

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

TEPMETKO 225 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 225 mg tepotiniba (v obliki klorid hidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4,4 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Belo-rožnata, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta velikosti približno 18 x 9 mm z vtisnjeno oznako „M“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TEPMETKO je v obliki monoterapije indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - non-small cell lung cancer), ki vključujejo genetske spremembe s preskakovanjem eksona 14 v genu za mezenhimsko epitelijski tranzicijski faktor (*METex14*), in ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z imunoterapijo in/ali kemoterapijo na osnovi platine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri uporabi terapij proti raku.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TEPMETKO je treba prisotnost preskakujočih genetskih sprememb *METex14* potrditi z validirano testno metodo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 450 mg tepotiniba (2 tableti) enkrat na dan. Zdravljenje se nadaljuje dokler so opazne klinične koristi.

Če bolnik dnevni odmerek izpusti, ga lahko vzame čimprej še isti dan, razen če je naslednji odmerek predviden v naslednjih 8 urah.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Priporočeno zmanjšanje odmerka za obvladovanje neželenih učinkov je 225 mg (1 tableta) na dan. Podrobna priporočila za spremembo odmerka so navedena v spodnji preglednici.

Neželeni učinek	Resnost	Prilagajanje odmerka
Intersticijska pljučna bolezen (IPB) (glejte poglavje 4.4)	katera koli stopnja	Pri sumu na IPB začasno prekinite z uporabo zdravila TEPMETKO. Pri potrjeni IPB trajno prekinite z uporabo zdravila TEPMETKO.
Povečana vrednost ALT in/ali AST brez povečane vrednosti skupnega bilirubina (glejte poglavje 4.4)	vrednosti ALT in/ali AST, ki so več kot 5-kratnik do 20-kratnik ZMN (zgornja meja normalnih vrednosti)	Z uporabo zdravila TEPMETKO začasno prekinite, dokler se vrednosti ALT/AST ne vrnejo na izhodiščne. Če se vrednosti vrnejo na izhodiščne v 7 dneh, nadaljujte z uporabo zdravila TEPMETKO z istim odmerkom; v nasprotnem primeru nadaljujte z zmanjšanim odmerkom zdravila TEPMETKO.
	vrednosti ALT in/ali AST, ki so več kot 20-kratnik ZMN	Trajno prekinite z uporabo zdravila TEPMETKO.
Povečana vrednost ALT in/ali AST s povečano vrednostjo skupnega bilirubina v odsotnosti holestaze ali hemolize (glejte poglavje 4.4)	vrednosti ALT in/ali AST, ki so več kot 3-kratnik ZMN, z vrednostjo skupnega bilirubina več kot 2-kratnik ZMN	Trajno prekinite z uporabo zdravila TEPMETKO.
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	3. ali višje stopnje	Zmanjšajte odmerek zdravila TEPMETKO na 225 mg, dokler se neželeni učinki ne izboljšajo do ≤ 2 . stopnje. Pretehtati je potrebno tudi možnostčasne prekinitve zdravljenja z zdravilom TEPMETKO za ne več kot 21 dni.

ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 89 ml/min) prilagajanje odmerka ni priporočeno (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetike in varnosti tepotiniba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min) niso preučevali. Uporaba zdravila TEPMETKO pri bolnikih s hudo okvaro ledvic zato ni priporočljiva.

Ocene ledvične funkcije, ki temeljijo na serumskem kreatininu (očistku kreatinina ali oceni hitrosti glomerulne filtracije), je treba interpretirati previdno (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter prilagajanje odmerka ni priporočeno (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetike in varnosti tepotiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali. Uporaba zdravila TEPMETKO pri bolnikih s hudo okvaro jeter zato ni priporočljiva.

Starejši

Odmerka pri bolnikih, starih 65 let in več, ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tepotiniba pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo TEPMETKO je za peroralno uporabo. Tableto(e) je treba vzeti s hrano in pogoltniti celo(e), da se zagotovi zaužitje celotnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ocena statusa preskakajočih genetskih sprememb *METex14*

Pri odkrivanju prisotnosti genetskih sprememb, ki povzročijo preskoke *METex14*, na vzorcih tkiva ali plazme je pomembno, da uporabimo dobro validiran in robustni test, da se izognemo lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom. Za značilnosti testov, uporabljenih v kliničnih študijah, glejte poglavje 5.1.

Intersticijska pljučna bolezen in pnevmonitis

O intersticijski pljučni bolezni (IPB) oziroma IPB podobnih neželenih učinkih, vključno s pnevmonitisom, so poročali pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo s tepotinibom s priporočenim režimom odmerjanja, in so lahko smrtni (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na reakcije podobne IPB. Uporabo zdravila TEPMETKO je treba začasno prekiniti in pri bolnikih takoj raziskati drugo verjetno diagnozo ali specifično etiologijo intersticijske pljučne bolezni. Uporabo zdravila TEPMETKO je treba ob potrjeni intersticijski pljučni bolezni trajno prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti.

Spremljanje jetrnih encimov

Pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo s tepotinibom s priporočenim režimom odmerjanja, so poročali o povečani vrednosti ALT in/ali AST (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TEPMETKO in nato v skladu s kliničnimi indikacijami je treba spremljati vrednosti jetrnih encimov (ALT in AST) in bilirubina. Pri povečanju na 3. ali višjo stopnjo (vrednosti ALT in/ali AST povečani za več kot 5-kratnik ZMN) se priporoča prilagoditev odmerka ali prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Podaljšanje intervala QTc

O podaljšanju intervala QTc so poročali pri omejenem številu bolnikov (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za podaljšanje intervala QTc, vključno z bolniki z znanimi motnjami elektrolitov ali pri sočasnem jemanju zdravil, za katera je znano, da vplivajo na podaljšanje intervala QTc, je priporočljivo spremljanje, kot je klinično indicirano (npr. EKG, elektroliti).

