

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TEPMETKO 225 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 225 mg tepotinibia (hydrokloridihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Vaaleanpunavalkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 18 x 9 mm, toisella puolella kaiverrus ”M”, toisella puolella ei merkintää.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TEPMETKO-monoterapia on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC), jossa on mesenkymaalisen-epitelialaisen siirtymätekijägeenin eksonin 14 (*METex14*) ohitukseen johtavia muutoksia, ja jotka tarvitsevat systeemistä hoitoa aikaisemman immunoterapian ja/tai platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito ja valvoa sitä.

Ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista *METex14*:n ohittavien muutosten (skipping alterations) esiintyminen on varmistettava validoidun testimenetelmän avulla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annostus

Suosittelun annos on 450 mg tepotinibia (2 tablettia) kerran vuorokaudessa. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinistä hyötyä havaitaan.

Jos päivittäinen annos jää väliin, se voidaan ottaa heti muistettaessa saman vuorokauden aikana, paitsi jos seuraava annos on vuorossa 8 tunnin sisällä.

Annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutusten hallintaa varten on suositeltavaa pienentää annos 225 mg:aan (1 tablettiin) vuorokaudessa. Seuraavassa taulukossa on tarkat tiedot annosmuutoksista.

Taulukko 1: Suositellut TEPMETKO-annosmuutokset

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Annosmuutos
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) (ks. kohta 4.4)	Kaikki vaikeusasteet	Keskeytä TEPMETKO-hoito, jos ILD:tä epäillään. Lopeta TEPMETKO-hoito pysyvästi, jos ILD vahvistetaan.
ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu mutta ei bilirubiiniarvon nousua (ks. kohta 4.4)	ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat yli 5 x ULN ja enintään 20 x ULN	Keskeytä TEPMETKO-hoito siihen saakka, kunnes ALAT-/ASAT-arvot palautuvat lähtötasolle. Jos arvot palautuvat lähtötasolle 7 vuorokauden kuluessa, jatka TEPMETKO-hoitoa samalla annoksella; muuten jatka TEPMETKO-hoitoa pienemmällä annoksella.
	ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat yli 20 x ULN	Lopeta TEPMETKO-hoito pysyvästi.
ALAT- ja/tai ASAT-arvojen ja kokonaisbilirubiinin nousu mutta ei kolestaasia tai hemolyysiä (ks. kohta 4.4)	ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat yli 3 x ULN ja kokonaisbilirubiini on yli 2 x ULN	Lopeta TEPMETKO-hoito pysyvästi.
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	Aste 3 tai suurempi	Käytä pienempää TEPMETKO-annosta 225 mg, kunnes haittavaikutus on lieventynyt asteeseen ≤ 2 . TEPMETKO-hoidon tilapäistä keskeyttämistä korkeintaan 21 vuorokaudeksi voidaan myös harkita.

ULN = normaalialueen yläraja

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä ei suositella potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min) (ks. kohta 5.2). Tepotinibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Näin ollen TEPMETKO-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Seerumin kreatiniiniin perustuvia munuaisten toimintaa kuvaavia arvoja (kreatiniinipuhdistuma tai arvioitu glomerulussuodosnopeus) on tulkittava varoen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä ei suositella potilailla, joilla on lievä (Child Pugh -luokka A) tai keskivaikea (Child Pugh -luokka B) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tepotinibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea (Child Pugh -luokka C) maksan vajaatoiminta. Näin ollen TEPMETKO-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Läkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Tepotinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

TEPMETKO otetaan suun kautta. Tabletti (tabletit) täytyy ottaa ruoan kanssa ja ne täytyy niellä kokonaisina oikean annoksen saamisen varmistamiseksi.

