekk tiġi kkonfermata marda interstizjali tal-pulmun u l-pazjent għandu jiġi ttrattat kif xieraq.

#### Monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied

Żieda fl-ALT u/jew l-AST ġiet irrappurtata f'pazjenti li rċevew tepotinib bħala monoterapija bil-kors tad-doża rakkomandat (ara sezzjoni 4.8).

L-enzimi tal-fwied (ALT u AST) u l-bilirubina għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda t-trattament b' TEPMETKO u wara dan, skont kif indikat klinikament. Jekk ikun hemm żidiet ta' grad 3 jew ogħla (ALT u/jew AST ta' aktar minn 5 darbiet il-ULN), huwa rakkomandat aġġustament jew twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Titwil ta' QTc

Titwil ta' QTc kien irrappurtat f'numru limitat ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti f'riskju li jiżviluppaw titwil ta' QTc, inklużi pazjenti b'disturbi magħrufa fl-elettroliti jew li jieħdu prodotti mediċinali fl-istess waqt magħrufa li għandhom effetti li jtaqlu l-QTc, huwa rakkomandat monitoraġġ kif indikat klinikament (eż. ECG, elettroliti).

### Effett tossiku fuq l-embrijun u l-fetu

Tepotinib jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jinghata lil nisa tqal. Huwa rakkomandat li jsiru testijiet tat-tqala f'nisa li jistgħu jōhorgū tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'TEPMETKO. In-nisa li jistgħu jōhorgū tqal u l-irgħiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

### Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' TEPMETKO flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP u P-gp jew ma' inibituri qawwija kemm ta' CYP3A kif ukoll ta' P-gp għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

### Interpretazzjoni tat-testijiet tal-laboratorju

Studji *in vitro* jissuggerixxu li tepotinib jew il-metabolit ewlieni tiegħu jinibixxu l-proteini tat-trasportatur tat-tubuli tal-kliewi t-trasportatur tal-katjoni organiċi (OCT, *organic cation transporter*) 2 u t-trasportaturi tat-tneħħija ta' ħafna mediċini u tossini (MATE, *multidrug and toxin extrusion transporters*) 1 u 2 (ara sezzjoni 5.2). Il-kreatinina hija sottostrat ta' dawn it-trasportaturi, u ż-żidiet osservati fil-kreatinina (ara sezzjoni 4.8) jistgħu jkunu r-riżultat ta' inibizzjoni ta' sekrezzjoni tubulari attiva aktar milli ta' hsara fil-kliewi. Meta wiehed iqis dan l-effett, l-istimi tal-funzjoni tal-kliewi li jiddependu mill-kreatinina fis-serum (tneħħija tal-kreatinina jew rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata) għandhom jiġu interpretati b'kawtela. F'każ ta' żieda tal-kreatinina fid-demm waqt it-trattament, huwa rakkomandat li ssir evalwazzjoni ulterjuri tal-funzjoni tal-kliewi biex jiġi eskluż l-indeboliment tal-kliewi.

### Kontenut ta' lactose

TEPMETKO fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq tepotinib

#### Indutturi ta' CYP u P-gp

Tepotinib huwa sottostrat tal-glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*) (ara sezzjoni 5.2). Indutturi qawwija ta' P-gp jista' jkollhom il-potenzjal li jnaqqsu l-esponiment għal tepotinib. Indutturi qawwija ta' CYP jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal tepotinib ukoll. L-użu fl-istess ħin ma' indutturi qawwija ta' CYP u P-gp (eż. carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's wort) għandu jiġi evitat.

#### Inibituri qawwija kemm ta' CYP3A kif ukoll ta' P-gp, u inibituri ta' P-gp

L-effett ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jew ta' inibituri ta' P-gp fuq TEPMETKO ma ġiex studjat klinikament. Madankollu, metabolizmu u *data in vitro* jissuggerixxu li l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A kif ukoll ta' P-gp jista' jżid l-esponiment għal tepotinib (ara sezzjoni 5.2), li jista' jżid l-incidanza u s-severità ta' reazzjonijiet avversi ta' tepotinib. L-użu ta' TEPMETKO flimkien ma' inibituri qawwija kemm ta' CYP3A kif ukoll ta' P-gp (eż. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) għandu jiġi evitat. Ukoll għall-inibituri ta' P-gp li mhumiex inibituri qawwija ta' CYP3A (eż. quinidine, verapamil) ma tistax tiġi eskluża żieda fl-esponiment għal tepotinib. Għalhekk, kawtela u monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi huma rakkomandati f'każ ta' użu flimkien.

### Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu

L-ġhoti flimkien ma' omeprazole fuq stonku mimli ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-profil farmakokinetiku ta' doża waħda ta' 450 mg tepotinib u l-metaboliti tiegħu (proporzjon ġeometriku medju għal tepotinib ta' 110% għall-AUC<sub>inf</sub> (CI ta' 90%: 102; 119) u ta' 104% għal C<sub>max</sub> (CI ta' 90%: 93; 117); kien osservat effett simili fuq il-metaboliti).

### Effetti ta' tepotinib fuq prodotti medicinali oħra

#### Sottostrati ta' P-gp

Tepotinib huwa inibitur ta' P-gp. Ġhoti ta' 450 mg tepotinib mill-ħalq darba kuljum għal 8 ijiem zied l-AUC tas-sottostrat sensitiv ta' P-gp dabigatran etexilate b'madwar 50% u s-C<sub>max</sub> b'madwar 40%. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dabigatran etexilate f'każ ta' użu flimkien. Huma rakkomandati kawtela u monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi ta' sustanzi oħra dipendenti minn P-gp b'indici terapewtiku dejjaq (eż. digoxin, aliskiren, everolimus, sirolimus) waqt l-ġhoti flimkien ma' TEPMETKO.