Toksičnost za zarodek in plod

Tepotinib lahko škoduje plodu, če se daje nosečnicam. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom TEPMETKO se pri ženskah v rodni dobi priporoča test nosečnosti. Ženske v rodni dobi in moški s partnerkami v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasni uporabi zdravila TEPMETKO z močnimi induktorji CYP in P-gp ali močnimi dvojnimi zaviralci CYP3A in P-gp se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5).

Razlaga laboratorijskih preiskav

Študije *in vitro* kažejo, da tepotinib oziroma njegov glavni presnovek zavirata ledvične tubularne prenašalne beljakovine, prenašalca organskih kationov (OCT - organic cation transporter) 2 in prenašalce za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE - multidrug and toxin extrusion transporters) 1 in 2 (glejte poglavje 5.2). Kreatinin je substrat teh prenašalcev in opaženo povečanje kreatinina (glejte poglavje 4.8) je lahko rezultat zaviranja aktivnega tubularnega izločanja in ne poškodbe ledvic. Ocene ledvične funkcije, ki temeljijo na serumskem kreatininu (očistek kreatinina ali ocenjena hitrost glomerulne filtracije), je treba ob upoštevanju tega učinka interpretirati previdno. V primeru povečanja kreatinina v krvi med zdravljenjem je priporočljivo opraviti nadaljnjo oceno delovanja ledvic, da se izključi okvara ledvic.

Vsebnost laktoze

Zdravilo TEPMETKO vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na tepotinib

Induktorji CYP in P-gp

Tepotinib je substrat za P-glikoprotein (P-gp) (glejte poglavje 5.2). Močni induktorji P-gp lahko zmanjšajo izpostavljenost tepotinibu. Tudi močni induktorji CYP lahko zmanjšajo izpostavljenost tepotinibu. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP in P-gp (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, šentjanževka) se je treba izogniti.

Močni dvojni zaviralci CYP3A in P-gp ter zaviralci P-gp

Učinka močnih zaviralcev CYP3A ali P-gp na zdravilo TEPMETKO niso klinično preučevali. Vendar pa presnova in podatki *in vitro* kažejo, da lahko sočasna uporaba zdravil, ki so močni zaviralci CYP3A in P-gp, poveča izpostavljenost tepotinibu (glejte poglavje 5.2), kar lahko poveča incidenco in resnost neželenih učinkov tepotiniba. Sočasni uporabi zdravila TEPMETKO z močnimi dvojnimi zaviralci CYP3A in P-gp (npr. itakonazol, ketokonazol, ritonavir, sakvinavir, nelfinavir) se je treba izogniti. Tudi za zaviralce P-gp, ki niso močni zaviralci CYP3A (npr. kinidin, verapamil), povečanja izpostavljenosti tepotinibu ni mogoče izključiti. Zato sta v primeru sočasne uporabe priporočljiva previdnost in spremljanje neželenih učinkov.

Učinkovine za zmanjševanje kisline

Sočasna uporaba omeprazola po hrani ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetični profil enkratnega odmerka tepotiniba 450 mg in njegovih presnovkov (razmerje geometričnih sredin za tepotinib 110 % za vrednost AUC_{inf} (90-% IZ: 102; 119) in 104 % za vrednost C_{max} (90-% IZ: 93; 117); opazili so podoben učinek na presnovke).

Učinki tepotiniba na druga zdravila

Substrati P-gp

Tepotinib je zaviralec P-gp. 8-dnevno dajanje tepotiniba po 450 mg peroralno enkrat na dan je povečalo vrednost AUC občutljivega substrata P-gp, dabigatraneteksilata, za približno 50 % in vrednost C_{max} za približno 40 %. V primeru sočasne uporabe bo morda potrebna prilagoditev odmerka dabigatraneteksilata. Med sočasno uporabo z zdravilom TEPMETKO sta priporočljiva previdnost in spremljanje neželenih učinkov drugih od P-gp odvisnih učinkovin z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksina, aliskirena, everolimusa, sirolimusa).

Substrati BCRP

Tepotinib lahko zavira prenos substratov beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP -breast cancer resistance protein) *in vitro* (glejte poglavje 5.2). Med sočasno uporabo z zdravilom TEPMETKO je priporočljivo spremljanje neželenih učinkov občutljivih substratov BCRP (npr. rosuvastatina, metotreksata, topotekana).

Substrati OCT in MATE

Na podlagi podatkov *in vitro* bi tepotinib ali njegov presnovek morda lahko spremenila izpostavljenost substratom prenašalcev OCT1 in 2 ter MATE 1 in 2 (glejte poglavje 5.2). Klinično najpomembnejši primer substratov teh prenašalcev je metformin. Med sočasno uporabo z zdravilom TEPMETKO je priporočljivo spremljanje kliničnih učinkov metformina.

Substrati CYP3A4

Večkratno dajanje 450 mg tepotiniba peroralno enkrat na dan ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko občutljivega substrata CYP3A4, midazolama.

Hormonski kontraceptivi

Trenutno ni znano, ali lahko tepotinib zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov. Zato morajo ženske, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku dodatno uporabljati pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom TEPMETKO se pri ženskah v rodni dobi priporoča test nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženske, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, morajo med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku dodatno uporabljati pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo uporabljati pregradno metodo kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku le tega.

Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi tepotiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale teratogenost (glejte poglavje 5.3). Na podlagi mehanizmov delovanja in izsledkov pri živalih lahko dajanje tepotiniba nosečnicam škoduje plodu.

Zdravila TEPMETKO ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tepotinibom. Ženske v rodni dobi ali bolnike s partnerkami v rodni dobi je treba opozoriti na možno tveganje za plod.

Dojenje

Podatkov o izločanju tepotiniba ali njegovih presnovkov v materino mleko ali njegovih učinkih na dojenega otroka ali nastajanje mleka ni. Med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu tepotiniba na plodnost ni na voljo. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih niso opazili nobenih morfoloških sprememb reproduktivnih organov samcev ali samic, razen zmanjšane izločanja v semenskih mešičkih podganjih samcev pri izpostavljenosti, primerljivi s klinično izpostavljenostjo pri človeku (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TEPMETKO nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri ≥ 20 % bolnikov, izpostavljenih tepotinibu v priporočenem odmerku pri ciljni indikaciji, so bili edem (77,3 % bolnikov), zlasti periferni edem (65,6 %), navzea (30,2 %), hipoalbuminemija (28,5 %), driska (27,8 %) in povečana vrednost kreatinina (27,1 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki pri ≥ 1 % bolnikov so bili periferni edem (3,1 %), generalizirani edem (2,1 %) in IPB (1,4 %).

Pri 23,7 odstotkih bolnikov so se pojavili neželeni dogodki, ki so povzročili trajno prekinitev zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili trajno prekinitev zdravljenja pri ≥ 1 % bolnikov, so periferni edem (4,5 %), edem (1,0 %), genitalni edem (1,0 %) in IPB (1,0 %).

Pri 49,1 odstotkih bolnikov so se pojavili neželeni dogodki, ki so povzročili začasno prekinitev zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili začasno prekinitev zdravljenja pri ≥ 2 % bolnikov, so periferni edem (18,6 %), povečana vrednost kreatinina (5,8 %), generalizirani edem (3,8 %), edem (3,8 %), povečanje vrednosti ALT (2,7 %), navzea (2,7 %) in povečanje vrednosti amilaze (2,1 %).

Pri 34,0 odstotkih bolnikov so se pojavili neželeni dogodki, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka pri ≥ 2 % bolnikov, so periferni edem (15,1 %), povečanje vrednosti kreatinina (3,1 %), generalizirani edem (2,7 %) in edem (2,4 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v spodnjem seznamu, izhajajo iz podatkov o izpostavljenosti tepotinibu pri 484 bolnikih z različnimi solidnimi tumorji, vključenih v pet odprtih študij, v katerih so bolniki prejeli tepotinib kot samostojno zdravilo v odmerku 450 mg enkrat na dan. Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti neželenih dogodkov zaradi vseh vzrokov, ki so bili ugotovljeni pri 291 bolnikih, izpostavljenih tepotinibu v priporočenem odmerku pri ciljni indikaciji, medtem ko pogostnosti sprememb laboratorijskih parametrov temeljijo na poslabšanju za najmanj 1 stopnjo od izhodiščnih vrednosti in poslabšanjih do \geq stopnje 3. Mediana trajanja zdravljenja je bila 27,6 tedna (razpon od 0 do 220).

Navedenih pogostnosti ni mogoče v celoti pripisati samo tepotinibu, temveč lahko nanje vplivajo tudi osnovne bolezni ali druga zdravila, ki se uporabljajo sočasno.

Resnost neželenih učinkov je bila ocenjena na podlagi skupnih terminoloških kriterijev za neželene dogodke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), pri čemer so bile stopnje opredeljene kot 1. stopnja = blaga, 2. stopnja = zmerna, 3. stopnja = huda, 4. stopnja = življenje ogrožajoča in 5. stopnja = smrt.

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

zelo redki ($< 1/10\ 000$)

pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neželeni učinki pri bolnikih z NSCLC s preskakujočimi genetskimi spremembami *METex14* (VISION)

Organski sistem/neželeni učinek	Zdravilo TEPMETKO N = 291		
	Kategorija pogostnosti	Vse stopnje %	$\geq 3.$ stopnja %
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>			
zmanjšanje ravni albumina ^{a*}	zelo pogosti	76	7,9
<u>Bolezni srca</u>			
Podaljšanje intervala QT *	pogosti	2,1	
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>			
IPB podobne reakcije ^{a*}	pogosti	2,7	0,3
<u>Bolezni prebavil</u>			
navzea	zelo pogosti	30	1,0
driska	zelo pogosti	28	0,3
povečana vrednost amilaze *	zelo pogosti	23	4,5
povečana vrednost lipaze *	zelo pogosti	18	4,5
bruhanje *	zelo pogosti	14	1.0

Organski sistem/neželeni učinek	Zdravilo TEPMETKO N = 291		
	Kategorija pogostnosti	Vse stopnje %	≥ 3. stopnja %
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			
povečana vrednost alkalne fosfataze (ALP) *	zelo pogosti	48	1,7
povečana vrednost alanin aminotransferaze (ALT) *	zelo pogosti	43	4,1
povečana vrednost aspartat aminotransferaze (AST) *	zelo pogosti	34	3,1
<u>Bolezni sečil</u>			
povečana vrednost kreatinina *	zelo pogosti	55	0,3
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>			
edem ^{b*}	zelo pogosti	77	13

* Dodatne informacije o posameznih neželenih učinkih so navedene spodaj.