Jos potilas ei kykene nielemään, tabletit voidaan dispergoida 30 ml:aan hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää eikä lisätä. Tabletit pudotetaan vesilasiin niitä murskaamatta, minkä jälkeen liuosta sekoitetaan, kunnes tabletit hajoavat pieniksi palasiksi. Tämä voi kestää muutaman minuutin (tabletti ei liukene täysin). Dispersio on nieltävä 1 tunnin sisällä. Huuhtelee lasi vielä 30 ml:lla vettä sen varmistamiseksi, ettei lasiin jää lääkettä, ja juo vesi välittömästi.

Jos lääke on annettava nenämahaletkun kautta (vähintään 8 G), tabletit on dispergoitava 30 ml:aan hiilihapotonta vettä yllä kuvatulla tavalla. 30 ml nestettä annetaan 1 tunnin sisällä nenämahaletkun valmistajan ohjeiden mukaisesti. Huuhtelee lasi ja ruisku välittömästi, kumpikin 30 ml:lla vettä, kaksi kertaa sen varmistamiseksi, ettei niihin jää lääkettä ja että koko annos tulee annetuksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

METex14:n ohittavien muutosten arviointi

Kun METex14:n ohitukseen johtavien muutosten esiintyminen todetaan käyttäen kudos- tai plasmapohjaisia näytteitä, on tärkeää valita hyvin validoitu ja robusti testi, jotta vältetään väärät negatiiviset tai väärät positiiviset tulokset. Tietoa kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen testien ominaisuuksista on kohdassa 5.1.

Interstitiaalinen keuhkosairaus ja pneumoniitti

Potilailla, jotka ovat saaneet tepotinibia monoterapiana suositeltavan annosohjelman mukaisesti, on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) ja ILD:n kaltaisia haittavaikutuksia, mukaan lukien pneumoniittia, ja nämä voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava ILD:n kaltaisiin haittavaikutuksiin viittaavien keuhko-oireiden varalta. TEPMETKO-hoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava viipymättä muun mahdollisen diagnoosin tai interstitiaalisen keuhkosairauden tarkan etiologian selvittämiseksi. TEPMETKO-hoito on lopettava pysyvästi, jos interstitiaalisen keuhkosairauden diagnoosi vahvistuu, ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

Maksaentsyymiarvojen seuranta

Potilailla, jotka ovat saaneet tepotinibia monoterapiana suositeltavan annosohjelman mukaisesti, on raportoitu ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua (ks. kohta 4.8).

Maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot (ALAT ja ASAT) ja bilirubiiniarvo on tarkistettava ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos arvot suurenevat asteeseen 3 tai sen yli (ALAT- ja/tai ASAT-arvot yli 5 x ULN), annoksen muuttamista tai hoidon keskeyttämistä suositellaan (ks. kohta 4.2).

QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä raportoitiin pienellä määrällä potilaita (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on QTc-ajan pidentymisen riski, kuten tiedossa olevia elektrolyyttihäiriöitä tai samanaikaisia lääkityksiä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, suositellaan seurantaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. EKG, elektrolyytit).

Alkio- tai sikiötoksisuus

Raskaana oleville naisille annettuna tepotinibi voi vahingoittaa sikiötä. Raskaustestin tekemistä suositellaan ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Laboratoriotulosten tulkinta

In vitro -tutkimusten perusteella tepotinibi tai sen pääasiallinen metaboliitti estävät munuaistubulusten kuljettajaproteiineja orgaanisten kationien kuljettajaa (OCT) 2:ta ja monilääke- ja toksiinipoistajia (MATE) 1:tä ja 2:ta (ks. kohta 5.2). Kreatiniini on näiden kuljettajaproteiinien substraatti, ja todetut kreatiniinipitoisuuden suurenemiset (ks. kohta 4.8) voivat johtua aktiivisen tubulaarisen erityksen estymisestä sen sijaan, että se johtuisi munuaisten vaurioitumisesta. Tämän vaikutuksen vuoksi seerumin kreatiniiniin perustuvia munuaisten toimintaa kuvaavia arvoja (kreatiniinipuhdistuma tai arvioitu glomerulussuodosnopeus) on tulkittava varoen. Jos veren kreatiniiniarvo suurenee hoidon aikana, munuaisten toiminta tulisi arvioida tarkemmin munuaisten vajaatoiminnan poissulkemiseksi.

