

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPMETKO 225 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tepotinib 225 mg (sub formă de clorhidrat hidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 4,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de culoare alb-rozalie, oval, biconvex, cu dimensiunea de aproximativ 18 x9 mm, marcat cu „M” pe o parte și neted pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TEPMETKO administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care prezintă modificări care duc la ignorarea exonului 14 al genei factorului de tranziție mezenchimală-epitelială (*MET*ex14), care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu imunoterapie și/sau chimioterapie pe bază de săruri de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Înainte de inițierea tratamentului cu TEPMETKO, trebuie confirmată prezența modificărilor de ignorare a *MET*ex14, prin intermediul unei metode de testare validate (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doze

Doza recomandată este de 450 mg tepotinib (2 comprimate) administrată o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficiu clinic.

Dacă o doză zilnică este omisă, aceasta poate fi luată imediat ce pacientul își amintește în aceeași zi, cu excepția cazului în care următoarea doză trebuie luată în decurs de 8 ore.

Modificarea dozelor în caz de reacții adverse

Nivelul recomandat de reducere a dozei pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse este de 225 mg (1 comprimat) pe zi. Recomandările detaliate pentru modificarea dozei sunt furnizate în tabelul de mai jos.

Reacția adversă	Severitatea	Modificarea dozei
Boală pulmonară interstițială (BPI) (vezi pct. 4.4)	Orice grad	Întrerupeți administrarea TEPMETKO dacă se suspectează BPI. Încetați definitiv administrarea TEPMETKO dacă BPI se confirmă.
Creșterea valorilor ALT și/sau AST fără creșterea valorilor bilirubinei totale (vezi pct. 4.4)	Valoarea ALT și/sau AST mai mare de 5 ori până la 20 ori decât LSVN	Întrerupeți administrarea TEPMETKO până la recuperarea la valoarea ALT/AST inițială. Dacă recuperarea la valoarea inițială survine în decurs de 7 zile, reluați administrarea TEPMETKO cu aceeași doză; altfel, reluați administrarea TEPMETKO cu doză redusă.
	Valoarea ALT și/sau AST mai mare de 20 ori decât LSVN	Încetați definitiv administrarea TEPMETKO.
Creșterea valorilor ALT și/sau AST cu creșterea valorilor bilirubinei totale, în absența colestazei sau a hemolizei (vezi pct. 4.4)	Valoarea ALT și/sau AST mai mari de 3 ori decât LSVN, cu bilirubină totală mai mare de 2 ori decât LSVN	Încetați definitiv administrarea TEPMETKO.
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Gradul 3 sau peste	Reduceți TEPMETKO la 225 mg până când reacția adversă se recuperează la gradul ≤ 2 . Poate fi avută în vedere o întrerupere temporară a tratamentului cu TEPMETKO pentru cel mult 21 de zile.

LSVN = limita superioară a valorilor normale

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 89 ml/minut) (vezi pct. 5.2). Farmacocinetica și siguranța tepotinibului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/minut) nu au fost studiate. Prin urmare, utilizarea TEPMETKO la pacienții cu insuficiență renală severă nu este recomandată.

Estimările funcției renale care se bazează pe creatinina serică (clearance al creatininei sau rată estimată a filtrării glomerulare) trebuie interpretate cu precauție (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child Pugh A) sau moderată (clasa Child Pugh B) (vezi pct. 5.2). Farmacocinetica și siguranța tepotinibului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C) nu au fost studiate. Prin urmare, utilizarea TEPMETKO la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată.

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tepotinibului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

TEPMETKO este destinat administrării orale. Comprimatul(ele) trebuie luate împreună cu alimente și trebuie înghițit(e) întreg(i) pentru a se asigura administrarea dozei complete.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului modificărilor de ignorare *METex14*

Atunci când se detectează prezența modificărilor care duc la ignorarea *METex14* utilizând probe fie pe bază de țesut, fie pe bază de plasmă, este important să se aleagă un test bine validat și robust, pentru a evita rezultatele fals negative sau fals pozitive. Pentru caracteristicile testelor utilizate în studiile clinice, vezi pct. 5.1.

Boală pulmonară interstițială și pneumonită

S-au raportat boală pulmonară interstițială (BPI) sau reacții adverse asemănătoare BPI, incluzând pneumonită, la pacienții cărora li s-a administrat tepotinib în monoterapie în schema de dozare recomandată, și acestea pot fi letale (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista eventuale simptome pulmonare care indică reacții asemănătoare BPI. Administrarea TEPMETKO trebuie întreruptă, iar pacienții trebuie investigați cu promptitudine pentru diagnostice alternative sau pentru o etiologie specifică a bolii pulmonare interstițiale. Administrarea TEPMETKO trebuie încetată definitiv dacă se confirmă boala pulmonară interstițială, iar pacientul trebuie tratat corespunzător.

Monitorizarea enzimelor hepatice

S-a raportat creșterea valorilor ALT și/sau AST la pacienții care au primit tepotinib în monoterapie în schema de dozare recomandată (vezi pct. 4.8).

Trebuie monitorizate enzimele hepatice (ALT și AST) și bilirubina înainte de începerea tratamentului cu TEPMETKO și ulterior, conform indicațiilor clinice. Dacă apar creșteri de gradul 3 sau peste (valori ale ALT și/sau AST mai mari de 5 ori decât LSVN), se recomandă ajustarea dozei sau oprirea administrării (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QTc

Prelungirea intervalului QTc a fost raportată la un număr limitat de pacienți (vezi pct. 4.8). La pacienții care prezintă riscul apariției prelungirii intervalului QTc, inclusiv pacienții cu tulburări electrolitice cunoscute sau care iau concomitent medicamente despre care se cunoaște că au efecte de prelungire a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea după cum este indicat din punct de vedere clinic (de exemplu ECG, electroliți).