a vključuje pojme intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis, akutna dihalna odpoved

b vključuje pojme periferni edem, edem, generalizirani edem, genitalni edem, edem obraza, lokalizirani edem, periorbitalni edem, periferna oteklina, edem skrotuma

Opis izbranih neželenih učinkov

Intersticijska pljučna bolezen

O intersticijski pljučni bolezni (IPB) ali IPB podobnih reakcijah so poročali pri 8 bolnikih (2,7 %), vključno z 1 primerom 3. ali višje stopnje; pri 4 bolnikih (1,4 %) so bili primeri resni, od tega je 1 bolnik umrl. Zdravljenje je bilo trajno prekinjeno pri 5 bolnikih in začasno pri 3 bolnikih. Mediani čas do pojava IPB je bil 9,4 tedna. Za klinična priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Povečana vrednost jetrnih encimov

Povečanje vrednosti ALT in/ali AST je pri 1 bolniku povzročilo trajno prekinitve zdravljenja in je redko povzročilo začasno prekinitve zdravljenja (3,1 %) ali zmanjšanje odmerka (0,7 %) tepotiniba. Mediani čas do prvega zvišanja vrednosti ALT in/ali AST katere koli stopnje, o kateri so raziskovalci poročali kot o neželenem učinku, je bil 6,1 tedna, mediani čas do izzvenitve le tega pa 4,9 tedna. 82 % bolnikov je od teh dogodkov okrevalo. Za klinična priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Zvišanje vrednosti ALP ni povzročilo zmanjšanja odmerka, začasne prekinitve zdravljenja ali trajne prekinitve zdravljenja. Opaženo zvišanje vrednosti ALP ni bilo povezano s holestazo. Mediani čas do prvega zvišanja vrednosti ALP katere koli stopnje, o kateri so raziskovalci poročali kot o neželenem učinku, je bil 4,4 tedna, mediani čas do izzvenitve le tega pa 11 tednov. 60 % bolnikov je od teh dogodkov okrevalo.

Edem

Najpogosteje poročani dogodek je bil periferni edem (65,6 % bolnikov), sledila sta edem (9,3 %) in generalizirani edem (5,8 %). Mediani čas do pojava edema katere koli stopnje je bil 9 tednov, mediani čas do izzvenitve le tega pa 69 tednov. 17 % bolnikov je od teh dogodkov okrevalo. Pri 7,2 % bolnikov se je pojavil edem, ki je povzročil trajno prekinitve zdravljenja, od tega je bilo 4,5 % perifernih edemov. 26 % bolnikov je zaradi edema začasno prekinilo zdravljenje, pri 21 % bolnikov pa so odmere zdravila zmanjšali. Najpogosteje so periferni edemi povzročili začasno prekinitve zdravljenja in zmanjšanje odmerka zdravila (19 % oziroma 15 %). Pojav generaliziranega edema je vodil do zmanjšanja odmerka zdravila pri 2,7 % bolnikov, začasne prekinitve zdravljenja pri 3,8 % in do trajne prekinitve zdravljenja pri 0,7 %.

Povečanje vrednosti kreatinina

Zaradi zvišanja vrednosti kreatinina sta 2 bolnika (0,7 %) trajno prekinila zdravljenje, 5,8 % bolnikov je začasno prekinilo zdravljenje in pri 3,1 % bolnikov je bilo treba odmerek zdravila zmanjšati. Mediani čas do zvišanja vrednosti kreatinina, o kateri so raziskovalci poročali kot o neželenem učinku, je bil 3,1 tedna, mediani čas do izzvenitve le tega pa je bil 11 tednov. 61 % bolnikov je od teh dogodkov okrevalo. Domneva se, da je opaženo zvišanje kreatinina predvsem posledica zaviranja ledvične tubularne sekrecije (glejte poglavje 4.4).

Hipoalbuminemija

Hipoalbuminemija je bila dolgotrajna, vendar ni povzročila trajne prekinitve zdravljenja. Zmanjšanje odmerka (1,0 %) in začasna prekinitve zdravljenja (1,4 %) sta bila redka. Mediani čas do pojava hipoalbuminemije katere koli stopnje, o kateri so raziskovalci poročali kot o neželenem učinku, je bil 9,4 tedna, mediani čas do izzvenitve le te ni bilo mogoče oceniti. 27 % bolnikov je od teh dogodkov okrevalo.

Povečanje vrednosti amilaze ali lipaze

Povečanja vrednosti amilaze ali lipaze, o kateri so raziskovalci poročali kot o neželenem učinku, so bila asimptomatska in niso bila povezana s pankreatitisom. 3,1 % bolnikov je začasno prekinilo zdravljenje, trajne prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja odmerka pa ni bilo. Mediani čas do pojava povečanja vrednosti lipaze/amilaze katere koli stopnje je bil 12 tednov in mediani čas do izzvenitve le tega je bil 5,9 tedna. 65 % bolnikov je od teh dogodkov okrevalo.