Laktoosi

TEPMETKO sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tepotinibiin

CYP:n ja P-gp:n induktorit

Tepotinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Terveillä vapaaehtoisilla yhden 450 mg:n tepotinibiannoksen ja voimakkaan indusorin, karbamatsepiinin (300 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), samanaikainen anto pienensi tepotinibin AUC_{inf}-arvoa 35 % ja C_{max}-arvoa 11 % verrattuna pelkän tepotinibin antoon. Altistuksen väheneminen ei ole kliinisesti merkityksellistä.

Kaksoisvaikutteiset voimakkaat CYP3A:n ja P-gp:n estäjät

Terveillä vapaaehtoisilla yhden 450 mg:n tepotinibiannoksen ja voimakkaan CYP3A-estäjän ja P-gp-estäjän, itakonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan), samanaikainen anto suurensi tepotinibin AUC_{inf}-arvoa 22 % mutta ei vaikuttanut C_{max}-arvoon verrattuna pelkän tepotinibin antoon. Tämä luokitellaan heikoksi yhteisvaikutukseksi, ja systeemisessä tepotinibialtistuksessa todettuja muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Näin ollen CYP3A:n ja P-gp:n ei odoteta vaikuttavan tepotinibialtistukseen.

Mahahapon erityistä vähentävät lääkkeet

Omepratsolin samanaikaisella käytöllä ruokailun yhteydessä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tepotinibin 450 mg:n kerta-annoksen ja sen metaboliittien farmakokineettiseen profiiliin (tepotinibin AUC_{inf} -arvon geometrinen keskusuhde 110 % (90 %:n CI: 102; 119) ja C_{max} 104 % (90 %:n CI: 93; 117); vaikutuksen havaittiin olevan samanlainen metaboliittien osalta).

Tepotinibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

P-gp:n substraatit

Tepotinibi on P-gp:n estäjä. Tepotinibin 450 mg:n annosten antaminen kerran vuorokaudessa 8 vuorokauden ajan suurensi herkän P-gp:n substraatin, dabigatraanieteksiläatin, AUC -arvoa noin 50 % ja C_{max} -arvoa noin 40 %. Yhteiskäyttö voi edellyttää dabigatraanieteksiläatin annoksen muuttamista. Jos TEPMETKO-valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti muita P-gp:stä riippuvaisia aineita, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. digoksiini, aliskireeni, everolimuusi, sirolimuusi), on syytä noudattaa varovaisuutta ja niiden haittavaikutuksia on syytä seurata.

BCRP:n substraatit

Tepotinibi voi estää rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraattien kuljetusta *in vitro* (ks. kohta 5.2). Jos TEPMETKO-valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti herkkiä BCRP:n substraatteja (esim. rosuvastatiini, metotreksaatti, topotekaani), on niiden haittavaikutuksia syytä seurata.

OCT:n ja MATE:n substraatit

In vitro -tietojen perusteella tepotinibi tai sen metaboliitti voi mahdollisesti muuttaa altistusta kuljettajaproteiinien OCT1 ja OCT2 sekä MATE1 ja MATE2 substraateille (ks. kohta 5.2). Kliinisesti relevantein esimerkki näiden kuljettajaproteiinien substraateista on metformiini. Metformiinin kliinisten vaikutusten seurantaa suositellaan, jos sitä käytetään samanaikaisesti TEPMETKO-valmisteen kanssa.