#### Sottostrati ta' BCRP

Tepotinib jista' jinibixxi t-trasport ta' sottostrati tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*) *in vitro* (ara sezzjoni 5.2). Huwa rakkomandat monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi ta' sottostrati sensitivi ta' BCRP (eż. rosuvastatin, methotrexate, topotecan) waqt l-ġhoti flimkien ma' TEPMETKO.

#### Sottostrati ta' OCT u MATE

Abbażi ta' *data in vitro*, tepotinib jew il-metabolit tiegħu jista' jkollhom il-potenzjal li jibdlu l-esponiment tas-sottostrati tat-trasportaturi OCT1 u 2 u MATE1 u 2 (ara sezzjoni 5.2). L-aktar eżempju klinikament rilevanti ta' sottostrati ta' dawn it-trasportaturi huwa metformin. Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-effetti kliniċi ta' metformin waqt l-ġhoti flimkien ma' TEPMETKO.

#### Sottostrati ta' CYP3A4

Ġhoti ta' aktar minn darba ta' 450 mg tepotinib mill-ħalq darba kuljum ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika tas-sottostrat sensitiv ta' CYP3A4, midazolam.

### Kontraċettivi ormonali

Bħalissa mhux magħruf jekk tepotinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku. Għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom iżidu metodu ta' barriera waqt it-ttrattament b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Ittestjar għat-tqala huwa rakkomandat f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal qabel ma jinbeda t-ttrattament b'TEPMETKO.

In-nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-ttrattament b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. In-nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom iżidu metodu ta' barriera waqt it-ttrattament b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.5).

Il-pazjenti rġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċezzjoni ta' barriera waqt it-trattament b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

### Tqala

M'hemmx *data* klinika dwar l-użu ta' tepotinib f'nisa tqal. Studji f'animali urew teratoġeniċità (ara sezzjoni 5.3). Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni u sejbiet fl-animali tepotinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal.

TEPMETKO m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'tepotinib minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. In-nisa li jistgħu joħroġu tqal jew il-pazjenti rġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

M'hemmx *data* rigward it-tneħħija ta' tepotinib jew tal-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija mreddgħa jew il-produzzjoni tal-ħalib. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

### Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-bniedem rigward l-effett ta' tepotinib fuq il-fertilità. Ma ġiet osservata l-ebda bidla morfoloġika fl-organi riproduttivi tal-irġiel jew tan-nisa fl-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien u fil-klieb, ħlief għal sekrezzjoni mnaqqsa fil-vesikoli seminali tal-firien irġiel b'esponent kliniku komparabbli għal dak tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

TEPMETKO m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni  $f \geq 20\%$  ta' dawk esposti għal tepotinib bid-doża rakkomandata fl-indikazzjoni mmirata huma edema (77.3% tal-pazjenti), l-aktar edema periferali (65.6%), nawżja (30.2%), ipoalbuminemija (28.5%), dijarea (27.8%) u žieda fil-kreatinina (27.1%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni  $f \geq 1\%$  tal-pazjenti huma edema periferali (3.1%), edema ġeneralizzata (2.1%) u ILD (1.4%).

Il-perċentwal ta' pazjenti li kellhom avvenimenti avversi li wasslu għal waqfien permanenti tat-trattament huwa ta' 23.7%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal waqfien permanenti tat-trattament  $f \geq 1\%$  tal-pazjenti huma edema periferali (4.5%), edema (1.0%), edema ġenitali (1.0%) u ILD (1.0%).

Il-perċentwal ta' pazjenti li kellhom avvenimenti avversi li wasslu għal waqfien temporanju tat-trattament huwa ta' 49.1%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal waqfien temporanju tat-trattament  $f \geq 2\%$  tal-pazjenti huma edema periferali (18.6%), žieda fil-kreatinina (5.8%), edema ġeneralizzata (3.8%), edema (3.8%), žieda fl-ALT (2.7%), nawżja (2.7%) u žieda fl-amylase (2.1%).

Il-perċentwal ta' pazjenti li kellhom avvenimenti avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża huwa ta' 34.0%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal tnaqqis fid-doża  $f \geq 2\%$  tal-pazjenti huma edema periferali (15.1%), žieda fil-kreatinina (3.1%), edema ġeneralizzata (2.7%) u edema (2.4%).

## Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti fil-lista ta' hawn taht jirriflettu esponiment għal tepotinib f' 484 pazjent b'diversi tumuri solidi rreġistrati f' hames studji *open-label* li fihom il-pazjenti rċevew tepotinib b'hala sustanza waħda b'doża ta' 450 mg darba kuljum. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq frekwenzi tal-avvenimenti avversi ta' kull kawża identifikati f' 291 pazjent esposti għal tepotinib bid-doża rakkomandata fl-indikazzjoni mmirata, filwaqt li l-frekwenzi għall-bidliet fil-parametri tal-laboratorju huma bbażati fuq aggravar mil-linja bażi b'mill-inqas grad wieħed u bidliet għal  $\geq$  grad 3. It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 27.6 ġimgħat (firxa 0 sa 220).

Il-frekwenzi pprezentati jistgħu ma jkunux attribwibbli kompletament għal tepotinib waħdu iżda jistgħu jinkludu kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti jew minn prodotti mediċinali oħra użati flimkien.

Is-severità tar-reazzjonijiet avversi giet evalwata abbażi tal-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), li jiddefinixxu grad 1 = ħfief, grad 2 = moderati, grad 3 = severi, grad 4 = ta' periklu għall-ħajja u grad 5 = mewt.