Podaljšanje intervala QTc

Podaljšanje intervala QTcF na > 500 ms so opazili pri 6 bolnikih (2,1 %), podaljšanje intervala QTcF za vsaj 60 ms od izhodiščne vrednosti pa pri 15 bolnikih (5,2 %) (glejte poglavje 4.4). Izsledki so bili izolirani in asimptomatski; klinični pomen ni znan.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši

Od 291 bolnikov s preskakujočimi genetskimi spremembami *METex14* v študiji VISION, ki so prejeli 450 mg tepotiniba enkrat na dan, jih je bilo 78 % starih 65 let ali več, 8 % pa 85 let ali več. Pojav dogodkov ≥ 3 . stopnje se je s starostjo povečeval. Resni dogodki, povezani z zdravljenjem, so bili pogostejši pri bolnikih, starih ≥ 75 let in < 85 let (19,8 %), ali tistih, starih ≥ 85 let (20,8 %), v primerjavi z mlajšimi od 65 let (7,8 %), čeprav je ta primerjava omejena z majhno velikostjo vzorca pri bolnikih, starih ≥ 85 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Tepotinib so raziskovali v odmerkih do 1 261 mg, vendar so izkušnje z odmerki, večjimi od priporočenega terapevtskega odmerka, omejene.

Simptomi prevelikega odmerjanja naj bi zajemali znane neželene učinke (glejte poglavje 4.8). Specifičnega antidota za zdravilo TEPMETKO ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja je usmerjeno na simptome.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), drugi zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EX21

Mehanizem delovanja

Tepotinib je reverzibilni malomolekulski zaviralec MET, ki je kompetitiven z adenozin trifosfatom (ATP) tipa I. Tepotinib je v odvisnosti od odmerka zaviral fosforilacijo MET in od MET odvisno signaliziranje navzdol, na primer prek poti fosfatidilinozitol 3-kinaze/protein kinaze B (PI3K/Akt) in z mitogenom aktivirane protein kinaze/z zunajceličnim signalom regulirane kinaze (MAPK/ERK).

Tepotinib je pokazal izrazito protitumorsko aktivnost pri tumorjih z onkogeno aktivacijo *MET*, kot so preskakujoče genetske spremembe *METex14*.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

V analizi koncentracije-QTc so opazili od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc. Pri priporočenem odmerku pri bolnikih z različnimi solidnimi tumorji niso zaznali večjega povprečnega podaljšanja QTc (tj. > 20 ms). Vpliv tepotiniba na QTc pri supratrapevtski izpostavljenosti ni bil ovrednoten. Glejte poglavji 4.4. in 4.8.

Zaznavanje stanja preskoka *METex14*

V kliničnih študijah je identifikacija preskakujočih genetskih sprememb *METex14* temeljila na sekvenciranju naslednje generacije z uporabo RNA ali DNA (1 bolnik), ekstrahiranih iz tumorskega tkiva, fiksiranega s formalinom in vklopljenega v parafin (FFPE - formalin-fixed paraffin embedded), ali z uporabo cirkulirajočega brezceličnega DNA iz plazme. Poleg tega je bila bolnikom na Japonskem na voljo metoda, ki temelji na polimerazni verižni reakciji z reverzno transkriptazo na osnovi RNA in je specifična za odkrivanje preskakujočih genetskih sprememb *METex14* iz sveže zamrznjenega tkiva.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tepotiniba so ocenili v odprti, multicentrični študiji z eno skupino (VISION) pri odraslih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC) s preskakujočimi genetskimi spremembami *METex14* (n = 275). Bolniki so imeli oceno stanja zmogljivosti po vzhodni skupini za sodelovanje v onkologiji (ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) od 0 do 1 in so bili predhodno nezdravljeni ali pa je bolezen pri njih napredovala po največ 2 linijah predhodnega systemskega zdravljenja. V raziskavi so lahko sodelovali nevrološko stabilni bolniki z metastazami v osrednjem živčevju. Bolniki s spremembami, ki aktivirajo receptorje za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) ali anaplastično limfomsko kinazo (ALK), so bili izključeni. Bolniki so prejeli tepotinib kot zdravljenje prve (50 %), druge (32%) ali poznejše (18 %) linije.

Bolniki, ki so prejeli tepotinib kot zdravljenje druge ali poznejše linije (n = 138), so imeli mediano starost 71 let (razpon od 41 do 89), 51 % je bilo žensk in 49 % moških. Večina bolnikov je bila belcev (55 %), sledili so jim azijski bolniki (38 %), kadili pa niso nikoli (54 %) ali so kadili v preteklosti (29 %). Večina bolnikov je bila starih ≥ 65 let (75 %), 36 % bolnikov pa je bilo starih ≥ 75 let. Večina bolnikov (96 %) je imela bolezen v IV. stadiju, 80 % jih je imelo histologijo adenokarcinoma. Trinajst odstotkov bolnikov je imelo stabilne možganske metastaze. 86 % bolnikov se je predhodno zdravilo z zdravili proti raku na osnovi platine, 53 % bolnikov pa se je predhodno zdravilo z imunoterapijo proti raku, vključno s 37 % bolnikov, ki so imunoterapijo prejeli kot monoterapijo. Preskok *METex14* je bil prospektivno odkrit s testiranjem tumorskega tkiva pri 43 % bolnikov in s testiranjem plazme pri 36 % bolnikov; 21 % bolnikov je bilo pri obeh metodah pozitivnih.

Bolniki so prejeli 450 mg tepotiniba enkrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Mediana trajanja zdravljenja je bila 6,67 meseca (razpon od 0,03 do 50,60).

Primarno merilo izida učinkovitosti je bil potrjen objektivni odziv (popolni odziv ali delni odziv) v skladu z merili za oceno odziva pri solidnih tumorjih (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, različica 1.1), ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC - Independent Review Committee). Dodatno merilo izida učinkovitosti je vključevalo trajanje odziva in preživetje brez napredovanja bolezni po oceni IRC ter splošno preživetje.