Toxicitate embriofetală

Tepotinib poate provoca efecte dăunătoare fetale atunci când este administrat femeilor gravide. Se recomandă testarea pentru depistarea sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă, înainte de a iniția tratamentul cu TEPMETKO. Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Interacțiuni cu alte medicamente

Utilizarea concomitentă a TEPMETKO împreună cu inductori puternici ai CYP și gp-P sau cu inhibitori puternici duali ai CYP3A și gp-P trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Interpretarea testelor de laborator

Studiile *in vitro* sugerează că tepotinibul sau metabolitul său principal inhibă transportorul cationic organic (OCT) 2 al proteinelor transportoare ale secreției tubulare renale și transportorii pentru multiple medicamente și extruzie a toxinelor (MATE) 1 și 2 (vezi pct. 5.2). Creatinina este un substrat al acestor transportori, iar creșterile observate ale valorilor creatininei (vezi pct. 4.8) pot fi rezultatul inhibării secreției tubulare active, mai degrabă decât al leziunilor renale. Evaluările funcției renale care se bazează pe creatinina serică (clearance al creatininei sau rată estimată a filtrării glomerulare) trebuie interpretate cu precauție având în vedere acest efect. În cazul creșterii valorilor creatininei sanguine în timpul tratamentului, se recomandă evaluarea suplimentară a funcției renale, pentru a exclude insuficiența renală.

Conținut de lactoză

TEPMETKO conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra tepotinibului

Inductori ai CYP și gp-P

Tepotinibul este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) (vezi pct. 5.2). Inductorii puternici ai gp-P pot avea potențialul de a reduce expunerea la tepotinib. Inductorii puternici ai CYP pot, de asemenea, reduce expunerea la tepotinib. Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP și gp-P (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampicină, sunătoare) trebuie evitată.

Inhibitori puternici duali ai CYP3A și gp-P și inhibitori ai gp-P

Efectul inhibitorilor puternici ai CYP3A sau al inhibitorilor gp-P asupra TEPMETKO nu a fost studiat clinic. Cu toate acestea, metabolismul și datele *in vitro* sugerează că utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inhibitori puternici ai CYP3A și inhibitori ai gp-P pot crește expunerea la tepotinib (vezi pct. 5.2), ceea ce ar putea crește incidența și severitatea reacțiilor adverse ale tepotinibului. Utilizarea concomitentă a TEPMETKO împreună cu inhibitori puternici duali ai CYP3A și inhibitori ai gp-P (de exemplu itraconazol, ketoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) trebuie evitată. De asemenea, pentru inhibitorii gp-P care nu sunt inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu chinidină, verapamil), nu poate fi exclusă o creștere a expunerii la tepotinib. Prin urmare, se recomandă prudență și monitorizarea reacțiilor adverse în cazul utilizării concomitente.

Agenti pentru reducerea acidității

Administrarea concomitentă a omeprazolului în condiții de consum alimentar nu a avut niciun efect relevant clinic asupra profilului farmacocinetic al unei doze unice de tepotinib 450 mg și ametaoliților săi (raportul mediilor geometrice pentru tepotinib de 110% pentru ASC_{inf} (ÎÎ 90%: 102; 119) și de 104% pentru C_{max} (ÎÎ 90%: 93; 117); s-a observat un efect similar asupra metaboliților).

Efectele tepotinibului asupra altor medicamente

Substraturi ale gp-P

Tepotinibul este un inhibitor al gp-P. Administrarea de tepotinib 450 mg pe cale orală o dată pe zi timp de 8 zile a crescut ASC a etexilatului de dabigatran, un substrat sensibil al gp-P, cu aproximativ 50% și C_{max} cu aproximativ 40%. Ajustarea dozei de dabigatran etexilat poate fi necesară în cazul utilizării concomitente. Se recomandă prudență și monitorizarea reacțiilor adverse ale altor substanțe dependente de gp-P cu index terapeutic îngust (de exemplu digoxină, aliskiren, everolimus, sirolimus) în timpul administrării concomitente cu TEPMETKO.

Substraturi ale BCRP

Tepotinibul poate inhiba transportul substraturilor proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP) *in vitro* (vezi pct. 5.2). Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse ale substraturilor sensibile ale BCRP (de exemplu rosuvastatină, metotrexat, topotecan) în timpul administrării concomitente cu TEPMETKO.

Substraturi ale OCT și MATE

Pe baza datelor *in vitro*, tepotinibul sau metabolitul său au potențialul de a modifica valorile de expunere la substraturile transportorilor OCT1 și 2 și MATE1 și 2 (vezi pct. 5.2). Exemplul cel mai relevant din punct de vedere clinic de substrat al acestor transportori este metformina. Se recomandă monitorizarea efectelor clinice ale metforminei în timpul administrării concomitente cu TEPMETKO.

Substraturi ale CYP3A4

Mai multe administrări de tepotinib 450 mg pe cale orală o dată pe zi nu au avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii substratului sensibil al CYP3A4, midazolam.

Contraceptive hormonale

În prezent nu se cunoaște dacă tepotinibul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să adauge o metodă de barieră în timpul tratamentului cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și la femei

Se recomandă testarea pentru depistarea sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de a iniția tratamentul cu TEPMETKO.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză. Femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să adauge o metodă de barieră în timpul tratamentului cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.5).