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminoloġija tal-frekwenza użata minn hawn 'il quddiem:

Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )

Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )

Mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ )

Rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ )

Rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ )

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

### **Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'NSCLC b'bidliet li jaqbzū METex14 (VISION)**

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi/Reazzjoni avversa</b>	<b>TEPMETKO N=291</b>		
	<b>Kategorija tal-frekwenza</b>	<b>Kull grad %</b>	<b>Grad <math>\geq 3</math> %</b>
<u>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</u>			
Tnaqqis fl-albumina *	Komuni ħafna	76	7.9
<u>Disturbi fil-qalb</u>			
Titwil tal-QT *	Komuni	2.1	
<u>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</u>			
Reazzjonijiet li jixbhu ILD <sup>a*</sup>	Komuni	2.7	0.3
<u>Disturbi gastrointestinali</u>			
Nawżja	Komuni ħafna	30	1.0
Dijarea	Komuni ħafna	28	0.3
Żieda fl-amylase *	Komuni ħafna	23	4.5
Żieda fil-lipase *	Komuni ħafna	18	4.5
Rimettar	Komuni ħafna	14	1.0
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			
Żieda fl-alkaline phosphatase (ALP) *	Komuni ħafna	48	1.7
Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) *	Komuni ħafna	43	4.1
Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) *	Komuni ħafna	34	3.1



Klassi tas-sistemi u tal-organi/Reazzjoni avversa	TEPMETKO N=291		
	Kategorija tal-frekwenza	Kull grad %	Grad ≥ 3 %
<u>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</u>			
Żieda fil-kreatinina *	Komuni hafna	55	0.3
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>			
Edema <sup>b*</sup>	Komuni hafna	77	13

\* Informazzjoni addizzjonali dwar ir-reazzjoni avversa rispettiva hija pprovduta hawn taht.

a tinkludi t-termini marda interstizjali tal-pulmun, pulmonite, insufficjenza respiratorja akuta

b tinkludi t-termini edema periferali, edema, edema ġeneralizzata, edema ġenitali, edema fil-wiċċ, edema lokalizzata, edema madwar l-ghajn, nefha periferali, edema fl-iskrotum

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### Marda interstizjali tal-pulmun

Marda interstizjali tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*) jew reazzjonijiet li jixbhu ILD ġew irrappurtati fi 8 pazjenti (2.7%), inkluż każ wiehed ta' grad 3 jew oghla; każijiet serji sehhew f'4 pazjenti (1.4%), każ wiehed kien fatali. It-trattament twaqqaf b'mod permanenti f'5 pazjenti u b'mod temporanju fi 3 pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' ILD kien ta' 9.4 ġimghat. Għal rakkomandazzjonijiet kliniċi, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

#### Żieda fl-enzimi tal-fwied

Żieda fl-ALT u/jew fl-AST wasslet għal waqfien permanenti tat-trattament f'pazjent wiehed u b'mod mhux frekwenti wasslet għal waqfien temporanju (3.1%) jew għal tnaqqis fid-doża (0.7%) ta' tepotinib. Iż-żmien medjan sal-ewwel żieda fl-ALT u/jew fl-AST ta' kwalunkwe grad irrappurtata bhala avveniment avvers mill-investigaturi kien ta' 6.1 ġimghat u iż-żmien medjan sakemm għaddiet kien ta' 4.9 ġimghat. 82% tal-pazjenti rkupraw mill-avvenimenti kollha. Għal rakkomandazzjonijiet kliniċi, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Żieda fl-ALP ma wasslet għall-ebda tnaqqis fid-doża, twaqqif temporanju tat-trattament jew twaqqif permanenti. Iż-żieda fl-ALP osservata ma kinitx assoċjata ma' kolestasi. Iż-żmien medjan sal-bidu għall-ewwel darba ta' żieda fl-ALP ta' kwalunkwe grad irrappurtata bhala avveniment avvers mill-investigaturi kien ta' 4.4 ġimghat u iż-żmien medjan sakemm għaddiet kien ta' 11-il ġimgha. 60% tal-pazjenti rkupraw mill-avvenimenti kollha.

#### Edema

L-aktar avveniment irrappurtat b'mod frekwenti kien edema periferali (65.6% tal-pazjenti), segwita minn edema (9.3%) u edema ġeneralizzata (5.8%). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-edema ta' kwalunkwe grad kien ta' 9.0 ġimghat u iż-żmien medjan sakemm għaddiet kien ta' 69 ġimgha. 17% tal-pazjenti rkupraw mill-avvenimenti kollha. 7.2% tal-pazjenti kellhom avvenimenti ta' edema li wasslu għal waqfien permanenti tat-trattament, li minnhom 4.5% kellhom edema periferali. 26% tal-pazjenti waqqfu t-trattament b'mod temporanju u 21% tal-pazjenti kellhom tnaqqis fid-doża minhabba edema. Edema periferali hafna drabi wasslet għal waqfien temporanju tat-trattament u għal tnaqqis fid-doża (19% u 15%, rispettivament). Avvenimenti ta' edema ġeneralizzata wasslu għal tnaqqis fid-doża fi 2.7% tal-pazjenti, għal waqfien temporanju tat-trattament fi 3.8% u għal waqfien permanenti f'0.7%.