Klinični izidi v študiji VISION po oceni IRC

Parameter učinkovitosti	Celokupna populacija N = 275	Predhodno zdravljeni bolniki N = 138
<u>Stopnja objektivnega odziva (ORR - objective response rate) %^α</u> [95-% IZ]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
<u>Mediano trajanje odziva (mDoR - median duration of response), meseci^β</u> [95-% IZ]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

IRC = neodvisni odbor za pregled (*Independent Review Committee*), IZ = interval zaupanja.

^α Vključuje le delni odziv.

^β Ocene meje zdravila (Kaplan-Meier), 95-% IZ za mediano z uporabo Brookmeyerjeve in Crowleyjeve metode.

Izid učinkovitosti ni bil odvisen od načina testiranja (v vzorcih plazme ali tumorja), uporabljenega za določanje statusa preskoka *METex14*. V podskupinah glede na predhodno zdravljenje, prisotnost metastaz v možganih ali starost so opazili konsistentne rezultate učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom TEPMETKO za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri enkratnem odmerku 450 mg tepotiniba s hrano so opazili povprečno absolutno biološko uporabnost 71,6 %; mediani čas do C_{max} je bil 8 ur (razpon od 6 do 12 ur).

V prisotnosti hrane (standarden zajtrk z veliko maščob in kalorij) se je vrednost AUC tepotiniba povečala za približno 1,6-krat, C_{max} pa za 2-krat.

Porazdelitev

V človeški plazmi ima tepotinib visoko stopnjo vezave na beljakovine (98 %). Povprečni volumen porazdelitve (V_d) tepotiniba po intravenskem odmerku sledilca (geometrična sredina in $geoCV\%$) je bil 574 l (14,4 %).

Študije *in vitro* kažejo, da je tepotinib substrat za P-glikoprotein (P-gp) (glejte poglavje 4.5).

Biotransformacija

Na splošno je presnova glavna pot izločanja, vendar nobena presnovna pot ni predstavljala več kot 25 % izločanja tepotiniba. Opredelili so le en glavni cirkulirajoči presnovek v plazmi, MSC2571109A. Glavni cirkulirajoči presnovek le malo prispeva k celotni učinkovitosti tepotiniba pri ljudeh.

Študije farmakokinetičnih interakcij *in vitro*

Učinki tepotiniba na druge prenašalce: Tepotinib ali njegov glavni cirkulirajoči presnovek pri klinično pomembnih koncentracijah zavirata P-gp, BCRP, OCT1 in 2 in MATE 1 in 2. Pri klinično pomembnih koncentracijah tepotinib ne predstavlja tveganja za polipeptidni prenašalec organskih anionov (OATP, *organic-anion-transporting polypeptide*) 1B1 in OATP1B3 ali prenašalca organskih anionov (OAT) 1 in 3.

Učinki tepotiniba na UDP-glukuronoziltransferazo (UGT): Tepotinib je pri klinično pomembnih koncentracijah zaviralca UGT1A9, vendar klinični pomen ni znan. Tepotinib in njegov glavni cirkulirajoči presnovek pri klinično pomembnih koncentracijah nista zaviralca drugih izooblik (UGT1A1/3/4/6 in 2B7/15/17).

Učinek tepotiniba na encime CYP 450: Pri klinično pomembnih koncentracijah niti tepotinib niti glavni cirkulirajoči presnovek ne predstavljata tveganja za zaviranje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP2E1. Tepotinib ali njegov glavni cirkulirajoči presnovek ne inducirata CYP1A2 in 2B6.

Izločanje

Po intravenskem dajanju enkratnih odmerkov so opazili skupni sistemski očistek (geometrična sredina in $geoCV\%$) 12,8 l/uro.

Po enkratnem peroralnem dajanju radioaktivno označenega odmerka 450 mg tepotiniba se je tepotinib v glavnem izločil z blatom (približno 78 % odmerka je bilo izločenega z blatom), izločanje z urinom pa je predstavljajo manj pomembno pot izločanja.

Izločanje tepotiniba z žolčem je glavna pot izločanja. Nespremenjeni tepotinib je predstavljal 45 % oz. 7 % celotnega radioaktivnega odmerka v blatu oz. urinu. Glavni cirkulirajoči presnovek je predstavljal le približno 3 % celotnega radioaktivnega odmerka v blatu.

Efektivni razpolovni čas tepotiniba je približno 32 ur. Po večkratnih dnevni odmerjanjih 450 mg tepotiniba je bila mediana kopičenja 2,5-krat za vrednost C_{max} in 3,3-krat za vrednost AUC_{0-24h} .

Odvisnost od odmerka in časa

Izpostavljenost tepotinibu se povečuje približno sorazmerno s klinično pomembnim razponom odmerkov do 450 mg. Farmakokinetika tepotiniba se glede na čas ni spreminjala.

Posebne skupine bolnikov

Populacijska kinetična analiza ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti (razpon od 18 do 89 let), rase, spola ali telesne mase na farmakokinetiko tepotiniba. Podatki o etničnem poreklu, ki ni kavkazijsko ali azijsko, so omejeni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic ni prišlo do klinično pomembne spremembe izpostavljenosti. Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) niso bili vključeni v klinične študije.

Okvara jeter

Po enkratnem peroralnem odmerku 450 mg je bila izpostavljenost zdravih preiskovancev tepotinibu podobna kot pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) pa je bila nekoliko manjša (13 % manjša vrednost AUC in 29 % manjša vrednost C_{max}) v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Glede na koncentracijo nevezanega tepotiniba je bila vrednost AUC pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter približno 13 % oz. 24 % večja kot pri zdravih preiskovancih. Farmakokinetike tepotiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ali toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Genotoksičnost

V študijah *in vitro* ter *in vivo* niso opazili mutagenih ali genotoksičnih učinkov tepotiniba. Največji možni odmerek, uporabljen pri testu mikronukleusov *in vivo* pri podganah, je zagotovil ocenjeno sistemsko izpostavljenost, ki je skoraj 3-krat manjša od klinične izpostavljenosti v plazmi. Pokazalo se je, da glavni cirkulirajoči presnovek ni mutagen.