Pacienții bărbați cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive de barieră în timpul tratamentului cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.

Sarcina

Nu există date clinice cu privire la utilizarea tepotinibului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat teratogenitate (vezi pct. 5.3). Pe baza mecanismului de acțiune și a descoperirilor la animale, tepotinibul poate provoca efecte dăunătoare fetale atunci când este administrat femeilor gravide.

TEPMETKO nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu tepotinib. Femeile aflate la vârsta fertilă sau pacienții bărbați cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie informați cu privire la posibilele riscuri asupra fătului.

Alăptarea

Nu există date cu privire la secreția tepotinibului sau a metaboliților săi în laptele uman sau cu privire la efectele acestuia asupra copilului alăptat sau a producției de lapte. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul tepotinibului asupra fertilității. Nu au fost observate modificări morfologice ale organelor de reproducere masculine sau feminine în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate la șobolan și câine, cu excepția reducerii secreției veziculelor seminale ale șobolanilor masculi, la valori clinice de expunere comparabile cu cele de la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TEPMETKO nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la $\geq 20\%$ dintre pacienții expuși la tepotinib la doza recomandată în indicația țintă sunt edemul (77,3% dintre pacienți), în principal edem periferic (65,6%), greața (30,2%), hipoalbuminemia (28,5%), diareea (27,8%) și creșterea valorii creatininei (27,1%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave la $\geq 1\%$ dintre pacienți sunt edemul periferic (3,1%), edemul generalizat (2,1%) și BPI (1,4%).

Procentul de pacienți care au prezentat reacții adverse care au dus la încetarea definitivă a tratamentului este de 23,7%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la încetarea definitivă a administrării la $\geq 1\%$ dintre pacienți sunt edemul periferic (4,5%), edemul (1,0%), edemul genital (1,0%) și BPI (1,0%).

Procentul de pacienți care au prezentat reacții adverse care au dus la întreruperea temporară a tratamentului este de 49,1%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea temporară la $\geq 2\%$ dintre pacienți sunt edemul periferic (18,6%), creșterea valorilor creatininei (5,8%), edemul generalizat (3,8%), edemul (3,8%), creșterea valorilor ALT (2,7%), greața (2,7%) și creșterea valorilor amilazei (2,1%).

Procentul de pacienți care au prezentat reacții adverse care au dus la reducerea dozei este de 34,0%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la reducerea dozei la $\geq 2\%$ dintre pacienți sunt edemul periferic (15,1%), creșterea valorilor creatininei (3,1%), edemul generalizat (2,7%) și edemul (2,4%).

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise în lista de mai jos reflectă expunerea la tepotinib la 484 de pacienți cu diferite tumori solide, înrolați în cinci studii în regim deschis, în care pacienților li s-a administrat tepotinib în monoterapie, la o doză de 450 mg o dată pe zi. Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele reacțiilor adverse de toate cauzele, identificate la 291 pacienți expuși la tepotinib la doza recomandată în indicația țintă, în timp ce frecvențele modificărilor parametrilor de laborator se bazează pe agravarea față de momentul inițial cu cel puțin 1 grad și trecerile la \geq gradul 3. Durata mediană a tratamentului a fost de 27,6 săptămâni (interval cuprins între 0 și 220).

Este posibil ca frecvențele prezentate să nu poată fi pe deplin atribuite tepotinibului administrat în monoterapie, ci pot include contribuții ale bolilor subiacente sau ale altor medicamente utilizate concomitent.

Severitatea reacțiilor adverse a fost evaluată pe baza Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimentele Adverse (CTCAE), care definesc gradul 1 = ușor, gradul 2 = moderat, gradul 3 = sever, gradul 4 = cu risc vital și gradul 5 = deces.

Următoarele definiții se aplică terminologiei referitoare la frecvență, utilizată în continuare:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții adverse la pacienții cu NSCLC care prezentau modificări de ignorare a METex14 (VISION)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe / Reacția adversă	TEPMETKO N=291		
	Categorie de frecvență	Toate gradele %	Gradul ≥ 3 %
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>			
Scădere a valorilor albuminei *	Foarte frecvente	76	7,9
<u>Tulburări cardiace</u>			
Prelungirea intervalului QT *	Frecvente	2,1	
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>			
Reacții asemănătoare BPI ^{a*}	Frecvente	2,7	0,3
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>			
Greață	Foarte frecvente	30	1,0
Diaree	Foarte frecvente	28	0,3
Creștere a valorilor amilazei *	Foarte frecvente	23	4,5
Creștere a valorilor lipazei *	Foarte frecvente	18	4,5
Vărsături	Foarte frecvente	14	1,0
<u>Tulburări hepatobiliare</u>			
Creștere a valorilor fosfatazei alcaline (ALP) *	Foarte frecvente	48	1,7
Creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT) *	Foarte frecvente	43	4,1
Creștere a valorilor aspartat aminotransferazei (AST) *	Foarte frecvente	34	3,1
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>			
Creștere a valorilor creatininei *	Foarte frecvente	55	0,3
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>			
Edem ^{b*}	Foarte frecvente	77	13

* Informații suplimentare cu privire la reacția adversă respectivă sunt furnizate mai jos.

a include termenii boală pulmonară interstițială, pneumonită, insuficiență respiratorie acută

b include termenii edem periferic, edem, edem generalizat, edem genital, edem facial, edem localizat, edem periorbital, tumefacție periferică, edem scrotal