### Żieda fil-kreatinina

Żieda fil-kreatinina wasslet għal waqfien permanenti tat-trattament f' 2 pazjenti (0.7%), waqfien temporanju tat-trattament f' 5.8% tal-pazjenti u tnaqqis fid-doża fi 3.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' żieda fil-kreatinina irrappurtata bħala avveniment avvers mill-investigaturi kien ta' 3.1 ġimgħat u iż-żmien medjan sakemm għaddiet kien ta' 11-il ġimgħa. 61% tal-pazjenti rkupraw mill-avvenimenti kollha. Iż-żidiet fil-kreatinina osservati huma maħsuba li jseħħu l-aktar minħabba inibizzjoni ta' sekrezzjoni tubulari tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

### Ipoalbuminemia

L-ipoalbuminemia dehret li ddum fit-tul iżda ma wasslitx għal twaqqif permanenti tat-trattament. Tnaqqis fid-doża (1.0%) u twaqqif temporanju (1.4%) seħħew b'mod mhux frekwenti. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' ipoalbuminemia ta' kwalunkwe grad irrappurtata bħala avveniment avvers mill-investigaturi kien ta' 9.4 ġimgħat; iż-żmien medjan sakemm għaddiet ma setax jiġi stmat. 27% tal-pazjenti rkupraw mill-avvenimenti kollha.

### Żieda fl-amylase jew fil-lipase

Iż-żidiet fl-amylase jew fil-lipase irrappurtati bħala avveniment avvers mill-investigaturi kienu mingħajr sintomi u ma kinux assoċjati ma' pankreatite. 3.1% tal-pazjenti waqqfu t-trattament b'mod temporanju u ma kien hemm l-ebda waqfien permanenti tat-trattament jew tnaqqis fid-doża. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' żieda fil-lipase/amylase ta' kwalunkwe grad kien ta' 12-il ġimgħa u iż-żmien medjan sakemm għaddiet kien ta' 5.9 ġimgħat. 65% tal-pazjenti rkupraw mill-avvenimenti kollha.

### Titwil tal-QTc

Titwil tal-QTcF għal > 500 ms kien osservat f' 6 pazjenti (2.1%) u titwil ta' QTcF b'mill-inqas 60 ms mil-linja bażi fi 15-il pazjent (5.2%) (ara sezzjoni 4.4). Is-sejbiet kienu iżolati u bla sintomi; is-sinifikanza klinika mhix magħrufa.

### Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Minn 291 pazjent b'bidliet li jaqbzu METex14 fl-istudju VISION li ngħataw 450 mg tepotinib darba kuljum, 78% kellhom 65 sena jew aktar, u 8% kellhom 85 sena jew aktar. L-okkorrenza ta' avvenimenti ta' grad  $\geq 3$  żdiedet bl-età. Avvenimenti serji relatati mat-trattament kienu aktar frekwenti f'pazjenti b'età ta'  $\geq 75$  sena u < 85 sena (19.8%) jew f'dawk b'età ta'  $\geq 85$  sena (20.8%) meta mqabbla ma' dawk iżgħar minn 65 sena (7.8%), għalkemm dan il-paragun huwa limitat minħabba d-daqs żgħir tal-kampjun ta' pazjenti b'età ta'  $\geq 85$  sena.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Tepotinib ġie investigat b'doži sa 1 261 mg, iżda l-esperjenza b'doži oġġla mid-doża terapewtika rakkomandata hija limitata.

Is-sintomi ta' doża eċċessiva huma mistennija li jkunu fil-firxa tar-reazzjonijiet avversi magħrufa (ara sezzjoni 4.8). M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal TEPMETKO. It-trattament ta' doża eċċessiva huwa mmirat għas-sintomi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ohra ta' kinase tal-proteini, Kodiċi ATC: L01EX21

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tepotinib huwa inibitur riversibbli ta' molekula żgħira tat-Tip I li jikkompeti ma' adenosine triphosphate (ATP) ta' MET. Tepotinib imblokka b'mod dipendenti mid-doża l-fosforilazzjoni ta' MET u s-sinjalazzjoni *downstream* dipendenti minn MET bħar-rotot ta' phosphatidylinositol 3-kinase/kinase tal-proteini B (PI3K/Akt) u ta' kinase tal-proteini attivata minn mitogen/kinase regolata minn sinjal ekstraċellulari (MAPK/ERK).

Tepotinib wera attività qawwija kontra t-tumur f'tumuri b'attivazzjoni onkogenika ta' *MET*, bħal bidliet li jaqbzu *METex14*.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### Elettrofizioloġija kardijaka

Fl-analiżi tal-konċentrazzjoni-QTc giet osservata żieda fl-intervall tal-QTc dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. Fid-doża rakkomandata, ma kienet osservata l-ebda żieda medja kbira fil-QTc (jiġifieri ta' > 20 ms) f'pazjenti b'diversi tumuri solidi. L-effett ta' tepotinib fuq il-QTc b'esponimenti supratherapewtiċi ma ġiex evalwat. Ara sezzjonijiet 4.4. u 4.8.

##### Osservazzjoni ta' stat ta' qbiż ta' *METex14*

Fi studji kliniċi, l-identifikazzjoni ta' bidliet li jaqbzu *METex14* kienet tiddependi fuq sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss bl-użu ta' RNA jew DNA (pazjent wiehed) estratti minn tessut tat-tumur inkorporat fil-paraffin iffissat bil-formalina (FFPE, *formalin-fixed paraffin embedded*) jew bl-użu ta' DNA mingħajr ċelluli mill-plażma li tiċċirkola. Barra minn hekk, metodu bbażat fuq reverse transcriptase polymerase chain reaction ibbażata fuq l-RNA speċifiku biex jiġu osservati bidliet li jaqbzu *METex14* minn tessut frisk iffriżat kien disponibbli għal pazjenti fil-Ġappun.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tepotinib giet evalwata fi studju bi grupp wiehed, *open-label* u b'aktar minn ċentru wiehed (VISION) f'pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) avanzat lokalment jew metastatiku b'bidliet li jaqbzu *METex14* (n = 275). Il-pazjenti kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) ta' 0 sa 1 u qatt ma kienu rċewew trattament qabel jew kellhom progressjoni tal-marda b'sa żewġ għażliet ta' terapiji sistemiċi minn qabel. Il-pazjenti newroloġikament stabbli b'metastasi fis-sistema nervuża ċentrali thallew jiehu sehem fl-istudju. Il-pazjenti b'bidliet li jattivaw ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) jew l-anaplastic lymphoma kinase (ALK) ġew esklużi. Il-pazjenti rċewew tepotinib bhala terapija tal-ewwel għażla (50%), tat-tieni għażla (32%) jew ta' għażliet suċċessivi (18%).