Kancerogenost

Študij za oceno kancerogenega potenciala tepotiniba niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V prvi študiji embriofetalnega razvoja s peroralnimi odmerki so breje kunčje samice med organogenezo prejele odmerke 50, 150 in 450 mg tepotinibijevega klorid hidrata na kg na dan. Zaradi resnih toksičnih učinkov na mater je bil odmerek 450 mg na kg (približno 61 % izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem odmerku zdravila TEPMETKO 450 mg enkrat na dan na podlagi vrednosti AUC) ukinjen. V skupini s 150 mg na kg (približno 40 % izpostavljenosti pri človeku pri kliničnem odmerku 450 mg), sta dve živali splavili in ena žival je prezgodaj umrla. Povprečna telesna masa ploda se je pri odmerkih ≥ 150 mg na kg na dan zmanjšala. Od odmerka odvisno povečanje števila skeletnih malformacij, vključno z malrotacijo sprednjih in/ali zadnjih tac s sočasno deformacijo lopatice in/ali nepravilno postavljeno ključnico in/ali petno kostjo in/ali skočnico, so opazili pri odmerkih 50 mg na kg (približno 14 % izpostavljenosti pri človeku pri kliničnem odmerku 450 mg) in 150 mg na kg na dan.

V drugi študiji embriofetalnega razvoja s peroralnimi odmerki so breje kunčje samice med organogenezo prejele odmerke 0,5, 5 in 25 mg tepotinibjevega klorid hidrata na kg na dan. Opazili so dva malformirana ploda z malrotacijo zadnjih tac: enega v skupini s 5 mg na kg (približno 0,21 % izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem odmerku zdravila TEPMETKO 450 mg enkrat na dan na podlagi vrednosti AUC) in enega v skupini s 25 mg na kg (približno 1,3 % izpostavljenosti pri človeku pri kliničnem odmerku 450 mg), skupaj z na splošno povečano incidenco plodov s hiperekstenzijo zadnjih tac.

Študij plodnosti s tepotinibom za oceno možnega vpliva na plodnost niso izvedli. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih niso opazili nobenih morfoloških sprememb reproduktivnih organov samcev ali samic, razen zmanjšane izločanja v semenskih mešičkih podganjih samcev v 4-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih s 450 mg na kg na dan (kar je primerljivo z izpostavljenostjo pri človeku pri kliničnem odmerku 450 mg).

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da je tepotinib potencialno zelo obstojen in strupen za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol
koloidni brezvodni silicijev dioksid
krospovidon
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

hipromeloza
laktoza monohidrat
makrogol
triacetin
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/polivinil klorid-polietilen-poliviniliden klorid-polietilen-polivinil klorida (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Pakiranje s 60 filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja nevarnost za okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1596/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TEPMETKO 225 mg filmsko obložene tablete
tepotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 225 mg tepotiniba (v obliki klorid hidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/21/1596/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tepmetko

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

TEPMETKO 225 mg tablete
tepotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TEPMETKO 225 mg filmsko obložene tablete tepotinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TEPMETKO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TEPMETKO
3. Kako jemati zdravilo TEPMETKO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TEPMETKO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TEPMETKO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo TEPMETKO vsebuje učinkovino tepotinib. Sodi v skupino zdravil, imenovanih „zaviralci proteinskih kinaz“, ki se uporabljajo za zdravljenje raka.

Zdravilo TEPMETKO se uporablja za zdravljenje odraslih z rakom pljuč, ki se je razširil na druge dele telesa ali ga kirurško ni mogoče odstraniti. Zdravilo se daje, ko imajo rakave celice spremembo v genu *MET* (faktorja mezenhimsko-epitelijskega prehoda) in prejšnje zdravljenje ni pomagalo ustaviti vaše bolezni.

Sprememba v genu *MET* lahko povzroči tvorbo nenormalne beljakovine, ki lahko nato povzroči nenadzorovano rast celic in raka. Z zaviranjem delovanja te nenormalne beljakovine lahko zdravilo TEPMETKO raka upočasni ali prepreči njegovo rast. Pomaga lahko tudi, da se rak skrči.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TEPMETKO

Ne jemljite zdravila TEPMETKO

- če ste alergični na tepotinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, če imate kakršna koli vprašanja.

Težave s pljuči ali dihanjem

Zdravilo TEPMETKO lahko včasih povzroči nenadne težave z dihanjem, ki so lahko povezane z zvišano telesno temperaturo in kašljem. Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakšne nove ali poslabšanje obstoječih znakov (glejte poglavje 4), saj so to lahko znaki resnega pljučnega obolenja (intersticijska pljučna bolezen), ki zahteva takojšnjo obravnavo. Zdravnik vas bo morda moral zdraviti z drugimi zdravili in prekiniti zdravljenje z zdravilom TEPMETKO.

Spremljanje delovanja jeter

Zdravnik bo opravil krvne preiskave, s katerimi bo preveril, kako dobro delujejo vaša jetra, preden vas bo zdravil z zdravilom TEPMETKO in po potrebi tudi med zdravljenjem.

Spremljanje delovanja srca

Zdravnik bo morda med zdravljenjem po potrebi opravil EKG, da bo preveril, ali zdravilo TEPMETKO vpliva na vaš srčni ritem.