Descrierea anumitor reacții adverse

Boală pulmonară interstițială

Boala pulmonară interstițială (BPI) sau reacțiile asemănătoare BPI au fost raportate la 8 pacienți (2,7%), inclusiv 1 caz de gradul 3 sau peste; cazuri grave au avut loc la 4 pacienți (1,4%), 1 caz a fost letal. Tratamentul a fost încetat definitiv la 5 pacienți și temporar la 3 pacienți. Timpul median până la debutul BPI a fost de 9,4 săptămâni. Pentru recomandări clinice, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

Creșterea valorilor ALT și/sau AST a dus la încetarea definitivă a tratamentului la 1 pacient și a dus cu frecvență redusă la întreruperea temporară a administrării (3,1%) sau la reducerea dozei (0,7%) de tepotinib. Timpul median până la primul debut al creșterii valorilor ALT și/sau AST de orice grad raportate ca eveniment advers de către investigatori a fost de 6,1 săptămâni și timpul median până la remitere a fost de 4,9 săptămâni. 82% dintre pacienți s-au recuperat în urma tuturor evenimentelor. Pentru recomandări clinice, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Creșterea valorii ALP nu a dus la nicio reducere a dozelor, întrerupere temporară sau încetare definitivă a tratamentului. Creșterea observată a valorilor ALP nu a fost asociată cu coleastăză. Timpul median până la primul debut al creșterii valorilor ALP de orice grad raportate ca eveniment advers de către investigatori a fost de 4,4 săptămâni și timpul median până la remitere a fost de 11 săptămâni. 60% dintre pacienți s-au recuperat în urma tuturor evenimentelor.

Edem

Cel mai frecvent raportat eveniment advers a fost edemul periferic (65,6% dintre pacienți), urmat de edem (9,3%) și de edem generalizat (5,8%). Timpul median până la debutul edemului de orice grad a fost de 9,0 săptămâni, iar timpul median până la remitere a fost de 69 săptămâni. 17% dintre pacienți s-au recuperat în urma tuturor evenimentelor. 7,2% dintre pacienți au manifestat evenimente edematoase care au dus la încetarea definitivă a tratamentului, dintre care 4,5% au prezentat edem periferic. 26% dintre pacienți au întrerupt temporar tratamentul și 21% dintre pacienți au suferit reducerea dozei din cauza edemului. Mai frecvent, edemul periferic a dus la întreruperea temporară a tratamentului și la reduceri ale dozelor (19% și respectiv 15%). Evenimentele edematoase generalizate au dus la o reducere a dozei la 2,7% dintre pacienți, la întreruperea temporară a tratamentului la 3,8% și la încetarea definitivă la 0,7%.

Creșterea valorilor creatininei

Creșterea valorilor creatininei a determinat oprirea definitivă a tratamentului la 2 pacienți (0,7%), oprirea temporară a tratamentului la 5,8% dintre pacienți și reducerea dozei la 3,1% dintre pacienți. Timpul median până la debutul creșterii valorilor creatininei raportate ca eveniment advers de către investigatori a fost de 3,1 săptămâni, iar timpul median până la remitere a fost de 11 săptămâni. 61% dintre pacienți s-au recuperat în urma tuturor evenimentelor. Creșterile observate ale valorilor creatininei sunt considerate ca având loc în principal din cauza inhibării secreției tubulare renale (vezi pct. 4.4).

Hipoalbuminemie

Hipoalbuminemia a părut să fie de lungă durată, însă nu a dus la încetarea definitivă a tratamentului. Reducerea dozei (1,0%) și întreruperea temporară (1,4%) au avut frecvență redusă. Timpul median până la debutul hipoalbuminemiei de orice grad raportate ca eveniment advers de către investigatori a fost de 9,4 săptămâni; timpul median până la remitere nu a putut fi estimat. 27% dintre pacienți s-au recuperat în urma tuturor evenimentelor.

Creșterea valorilor amilazei sau lipazei

Creșterile valorilor amilazei sau lipazei raportate ca evenimente adverse de către investigatori au fost asimptomatice și nu au fost asociate cu pancreatită. 3,1% dintre pacienți au întrerupt temporar tratamentul și nu au existat opriri definitive ale tratamentului sau reduceri ale dozei. Timpul median până la debutul creșterii valorilor lipazei/amilazei de orice grad a fost de 12 săptămâni și timpul median până la remitere a fost de 5,9 săptămâni. 65% dintre pacienți s-au recuperat în urma tuturor evenimentelor.

Prelungirea intervalului QTc

S-a observat prelungirea intervalului QTcF la >500 ms la 6 pacienți (2,1%) și prelungirea intervalului QTcF cu cel puțin 60 ms față de momentul inițial la 15 pacienți (5,2%) (vezi pct. 4.4). Constatărilor au fost izolate și asimptomatice; nu se cunoaște semnificația clinică.

Informații suplimentare pentru grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre cei 291 pacienți cu modificări de ignorare a METex14 din cadrul studiului VISION la care s-a administrat tepotinib 450 mg o dată pe zi, 78% au avut vârsta de 65 de ani sau peste și 8% au avut vârsta de 85 ani sau peste. Apariția evenimentelor de grad ≥ 3 a crescut odată cu vârsta. Evenimentele adverse grave asociate tratamentului au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani și < 85 ani (19,8%) sau cei cu vârsta ≥ 85 ani (20,8%), comparativ cu cei cu vârsta sub 65 ani (7,8%), deși această comparație este limitată de mărimea mică a eșantionului de pacienți cu vârsta ≥ 85 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Tepotinibul a fost investigat în doze de până la 1261 mg, însă experiența cu doze mai mari decât doza terapeutică recomandată este limitată.