Il-pazjenti li rċevew tepotinib għal terapija tat-tieni għażla jew għal għażliet suċċessivi (n = 138) kellhom età medjana ta' 71 sena (firxa 41 sa 89 sena), 51% kienu nisa u 49% kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (55%), segwiti minn pazjenti Asjatiċi (38%) u qatt ma kienu pejpu qabel (54%) jew kienu jpejpu qabel (29%). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom età ta'  $\geq 65$  sena (75%) u 36% tal-pazjenti kellhom età ta'  $\geq 75$  sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti (96%) kellhom marda fi stadju IV, 80% kellhom istoloġija ta' adenokarċinoma. Tlettax fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi stabbli fil-moħħ. Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew terapija preċedenti għall-kanċer ibbażata fuq il-platinum u 53% tal-pazjenti kienu rċevew terapija għall-kanċer ibbażata fuq l-immunità, inklużi 37% tal-pazjenti li rċevew immunoterapija bħala monoterapija. Qbiż ta' METex14 ġie osservat b'mod prospettiv permezz ta' ttestjar tat-tessut tat-tumur fi 43% tal-pazjenti u permezz ta' ttestjar tal-plażma f'36% tal-pazjenti; 21% tal-pazjenti ttestjaw pożittivi biż-żewġ metodi.

Il-pazjenti rċevew 450 mg tepotinib darba kuljum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 6.67 xhur (firxa 0.03 sa 50.60).

Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kien rispons oġġettiv ikkonfermat (rispons shiħ jew rispons parzjali) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST v1.1, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1*) kif evalwat minn Kumitat ta' Analizi Indipendenti (IRC, *Independent Review Committee*). Kejl addizzjonali tar-riżultat tal-effikaċja kien jinkludi t-tul tar-rispons u s-sopravivenza mingħajr progressjoni evalwati minn IRC kif ukoll is-sopravivenza globali.

### Riżultati kliniċi fl-istudju VISION permezz ta' evalwazzjoni minn IRC

Parametru tal-effikaċja	Popolazzjoni globali N = 275	Pazjenti ttrattati qabel N = 138
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR, <i>objective response rate</i> ), % <sup>α</sup> [CI ta' 95%]	49.1 [43.0, 55.2]	44.2 [35.8, 52.9]
Tul medjan tar-rispons (mDoR, <i>median duration of response</i> ), xhur <sup>β</sup> [CI ta' 95%]	13.8 [9.9, 19.4]	11.1 [8.4, 18.5]

IRC=Kumitat ta' Analizi Indipendenti (*Independent Review Committee*), CI=intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*)

α Tinkludi biss rispons parzjali

β Stimu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier), CI ta' 95% għall-medjan bl-użu tal-metodu ta' Brookmeyer u Crowley

Ir-riżultat tal-effikaċja kien indipendenti mill-modalità tal-ittestjar (f'kampjuni tal-plażma jew tat-tumur) użata biex jiġi stabbilit l-istat ta' qbiż ta' METex14. Kienu osservati riżultati tal-effikaċja konsistenti fis-sottogruppi skont it-terapija preċedenti, il-preżenza ta' metastasi fil-moħħ jew l-età.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'TEPMETKO f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Bijodisponibbiltà assoluta medja ta' 71.6% kienet osservata għal doża waħda ta' 450 mg ta' tepotinib mogħtija wara l-ikel; il-hin medjan sas-C<sub>max</sub> kien ta' 8 sigħat (firxa minn 6 sa 12-il siegħa).

Il-preżenza tal-ikel (kolazzjon standard b'hafna xaħam u b'hafna kaloriji) ziedet l-AUC ta' tepotinib b'madwar 1.6 darbiet u s-C<sub>max</sub> b'darbtejn.

## Distribuzzjoni

Fil-plażma tal-bniedem, tepotinib huwa marbut ħafna mal-proteini (98%). Il-volum ta' distribuzzjoni (*V<sub>z</sub>*, *volume of distribution*) medju ta' tepotinib wara doża bi traċċatur ġol-vini (medja ġeometrika u *geoCV%*) kien ta' 574 L (14.4%).

Studji *in vitro* jindikaw li tepotinib huwa sottostrat tal-glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*) (ara sezzjoni 4.5).

## Bijotrasformazzjoni

B'mod globali, il-metabolizmu huwa rotta ewlenija ta' eliminazzjoni, iżda l-ebda rotta metabolika waħda ma kienet responsabbli għal aktar minn 25% tal-eliminazzjoni ta' tepotinib. Ġie identifikat metabolit ewlieni wieħed biss li jiċċirkola fil-plażma, MSC2571109A. Il-metabolit ewlieni li jiċċirkola jikkontribwixxi biss b'mod limitat għall-effikaċja globali ta' tepotinib fil-bnedmin.