Kontracepcija

Tega zdravila se med nosečnostjo ne sme uporabljati, saj lahko škoduje nerojenemu otroku. Ženske in moški morajo med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zdravnik vam bo svetoval o ustreznih metodah kontracepcije. Glejte spodnje poglavje „Nosečnost“.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo TEPMETKO

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko vplivajo na učinkovitost zdravila TEPMETKO:

- karbamazepin – uporablja se za zdravljenje epileptičnih napadov (krčev) ali bolečin v živcih;
- fenitoin – uporablja se za zdravljenje epileptičnih napadov (krčev);
- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB);
- šentjanževka – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije;
- itrakonazol ali ketokonazol – uporabljata se za zdravljenje glivičnih okužb;
- ritonavir, sakvinavir ali nelfinavir – uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV;
- kinidin ali verapamil – uporabljajo se za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa.

Zdravilo TEPMETKO lahko vpliva na učinkovitost in/ali poveča neželene učinke naslednjih zdravil:

- dabigatrana – uporablja se za preprečevanje možganske kapi ali venske tromboze/pljučne embolije;
- digoksina – uporablja se za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa ali drugih težav s srcem;
- aliskirena – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- everolimus – uporablja se za zdravljenje raka;
- sirolimus – uporablja se za preprečevanje zavrnitve organov pri bolnikih s presajenimi organi;
- rosuvastatina – uporablja se za zdravljenje visokih ravni maščob v krvi;
- metotreksata – uporablja se za zdravljenje vnetnih bolezni ali raka;
- topotekana – uporablja se za zdravljenje raka;
- metformina – uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ne jemljite zdravila TEPMETKO, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, razen če vam tako svetuje zdravnik. To zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TEPMETKO je priporočljivo opraviti test nosečnosti.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, da se izognete zanositvi. Posvetujte se z zdravnikom, če jemljete hormonske kontraceptive (npr. „tabletko“), saj boste morali v tem času uporabljati še drugo metodo kontracepcije.

Če ste moški, morate med zdravljenjem z zdravilom TEPMETKO in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati pregradno metodo kontracepcije, da preprečite zanositev pri partnerki.

Zdravnik vam bo svetoval o ustreznih metodah kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo TEPMETKO prek materinega mleka lahko prehaja v otroka. Med zdravljenjem s tem zdravilom in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku prekinite dojenje.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo TEPMETKO nima vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo TEPMETKO vsebuje laktozo

Zdravilo TEPMETKO vsebuje 4,4 mg laktoze monohidrata na eno tableto. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo TEPMETKO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je 2 tableti zdravila TEPMETKO, ki se zaužije enkrat na dan. To zdravilo lahko jemljete vsak dan, dokler vam koristi in nimate nevzdržnih neželenih učinkov. V primeru hudih neželenih učinkov vam bo zdravnik morda svetoval, da odmerek zmanjšate na 1 tableto na dan ali za nekaj dni prekinete zdravljenje.

Tablete jemljite s hrano ali takoj po obroku, pogoltnite jih cele in jih ne žvečite. To bo zagotovilo, da v sistem vstopi celotni odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila TEPMETKO, kot bi smeli

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila TEPMETKO so omejene. Simptomi prevelikega odmerjanja bodo najverjetneje podobni tistim, ki so navedeni pri možnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4). Če ste vzeli večji odmerek zdravila TEPMETKO, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo TEPMETKO

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila TEPMETKO, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če morate naslednji odmerek vzeti v 8 urah, preskočite izpuščen odmerek in naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Težave s pljuči ali dihanjem

Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakšne nove ali poslabšanje obstoječih znakov, kot so nenadne težave z dihanjem, kašelj ali zvišana telesna temperatura. To so lahko znaki resne bolezni pljuč (intersticijska pljučna bolezen), ki zahteva takojšnjo obravnavo. Ta neželeni učinek je pogost (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

Drugi neželeni učinki

Če opazite katere koli druge neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom. Med njimi so lahko:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- oteklina zaradi kopičenja tekočine v telesu (edem)
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- driska
- zvišane ravni kreatinina v krvi (znak morebitnih težav z ledvicami)
- zvišane ravni alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze ali alkalne fosfataze v krvi (znak morebitnih težav z jetri)
- zvišane ravni amilaze ali lipaze v krvi (znak morebitnih težav s prebavo)
- znižane ravni beljakovine albumina v krvi

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- spremenjena električna aktivnost srca, vidna na EKG (podaljšanje intervala QT)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TEPMETKO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TEPMETKO

- Učinkovina je tepotinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 225 mg tepotiniba (v obliki klorid hidrata).
- Druge sestavine zdravila so manitol, koloidni brezvodni silicijev dioksid, krospovidon, magnezijev stearat in mikrokristalna celuloza v jedru tablete ter hipromeloza, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2, „Zdravilo TEPMETKO vsebuje laktozo“), makrogol, triacetin, rdeči železov oksid (E172) in titanov dioksid (E171) v filmski oblogi.

Izgled zdravila TEPMETKO in vsebina pakiranja

Zdravilo TEPMETKO filmsko obložene tablete so belo-rožnate, ovalne, bikonveksne tablete velikosti približno 18 x 9 mm z vtisnjeno oznako „M“ na eni strani in brez oznake na drugi strani. Eno pakiranje vsebuje 60 tablet v prozornem pretisnem omotu, sestavljenem iz večplastne kompozitno oblikovane folije in aluminijaste prekrivne folije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.