Se așteaptă ca simptomele supradozajului să se situeze în sfera reacțiilor adverse cunoscute (vezi pct. 4.8). Nu există niciun antidot specific pentru TEPMETKO. Tratamentul supradozajului este direcționat asupra simptomelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alți inhibitori ai protein-kinazei, codul ATC: L01EX21

Mecanism de acțiune

Tepotinibul este un inhibitor cu moleculă mică, competitiv cu adenzin-trifosfat (ATP) de tipul I, reversibil al MET. Tepotinibul a blocat căile de fosforilare a MET și semnalare în aval dependentă de MET, cum sunt căile de fosfatidilinozitol 3-kinază/protein-kinază B (PI3K/Akt) și protein-kinază activată de mitogeni/kinază reglată prin semnal extracelular (MAPK/ERK), într-o manieră dependentă de doză.

Tepotinibul a demonstrat activitate antitumorală pronunțată în cazul tumorilor cu activare oncogenă a MET, cum sunt modificările de ignorare ale METex14.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

În cadrul analizei concentrație-QTc a fost observată o creștere dependentă de concentrație a intervalului QTc. La doza recomandată, nu au fost detectate creșteri medii mari ale QTc (adică > 20 ms) la pacienții cu diferite tumori solide. Efectul tepotinibului asupra QTc la expuneri supraterapeutice nu a fost evaluat. Vezi pct. 4.4 și 4.8.

Detectarea statusului de ignorare a METex14

În studiile clinice, identificarea modificărilor de ignorare METex14 s-a bazat pe secvențierea de generație următoare utilizând ARN sau ADN (1 pacient) extras din țesut tumoral încorporat în parafină fixată cu formol (FFPE) sau utilizând ADN liber celular circulant din plasmă. În plus, pentru pacienții din Japonia a fost disponibilă metoda bazată pe reacția în lanț a polimerazei cu reverstrascriptază bazată pe ARN, specifică pentru detectarea modificărilor de ignorare METex14 din țesut tisular proaspăt congelat.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tepotinibului a fost evaluată într-un studiu cu un sigur grup de tratament, în regim deschis, multicentric (VISION) la pacienți adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat local sau metastatic care prezintă modificări de ignorare ale METex14 (n = 275). Pacienții au prezentat un status de performanță conform Grupului Oncologic Cooperativ Estic (SP ECOG) cuprins între 0 și 1 și fie nu fuseseră expuși anterior la tratament, fie manifestau progresia bolii sub cel mult 2 linii de terapie sistemică anterioare. A fost permisă includerea pacienților stabili din punct de vedere neurologic, cu metastaze ale sistemului nervos central. Pacienții cu modificări de activare ale receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR) sau ale kinazei limfomului anaplastic (ALK) au fost excluși. Pacienților li s-a administrat tepotinib ca terapie de primă linie (50%), a doua linie (32%) sau linie ulterioară (18%).

Pacienții cărora li s-a administrat tepotinib ca terapie de a doua linie sau de linie ulterioară (n = 138) aveau o vârstă mediană de 71 ani (interval cuprins între 41 și 89), 51% erau femei și 49% erau bărbați. Majoritatea pacienților erau albi (55%), urmați de pacienți asiatici (38%) și nu fumaseră niciodată (54%) sau erau foști fumători (29%). Majoritatea pacienților aveau vârsta ≥ 65 ani (75%), iar 36% dintre pacienți aveau vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților (96%) prezentau boală în stadiul IV, 80% prezentau histologie de adenocarcinom. Treisprezece la sută dintre pacienți prezentau metastaze cerebrale stabile. Optzeci și șase la sută dintre pacienți urmaseră anterior tratament pentru cancer pe bază de săruri de platină și 53% dintre pacienți urmaseră imunoterapie ca tratament pentru cancer, inclusiv 37% dintre pacienți cărora li se administrase imunoterapie în monoterapie. Ignorarea METex14 a fost detectată prospectiv prin testarea țesutului tumoral la 43% dintre pacienți și prin testarea plasmatică la 36% dintre pacienți; 21% dintre pacienți au avut rezultat pozitiv la test prin ambele metode.

Pacienților li s-a administrat tepotinib 450 mg o dată pe zi, până la progresia bolii sau până la toxicitatea inacceptabilă. Durata mediană a tratamentului a fost de 6,67 luni (interval cuprins între 0,03 și 50,60).

Criteriul primar de măsurare a eficacității a fost răspunsul obiectiv confirmat (răspuns complet sau răspuns parțial) conform Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST v1.1), conform evaluării efectuate de către o Comisie Independentă de Evaluare (CIE). Determinările privind rezultatul de eficacitate suplimentare au inclus durata răspunsului și supraviețuirea fără progresia bolii evaluată de CIE, precum și supraviețuirea generală.