## Studji ta' interazzjoni farmakokinetika in vitro

*Effetti ta' tepotinib fuq trasportaturi oħra:* F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti tepotinib jew il-metabolit ewlieni tiegħu li jiċċirkola jinibixxu P-gp, BCRP, OCT1 u 2 u MATE1 u 2. F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti tepotinib ma jippreżenta l-ebda riskju għall-polypeptide li jgħorr l-anjoni organiċi (OATP, *organic-anion-transporting polypeptide*) 1B1 u OATP1B3 jew trasportatur tal-anjoni organiċi (OAT, *organic anion transporter*) 1 u 3.

*Effetti ta' tepotinib fuq UDP-glucuronosyltransferase (UGT):* F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti tepotinib huwa inibitur ta' UGT1A9, iżda r-rilevanza klinika mhix magħrufa. F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti tepotinib u l-metabolit ewlieni tiegħu li jiċċirkola mhumiex inibituri tal-isoformi l-oħra (UGT1A1/3/4/6 u 2B7/15/17).

*Effetti ta' tepotinib fuq l-enzimi CYP 450:* F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti la tepotinib u lanqas il-metabolit ewlieni li jiċċirkola ma jirrapprezentaw riskju ta' inibizzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP2E1. Tepotinib jew il-metabolit ewlieni tiegħu li jiċċirkola ma jinduċux CYP1A2 u 2B6.

## Eliminazzjoni

Wara għoti ġol-vina ta' doži ta' darba, ġiet osservata tneħħija sistemika totali (medja ġeometrika u *geoCV%*) ta' 12.8 L/siegħa.

Wara għoti orali ta' darba ta' doża radjutikkettata ta' 450 mg tepotinib, fil-biċċa l-kbira tepotinib kien imneħħi mal-ippurgar (madwar 78% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar), bl-eskrezzjoni fl-awrina kienet rotta ta' eskrezzjoni minuri.

L-eskrezzjoni biljari ta' tepotinib hija rotta ta' eliminazzjoni ewlenija. Tepotinib mhux mibdul jirrappreżenta 45% u 7% tad-doża radjuattiva totali fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Il-metabolit ewlieni li jiċċirkola ammonta għal madwar 3% biss tad-doża radjuattiva totali fl-ippurgar.

Il-*half-life* effettiva għal tepotinib hija ta' madwar 32 siegħa. Wara għoti ta' aktar minn darba ta' kuljum ta' 450 mg tepotinib, l-akkumulazzjoni medjana kienet ta' 2.5 darbiet għas- $C_{max}$  u 3.3 darbiet għall- $AUC_{0-24sgha}$ .

## Dipendenza fuq id-doża u ż-żmien

L-esponiment għal tepotinib jizdied bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonali mad-doża fil-firxa tad-doża klinikament rilevanti sa 450 mg. Il-farmakokinetika ta' tepotinib ma nbidlitx maż-żmien.

### Popolazzjonijiet speċjali

Analiżi kinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-età (firxa 18 sa 89 sena), razza, sess tal-persuna jew piż tal-ġisem, fuq il-farmakokinetika ta' tepotinib. *Data* dwar l-etniċità minbarra dik Kawkasa jew Asjatika hija limitata.

### Indeboliment tal-kliwi

Ma kien hemm l-ebda bidla klinikament sinifikattiva fl-esponiment f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif u moderat. Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 30 mL/min) ma kinux inkluzi fi studji kliniċi.

### Indeboliment tal-fwied

Wara doża orali ta' darba ta' 450 mg, l-esponiment għal tepotinib kien simili f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A), u kien kemxejn inqas (l-AUC 13% inqas u s-C<sub>max</sub> 29% inqas) f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom. Abbażi ta' konċentrazzjonijiet ta' tepotinib mhux marbut, l-AUC kienet madwar 13% u 24% oġġla f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom. Il-farmakokinetika ta' tepotinib ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh Klassi C).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika jew effett tossiku minn doži ripetuti ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

### Effett tossiku fuq il-ġeni

Fi studji *in vitro* u *in vivo* ma ġewx osservati effetti mutaġeniċi jew ġenotossiċi ta' tepotinib. Madankollu, l-oġġla doża possibbli użata fit-test tal-mikronukleu *in vivo* fil-firien ipprovdiet esponiment sistemiku stmat viċin 3 darbiet inqas mill-esponiment kliniku tal-plażma. Il-metabolit ewlieni li jiċċirkola ntwera li mhux mutaġeniku.

### Karċinogeniċità

Ma sarux studji biex jiġi evalwat il-potenzjal karċinogeniku ta' tepotinib.

### Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fl-ewwel studju orali dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu, fniek tqal irċevew doži ta' 50, 150, u 450 mg tepotinib hydrochloride hydrate kull kg kuljum matul l-organogenezi. Id-doża ta' 450 mg kull kg (madwar 61% tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' TEPMETKO 450 mg darba kuljum abbażi tal-AUC) twaqqfet minhabba effetti tossiċi severi fl-omm. Fil-grupp ta' 150 mg kull kg (madwar 40% tal-esponiment fil-bniedem bid-doża klinika ta' 450 mg), żewġ annimali kellhom korriment spontanju u annimal wieħed miet qabel iż-żmien. Il-piż tal-ġisem medju tal-fetu naqas b'doži ta'  $\geq 150$  mg kull kg kuljum. Żieda dipendenti mid-doża ta' malformazzjonijiet skeletriċi, inkluzi rotazzjoni ħażina tas-saqajn ta' quddiem u/jew ta' wara flimkien ma' skapula deformata u/jew klavikula u/jew l-għadma li tiffurma l-għarqub u/jew l-għadma tal-għaksa tas-sieq f'pożizzjoni mhux tajba, kienet osservata b'50 mg kull kg (madwar 14% tal-esponiment fil-bniedem bid-doża klinika ta' 450 mg) u 150 mg kull kg kuljum.