Rezultate clinice în studiul VISION conform evaluării CIE

Parametru de eficacitate	Populație globală N = 275	Pacienți tratați anterior N = 138
<u>Rată de răspuns obiectiv (RRO), %^α</u> [Î 95%]	49,1 [43,0, 55,2]	44,2 [35,8, 52,9]
<u>Durata mediană a răspunsului (DRm), luni^β</u> [Î 95%]	13,8 [9,9, 19,4]	11,1 [8,4, 18,5]

CIE = Comisia independentă de evaluare, Î = interval de încredere

^α Include numai răspunsul parțial

^β Estimări produs-limită (Kaplan-Meier), Î 95% pentru mediană folosind metoda Brookmeyer și Crowley

Rezultatul privind eficacitatea a fost independent de modalitatea de testare (probe de plasmă sau tumoră) folosită pentru a stabili statusul de ignorare a *METex14*. Au fost observate rezultate consecvente privind eficacitatea în cadrul subgrupurilor, în funcție de terapia anterioară, prezența metastazelor cerebrale sau vârstă.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TEPMETKO la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

O biodisponibilitate medie absolută de 71,6% a fost observată la o doză unică de tepotinib 450 mg administrată în condiții postprandiale; timpul median până la C_{max} a fost de 8 ore (interval cuprins între 6 și 12 ore).

Prezența alimentelor (mic dejun standard cu conținut bogat în grăsimi și calorii) a crescut ASC a tepotinibului de 1,6 ori și C_{max} de 2 ori.

Distribuție

În plasma umană, tepotinibul se leagă în proporție crescută de proteine (98%). Volumul de distribuție (V_z) mediu al tepotinibului după o doză cu traser intravenos (medie geometrică și geoCV%) a fost de 574 l (14,4%).

Studiile *in vitro* indică faptul că tepotinibul este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) (vezi pct. 4.5).

Metabolizare

În general, metabolizarea este o cale majoră de eliminare, însă nicio singură cale metabolică nu este responsabilă pentru mai mult de 25% din eliminarea tepotinibului. A fost identificat un singur metabolit plasmatic circulant major, MSC2571109A. Există numai o contribuție minoră a metabolitului circulant major la eficacitatea generală a tepotinibului la om.

Studii privind interacțiunea farmacocinetică in vitro

Efectele tepotinibului asupra altor transportori: Tepotinibul sau metabolitul său circulant major inhibă gp-P, BCRP, OCT1 și 2 și MATE1 și 2 în concentrații relevante din punct de vedere clinic. La concentrații relevante din punct de vedere clinic, tepotinibul nu prezintă niciun risc pentru polipeptidul transportorului anionic organic (OATP) 1B1 și 1B3 sau transportorul anionic organic (OAT) 1 și 3.

Efectele tepotinibului asupra UDP-glucuronoziltransferazei (UGT): Tepotinibul este un inhibitor al UGT1A9 la concentrații relevante clinic, însă relevanța clinică nu este cunoscută. Tepotinibul și metabolitul său major circulant nu sunt inhibitori ai altor izoforme (UGT1A1/3/4/6 și 2B7/15/17) la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Efectele tepotinibului asupra enzimelor CYP 450: La concentrații relevante din punct de vedere clinic, nici tepotinibul, nici metabolitul său major circulant nu reprezintă un risc de inhibare a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1. Tepotinibul sau metabolitul său major circulant nu induc CYP1A2 și 2B6.

Eliminare

După administrarea intravenoasă de doze unice a fost observat un clearance sistemic total (medie geometrică și geoCV%) de 12,8 l/oră.

După administrarea intravenoasă a unei doze unice radiomarcate de tepotinib 450 mg, tepotinibul s-a excretat în principal prin materiile fecale (aproximativ 78% din doză a fost recuperată în materiile fecale), excreția urinară fiind o cale de excreție minoră.

Excreția biliară a tepotinibului este o cale de eliminare majoră. Tepotinibul nemodificat a reprezentat 45% și respectiv 7% din doza radioactivă totală din fecale și respectiv urină. Metabolitul circulant major a reprezentat numai aproximativ 3% din doza radioactivă totală din materiile fecale.

Timpul de înjumătățire efectiv al tepotinibului este de aproximativ 32 ore. După mai multe administrări zilnice de tepotinib 450 mg, acumularea mediană a fost de 2,5 ori pentru C_{max} și de 3,3 ori pentru ASC_{0-24h} .

Doză și dependență de timp

Expunerea la tepotinib crește aproximativ proporțional cu doza de-a lungul intervalului de doze relevant din punct de vedere clinic, până la 450 mg. Farmacocinetica tepotinibului nu s-a modificat în funcție de timp.

Grupe speciale de pacienți

O analiză cinetică populațională nu a demonstrat niciun efect semnificativ clinic al vârstei (interval cuprins între 18 și 89 de ani), rasei sau greutateii corporale asupra farmacocineticii tepotinibului. Datele cu privire la alte etnii decât albă sau asiatică sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu a existat nicio modificare semnificativă a valorilor de expunere la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min) nu au fost incluși în studiile clinice.

Insuficiență hepatică

După o doză unică de 450 mg administrată pe cale orală, expunerea la tepotinib a fost similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child Pugh A) și a fost puțin mai scăzută (ASC cu 13% mai scăzută și C_{max} cu 29% mai scăzută) la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B), comparativ cu subiecții sănătoși. Pe baza concentrațiilor de tepotinib nelegat, ASC a fost cu aproximativ 13% și 24% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și respectiv moderată, comparativ cu subiecții sănătoși. Farmacocinetica tepotinibului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate.

Genotoxicitate

Nu au fost observate efecte mutagene sau genotoxice ale tepotinibului în cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo*. Cu toate acestea, doza fezabilă maximală utilizată în testul de micronucleilor *in vivo* la șobolan a furnizat o expunere sistemică estimată de aproape 3 ori mai mică decât expunerea plasmatică clinică. S-a demonstrat că metabolitul major circulant nu este mutagen.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua potențialul carcinogen al tepotinibului.