Fit-tieni studju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu, il-fniek tqal irċevew doži orali ta' 0.5, 5, u 25 mg tepotinib hydrochloride hydrate kull kg kuljum matul l-organogenezi. Ġew osservati żewġ feti malformati b'rotazzjoni hażina tas-saqajn ta' wara: wiehed fil-grupp ta' 5 mg kull kg (madwar 0.21% tal-esponent fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' TEPMETKO 450 mg darba kuljum abbażi tal-AUC) u iehor fil-grupp ta' 25 mg kull kg (madwar 1.3% tal-esponent fil-bniedem bid-doża klinika ta' 450 mg), flimkien ma' incidenza ġeneralment miżjuda ta' feti b'iperestensjoni tar-riġlejn ta' wara.

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'tepotinib biex tiġi evalwata l-possibbiltà ta' indeboliment tal-fertilità. Ma ġewx osservati bidliet morfologiċi fl-organi riproduttivi tal-irġiel jew tan-nisa fl-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien u l-klieb, hlief għal sekrezzjoni mnaqqsa fil-vesikoli seminali tal-firien irġiel fi studju ta' 4 ġimgħat dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti b'450 mg kull kg kuljum (paragunabbli mal-esponent tal-bniedem bid-doża klinika ta' 450 mg).

### Valutazzjoni tar-riskju ambjentali

Studji dwar il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li tepotinib għandu l-potenzjal li jkun persistenti hafna u tossiku għall-ambjent.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Mannitol  
Colloidal anhydrous silica  
Crospovidone  
Magnesium stearate  
Microcrystalline cellulose

#### Kisja b'rita

Hypromellose  
Lactose monohydrate  
Macrogol  
Triacetin  
Iron oxide aħmar (E172)  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tal-Aluminju/Polyvinyl chloride-polyethylene-polyvinylidene chloride-polyethylene-polyvinyl chloride (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Pakkett ta' 60 pillola miksija b'rita.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3). Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
In-Netherlands

## **8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1596/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPMETKO 225 mg pilloli miksija b'rita  
tepotinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 225 mg tepotinib (bħala hydrochloride hydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksija b'rita.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
In-Netherlands

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1596/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tepmetko

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

TEPMETKO 225 mg pilloli  
tepotinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Europe B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### TEPMETKO 225 mg pilloli miksija b'rita tepotinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu TEPMETKO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TEPMETKO
3. Kif għandek tiehu TEPMETKO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen TEPMETKO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu TEPMETKO u għalxiex jintuża

TEPMETKO fih is-sustanza attiva tepotinib. Dan jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha "inibituri ta' kinase tal-proteini" li jintużaw biex jittrattaw il-kanċer.

TEPMETKO jintuża biex jittratta adulti b'kanċer tal-pulmun li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem jew li ma jistax jitneħħa permezz ta' kirurġija. Il-mediċina tingħata, meta ċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom bidla fil-gene *MET* (*mesenchymal-epithelial transition factor* - fattur ta' tranzizzjoni epiteljali tal-mesenchyma), u trattament preċedenti ma għenx biex iwaqqaf il-marda tiegħek.

Bidla fil-gene *MET* tista' twassal għall-produzzjoni ta' proteina mhux normali, li mbagħad tista' tikkawża tkabbir mhux ikkontrollat taċ-ċelluli u kanċer. Billi jimblokka l-azzjoni tal-proteina mhux normali, TEPMETKO jista' iwaqqaf il-kanċer milli jikber jew inaqqas ir-rata tat-tkabbir tiegħu. Jista' wkoll jgħin biex iċekken il-kanċer.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TEPMETKO

##### Tihux TEPMETKO

- jekk inti allergiku għal tepotinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina jekk għandek xi mistoqsijiet.

### Problemi tal-pulmun jew tan-nifs

TEPMETKO kultant jista' jikkawża diffikultajiet f'daqqa biex tiehu n-nifs li jistgħu jkunu assoċjati ma' deni u sogħla. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi sintomi godda jew li sejrjn għall-aghhar (ara sezzjoni 4) peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni serja tal-pulmun (marda interstizjali tal-pulmun) li tehtieg atenzjoni immedjata. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jittrattak b'mediċini oħra u jinterrompi t-trattament tiegħek b'TEPMETKO.

### Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demmm biex jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek qabel ma tiġi ttrattat/a b'TEPMETKO, u kif mehtieg waqt it-trattament.

### Monitoraġġ tal-funzjoni tal-qalb

It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet tal-ECG kif mehtieg waqt it-trattament biex jiċċekkja jekk TEPMETKO jaffettwax ir-ritmu tal-qalb tiegħek.

### Kontraċezzjoni

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża waqt it-tqala għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx. L-irgħiel u n-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jiggwidak dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni. Ara "Tqala" hawn taht.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina ma ġietx studjata f'pazjenti taht 18-il sena.

### **Mediċini oħra u TEPMETKO**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jaffettwaw kemm jaħdem tajjeb TEPMETKO:

- carbamazepine - użat biex jittratta aċċessjonijiet epilettici jew uġiġh fin-nervituri
- phenytoin – użat biex jittratta aċċessjonijiet epilettici
- rifampicin – użat biex jittratta t-tuberkulozi (TB, *tuberculosis*)
- St. John's wort – mediċina mill-ħxejjex użata biex tittratta d-depressjoni
- itraconazole jew ketoconazole – użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi
- ritonavir, saquinavir jew nelfinavir – użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- quinidine jew verapamil – użati biex jittrattaw tahbit irregolari tal-qalb

TEPMETKO jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-mediċini li ġejjin u/jew iżid l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini:

- dabigatran – użat biex jipprevjeni puplesija jew trombozi fil-vini/embolizmu fil-pulmun
- digoxin – użat biex jittratta tahbit irregolari tal-qalb jew problemi oħra tal-qalb
- aliskiren – użat biex jittratta pressjoni għolja
- everolimus – użat biex jittratta l-kanċer
- sirolimus – użat biex jipprevjeni r-rifjut tal-organu f'pazjenti li rċevew trapjant
- rosuvastatin – użat biex jittratta livelli għoljin ta' xaħam fid-demmm
- methotrexate – użat biex jittratta mard infjammatorju jew kanċer
- topotecan – użat biex jittratta l-kanċer
- metformin – użat biex jittratta d-dijabete

### **Tqala u treddiġh**

#### Tqala

Tihux TEPMETKO jekk inti tqila jew tissuspetta li inti tqila, jekk mhux bil-parir tat-tabib tiegħek. Din il-mediċina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek. Huwa rakkomandat ittestjar għat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'TEPMETKO.

### Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Jekk inti mara u jista' jkollok it-tfal, għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni effettiv biex tevita li toħroġ tqila waqt it-trattament b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiehu kontraċettivi ormonali (eż. "il-pill") għax se jkollok bżonn it-tieni metodu ta' kontraċezzjoni matul dan iż-żmien.

Jekk inti raġel, għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni li jkun barriera biex tevita li s-sieħba tiegħek toħroġ tqila, waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'TEPMETKO u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

It-tabib tiegħek ser jiggwidak dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk TEPMETKO jistax jgħaddi għat-tarbija permezz tal-ħalib tas-sider. Ieqaf redda' t-tarbija tiegħek waqt li qed tiġi ttrattata b'din il-medicina u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

TEPMETKO m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

### **TEPMETKO fih lactose**

TEPMETKO fih 4.4 mg ta' lactose monohydrate f'kull pillola. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

## **3. Kif għandek tiehu TEPMETKO**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija 2 pilloli ta' TEPMETKO li jittiehdu mill-ħalq darba kuljum. Tista' tkompli tiehu din il-medicina kuljum sakemm tkun qed tibbenefika minnha u ma jkollokx effetti sekondarji intollerabbli. F'każ ta' effetti sekondarji intollerabbli, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tnaqqas id-doża għal pillola waħda kuljum jew biex twaqqaf it-trattament għal xi jiem.

Ħu l-pilloli mal-ikel jew ftit wara ikla, iblahom shaħ u tomgħodhomx. Dan jiżgura li d-doża kollha tidhol fis-sistema tiegħek.

### **Jekk tiehu TEPMETKO aktar milli suppost**

L-esperjenza b'doża eċċessiva ta' TEPMETKO hija limitata. Sintomi ta' doża eċċessiva x'aktarx ikunu simili għal dawk imsemmija taħt effetti sekondarji possibbli (ara sezzjoni 4). Jekk tiehu TEPMETKO aktar milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek.

### **Jekk tinsa tiehu TEPMETKO**

Jekk tinsa tiehu doża ta' TEPMETKO, ħudha malli tiftakar. Jekk id-doża li jmiss tiegħek hija fi żmien 8 sigħat, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu u ħu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### **Effetti sekundarji serji**

###### Problemi tal-pulmun jew tan-nifs

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi sintomi godda jew li sejrjn għall-aġħar bhal diffikultajiet f'daqqa biex tieħu n-nifs, soġħla jew deni. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni serja tal-pulmun (marda interstizjali tal-pulmun) li tehtieg' attenzjoni medika immedjata. Dan l-effett sekundarju huwa komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10).

##### **Effetti sekundarji oħra**

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekundarji oħra. Dawn jistgħu jinkludu:

###### Effetti sekundarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Nefha kkawzata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-gisem (edema)
- Thossok imdardar (nawżja) jew tirremetti
- Dijarea
- Livelli għoljin ta' kreatinina fid-demmm (sinjal ta' possibbiltà ta' problemi tal-kliewi)
- Livelli għoljin ta' alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase jew alkaline phosphatase fid-demmm (sinjal ta' possibbiltà ta' problemi tal-fwied)
- Livelli għoljin ta' amylase jew lipase fid-demmm (sinjal ta' possibbiltà ta' problemi diġestivi)
- Livelli mnaqqsa tal-proteina albumina fid-demmm

###### Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Bidla fl-attività elettrika tal-qalb osservata minn ECG (titwil tal-QT)

##### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### 5. Kif taħzen TEPMETKO

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg' jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih TEPMETKO**

- Is-sustanza attiva hi tepotinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 225 mg tepotinib (bħala hydrochloride hydrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol, colloidal anhydrous silica, crospovidone, magnesium stearate u microcrystalline cellulose fil-qalba tal-pillola u hypromellose, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2, "TEPMETKO fih lactose"), macrogol, triacetin, iron oxide aħmar (E172) u titanium dioxide (E171) fil-kisja b'rita.

### **Kif jidher TEPMETKO u l-kontenut tal-pakkett**

TEPMETKO pilloli miksija b'rita huma roża bajdanija, ovali, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'daq ta' madwar 18x9 mm u intaljati b'"M" fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra. Kull pakkett fih 60 pillola f'folja trasparenti, li tikkonsisti minn fojl kompost minn ħafna saffi u għata tal-aluminju.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
In-Netherlands

### **Il-Manifattur**

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Il-Ġermanja

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.