Toxicitate asupra sistemului reproducător

În primul studiu privind dezvoltarea embriofetală cu administrare pe cale orală, femelele de iepure gestante au primit doze de clorhidrat de tepotinib hidrat 50, 150 și 450 mg per kg pe zi, în timpul organogenezei. Doza de 450 mg per kg (aproximativ 61% din expunerea umană la doza recomandată de TEPMETKO 450 mg o dată pe zi, pe baza ASC), a fost oprită din cauza efectelor maternotoxice severe. În grupul cu 150 mg per kg (aproximativ 40% din expunerea umană la doza clinică de 450 mg), două animale au avortat și un animal a decedat prematur. Greutatea corporală fetală medie a fost scăzută la dozele de ≥ 150 mg per kg pe zi. A fost observată o creștere dependentă de doză a malformațiilor scheletice, inclusiv malformații ale labelor frontale și/sau dorsale, cu scapula deformată concomitent și/sau clavicula și/sau calcaneu și/sau talus malpoziționate, la 50 mg per kg (aproximativ 14% din expunerea umană la doza clinică de 450 mg) și 150 mg per kg pe zi.

În al doilea studiu privind dezvoltarea embriofetală cu administrare pe cale orală, femelele de iepure gestante au primit doze orale de clorhidrat de tepotinib hidrat 0,5, 5 și 25 mg per kg pe zi, în timpul organogenezei. Au fost observați doi feteși malformați cu membrele dorsale malrotate: unul în grupul cu 5 mg per kg (aproximativ 0,21% din expunerea umană la doza recomandată de TEPMETKO 450 mg o dată pe zi, pe baza ASC) și unul în grupul cu 25 mg per kg (aproximativ 1,3% din expunerea umană la doza clinică de 450 mg), împreună cu o creștere generală a incidenței feteșilor cu hiperextensia membrelor dorsale.

Nu s-au desfășurat studii privind fertilitatea cu tepotinib pentru a evalua posibila afectare a fertilității. Nu au fost observate modificări morfologice ale organelor de reproducere masculine sau feminine în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate la șobolan și câine, cu excepția reducerii secreției veziculelor seminale ale șobolanilor masculi, în cadrul unui studiu cu durata de 4 săptămâni privind toxicitatea după doze repetate, la 450 mg per kg pe zi (comparabil cu expunerea umană la doza clinică de 450 mg).

Evaluarea riscului de mediu

Studiile de evaluare a riscului de mediu au evidențiat că tepotinibul are potențialul de a fi foarte persistent și toxic pentru mediu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol
Siliciu coloidal anhidru
Crospovidonă
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină

Film

Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Macrogol
Triacetină
Oxid roșu de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din aluminiu/policlorură de vinil-policlorură de etilenă-vinilidenă-policlorură de etilenă-vinil (Al/PVC-PE-PVdC-PE-PVC). Ambalaj cu 60 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1596/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPMETKO 225 mg comprimate filmate
tepotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține tepotinib 225 mg (sub formă de clorhidrat hidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1596/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tepmetko

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPMETKO 225 mg comprimate
tepotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

TEPMETKO 225 mg comprimate filmate tepotinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TEPMETKO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați TEPMETKO
3. Cum să luați TEPMETKO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TEPMETKO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TEPMETKO și pentru ce se utilizează

TEPMETKO conține substanța activă tepotinib. Acesta aparține unui grup de medicamente denumit „inhibitori ai protein-kinazei”, care sunt utilizate pentru tratamentul cancerului.

TEPMETKO este utilizat pentru tratamentul adulților cu cancer pulmonar, care s-a extins la alte părți ale corpului sau care nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală. Medicamentul este administrat când celulele canceroase au o modificare la nivelul genei denumite *MET* (factorul de tranziție mezenchimală-epitelială), iar tratamentul anterior nu a ajutat la oprirea bolii.

O modificare a genei *MET* poate duce la producerea unei proteine anormale, care la rândul său poate provoca creștere celulară necontrolată și cancer. Prin blocarea acțiunii acestei proteine anormale, TEPMETKO poate încetini sau opri creșterea cancerului. De asemenea, poate ajuta la micșorarea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați TEPMETKO

Nu luați TEPMETKO

- dacă sunteți alergic la tepotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări.

Probleme pulmonare sau respiratorii

TEPMETKO poate cauza uneori dificultăți subite de respirație, care pot fi asociate cu febră și tuse. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice simptom nou sau agravarea simptomelor existente (vezi pct. 4), întrucât acestea ar putea fi semne ale unei afecțiuni pulmonare grave (boală pulmonară interstițială), care necesită asistență imediată. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă trateze cu alte medicamente și să vă întrerupă tratamentul cu TEPMETKO.

Monitorizarea funcției hepatice

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră înainte de a vă trata cu TEPMETKO și după caz, în timpul tratamentului.

Monitorizarea funcției cardiace

Medicul dumneavoastră poate efectua teste ECG după cum este necesar în timpul tratamentului pentru a verifica dacă TEPMETKO vă afectează ritmul cardiac.

Contracepția

Acest medicament nu trebuie utilizat în sarcină, întrucât poate fi dăunător copilului nenăscut. Bărbații și femeile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză. Medicul dumneavoastră vă va oferi îndrumări cu privire la metodele de contracepție adecvate. Vezi „Sarcina” mai jos.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

TEPMETKO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot afecta cât de bine acționează TEPMETKO:

- carbamazepină – utilizată pentru a trata crizele (sau accesele) epileptice sau durerea nevralgică
- fenitoină – utilizată pentru a trata crizele (sau accesele) epileptice
- rifampicină – utilizată pentru a trata tuberculoza (TBC)
- sunătoare – medicament din plante utilizat pentru a trata depresia
- itraconazol sau ketoconazol – utilizat pentru a trata infecțiile fungice
- ritonavir, saquinavir sau nelfinavir – utilizate pentru a trata infecțiile HIV
- chinidină sau verapamil – utilizate pentru a trata bătăile neregulate ale inimii

TEPMETKO poate afecta cât de bine acționează următoarele medicamente și/sau poate crește intensitatea reacțiilor adverse ale acestor medicamente:

- dabigatran – utilizat pentru prevenția accidentului vascular cerebral sau a trombozei venoase/emboliei pulmonare
- digoxină – utilizată pentru a trata bătăile neregulate ale inimii sau alte probleme ale inimii
- aliskiren – utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută
- everolimus – utilizat pentru a trata cancerul
- sirolimus – utilizat pentru a preveni respingerea organelor la pacienții cu transplant
- rosuvastatină – utilizată pentru a trata concentrațiile crescute de grăsimi în sânge
- metotrexat – utilizat pentru a trata bolile inflamatorii sau cancerul
- topotecan – utilizat pentru a trata cancerul
- metformină – utilizat pentru a trata diabetul

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu luați TEPMETKO dacă sunteți gravidă sau credeți că sunteți gravidă, cu excepția cazului în care vă recomandă medicul dumneavoastră. Acest medicament poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Testul de sarcină este recomandat înainte de începerea tratamentului cu TEPMETKO.

Contracepția la bărbați și femei

Dacă sunteți o femeie care poate avea copii, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive hormonale (de exemplu „pilula”) întrucât aveți nevoie de o a doua metodă contraceptivă de această dată.

Dacă sunteți bărbat, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă de barieră pentru a împiedica apariția unei sarcini la partenera dumneavoastră, în timp ce luați tratament cu TEPMETKO și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.

Medicul dumneavoastră vă va oferi instrucțiuni despre metodele contraceptive corespunzătoare.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TEPMETKO trece la copil, prin laptele matern. Încetați alăptarea copilului dumneavoastră în timp ce primiți tratament cu acest medicament și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

TEPMETKO nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

TEPMETKO conține lactoză

TEPMETKO conține lactoză monohidrat 4,4 mg în fiecare comprimat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați TEPMETKO

Luați întotdeauna acest medicament așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 2 comprimate de TEPMETKO luate pe cale orală o dată pe zi. Puteți continua să luați acest medicament zilnic atât timp cât vă aduce beneficii și nu aveți reacții adverse intolerabile. În caz de reacții adverse intolerabile, medicul dumneavoastră vă poate sfătui să reduceți doza la 1 comprimat pe zi sau să întrerupeți tratamentul timp de câteva zile.

Luați comprimatele împreună cu alimente sau la scurt timp după masă, înghițiți-le întregi și nu le mestecați. Acest lucru va asigura faptul că toată doza este administrată.

Dacă luați mai mult TEPMETKO decât trebuie

Experiența cu supradozajul de TEPMETKO este limitată. Simptomele supradozajului sunt cel mai probabil asemănătoare celor menționate la reacții adverse posibile (vezi pct. 4). Dacă ați luat mai mult TEPMETKO decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați TEPMETKO

Dacă omiteți o doză de TEPMETKO, luați-o imediat ce vă amintiți. În cazul în care următoarea dumneavoastră doză este în decurs de 8 ore, săriți doza omisă și luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Probleme pulmonare sau respiratorii

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice simptom nou sau agravarea simptomelor existente, cum sunt dificultățile subite de respirație, tusea sau febra. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni pulmonare grave (boală pulmonară interstițială), care necesită asistență medicală imediată. Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați orice altă reacție adversă. Acestea pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Umflare provocată de acumularea de lichid în corp (edem)
- Senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- Diaree
- Valori crescute ale creatininei în sânge (un semn de posibile probleme cu rinichii)
- Valori crescute ale alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei sau alcalin fosfatazei în sânge (un semn de posibile probleme cu ficatul)
- Valori crescute ale amilazei sau lipazei în sânge (un semn de posibile probleme digestive)
- Valori reduse ale proteinei albumină în sânge

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Modificare a activității electrice a inimii, observată la ECG (prelungirea intervalului QT)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPMETKO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TEPMETKO

- Substanța activă este tepotinibul. Fiecare comprimat filmat conține tepotinib 225 mg (sub formă de clorhidrat hidrat).
- Celelalte componente sunt manitol, siliciu coloidal anhidru, crospovidonă, stearat de magneziu și celuloză microcristalină în nucleul comprimatului și hipromeloză, lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „TEPMETKO conține lactoză”), macrogol, triacetină, oxid roșu de fier (E172) și dioxid de titan (E171) în filmul de acoperire.

Cum arată TEPMETKO și conținutul ambalajului

TEPMETKO comprimate filmate sunt de culoare albă-rozalie, ovale, biconvexe, cu dimensiunea de aproximativ 18x9 mm și marcate cu „M” pe o parte și netede pe cealaltă parte. Fiecare ambalaj conține 60 comprimate într-un blister transparent, care este format din folie compozită cu mai multe straturi și înveliș din aluminiu.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.