CYP3A:n substraatit

Toistuvien tepotinibin 450 mg:n annosten antaminen suun kautta kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi herkän CYP3A4:n substraatin, midatsolaamin, farmakokinetiikkaan.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö tepotinibi systeemisten hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Näin ollen systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi estemenetelmää TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Raskaustestin tekemistä suositellaan ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi estemenetelmää TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Miesten, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä estemenetelmää TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja tepotinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisyyttä (ks. kohta 5.3). Vaikutusmekanismin ja eläimillä tehtyjen havaintojen perusteella tepotinibi voi vahingoittaa sikiötä, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille.

TEPMETKO-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tepotinibilla. Naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, tai miespotilaille, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on kerrottava sikiölle aiheutuvien riskien mahdollisuudesta.

Imetys

Ei ole tietoa tepotinibin tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon tai sen vaikutuksista imetettävään lapseen tai maidontuotantoon. Rintaruokinta on lopetettava TEPMETKO-hoidon ajaksi ja vähintään 1 viikon ajaksi viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja tepotinibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Rotilla ja koirilla suoritetuissa toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa ihmisten kliiniseen altistukseen verrattavan altistuksen ei havaittu aiheuttavan morfologisia muutoksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimissä lukuun ottamatta erityksen vähentymistä urosrottien rakkularauhasissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

TEPMETKO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 20 %:lla tepotinibin suositusannosta kohdekäyttöaiheeseen saaneista potilaista (N = 313), olivat turvotus (81,5 %:lla potilaista), lähinnä ääreisosien turvotus (72,5 %), hypoalbuminemia (32,9 %), pahoinvointi (31,0 %), kreatiniiniarvon nousu (29,1 %) ja ripuli (28,8 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 1 %:lla potilaista, olivat ääreisosien turvotus (3,2 %), yleistynyt turvotus (1,9 %) ja ILD (1,0 %).

Potilaista 24,9 %:lla haittatapahtumat johtivat hoidon pysyvään lopettamiseen. Yleisimmät hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 1 %:lla potilaista, olivat ääreisosien turvotus (5,4 %), turvotus (1,3 %), sukuelinten turvotus (1,0 %) ja ILD (1,0 %).

Potilaista 52,7 %:lla haittatapahtumat johtivat hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen. Yleisimmät hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 2 %:lla potilaista, olivat ääreisosien turvotus (19,8 %), kreatiniiniarvon nousu (5,8 %), yleistynyt turvotus (4,8 %), turvotus (3,8 %), ALAT-arvon nousu (2,9 %), pahoinvointi (3,2 %) ja amylaasiarvon nousu (1,6 %).

Potilaista 36,1 %:lla haittatapahtumat johtivat lääkeannoksen pienentämiseen. Yleisimmät annokseen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 2 %:lla potilaista, olivat ääreisosien turvotus (15,7 %), kreatiniiniarvon nousu (2,9 %), yleistynyt turvotus (3,2 %) ja turvotus (2,6 %).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavassa luettelossa mainitut haittavaikutukset liittyvät tepotinibialtistukseen 506 potilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia ja jotka osallistuivat viiteen avoimeen tutkimukseen, joissa potilaat saivat monoterapiana 450 mg tepotinibia kerran vuorokaudessa.

Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kaikkiin raportoituhiin haittatapahtumiin 313 potilaalla, jotka saivat tepotinibia käyttöaiheen mukaisena suositusannoksena. Laboratorioarvojen muutosten yleisyydet puolestaan perustuvat haittavaikutuksen pahenemiseen vähintään 1 asteella lähtötilanteesta ja muuttumiseen $\geq$ asteen 3 haittavaikutukseksi. Hoidon mediaanikesto oli 7,5 kuukautta (vaihteluväli 0–72).

Esitetyt yleisyydet eivät välttämättä johdu pelkästään tepotinibista, vaan potilaan perussairaus tai muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa niihin.

Haittavaikutusten vaikeusaste arvioitiin CTCAE-luokituksen perusteella käyttäen seuraavia määritelmiä: aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = henkeä uhkaava ja aste 5 = kuolemaan johtanut.

Yleisyydsluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Taulukko 2: Haittavaikutukset potilailla, joilla oli NSCLC, jossa oli METex14:n ohittavia muutoksia (VISION)

Elinluokka/haittavaikutus	TEPMETKO N = 313		
	Yleisyydsluokka	Kaikki vaikeusasteet %	Aste ≥ 3 %
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>			
Albumiiniarvon lasku ^{*,a}	Hyvin yleinen	78,6	8,9
<u>Sydän</u>			
QT-ajan pidentyminen [*]	Yleinen	2,6	-
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>			
ILD:n kaltaiset reaktiot ^{*,b,c}	Yleinen	2,6	0,3
<u>Ruoansulatuselimistö</u>			
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	31,0	1,3
Ripuli	Hyvin yleinen	28,8	0,6
Amylaasiarvon nousu ^{*,a}	Hyvin yleinen	24,0	5,1
Lipaasiarvon nousu ^{*,a}	Hyvin yleinen	20,4	5,1
Oksentelu	Hyvin yleinen	14,4	1,0

Elinluokka/haittavaikutus	TEPMETKO N = 313		
	Yleisyysluokka	Kaikki vaikeusasteet %	Aste ≥ 3 %
<u>Maksa ja sappi</u>			
Alkalisen fosfataasiarvon (AFOS) nousu*	Hyvin yleinen	50,8	1,6
Alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousu ^{*,a}	Hyvin yleinen	48,9	4,8
Aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) nousu ^{*,a}	Hyvin yleinen	39,3	3,5
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>			
Kreatiniinipitoisuuden nousu ^{*,a}	Hyvin yleinen	58,8	1,0
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>			
Turvotus ^{*,d}	Hyvin yleinen	81,5	15,7

* Jäljempänä on lisätietoja kyseisestä haittavaikutuksesta.

a laboratoriolöydösten ilmaantuvuus, ei raportoitujen haittatapahtumien ilmaantuvuus

b integroidun määrittelyn mukainen ILD

c sisältää termit interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti, akuutti hengityslama

d sisältää termit ääreisosien turvotus, turvotus, yleistynyt turvotus, sukuelinten turvotus, kasvojen turvotus, paikallinen turvotus, periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turpoaminen, kivespussin turvotus

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) tai ILD:n kaltaisia reaktioita raportoitiin 8 potilaalla (2,6 %), mukaan lukien 1 tapaus, jolla oli asteen 3 tai sitä korkeamman asteen haittavaikutus. Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 4 potilaalla (1,3 %) ja 1 tapauksista johti kuolemaan. Hoito lopetettiin pysyvästi 5 potilaalla ja keskeytettiin tilapäisesti 3 potilaalla. Mediaaniaika ILD:n alkamiseen oli 9,4 viikkoa. Katso kliiniset suositukset kohdista 4.2 ja 4.4.

Maksaentsyymiarvojen nousu

ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu johti 1 potilaalla hoidon pysyvään lopettamiseen ja harvoin hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen (3,2 %) tai tepotinibiannoksen pienentämiseen (0,3 %). Mediaaniaika tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittaman ALAT- ja/tai ASAT-arvojen minkä tahansa asteisen nousun alkamiseen oli 9,1 viikkoa. Mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 3,6 viikkoa. 86 % tapahtumista korjaantui. Katso kliiniset suositukset kohdista 4.2 ja 4.4.

AFOS-arvojen nousu ei johtanut annoksen pienentämiseen, hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen tai hoidon pysyvään lopettamiseen. Todettuun AFOS-arvon nousuun ei liittynyt kolestaasia. Mediaaniaika tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittaman AFOS-arvon minkä tahansa asteisen nousun alkamiseen oli 9,1 viikkoa. Mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 9,1 viikkoa. 80 % tapahtumista korjaantui.

Turvotus

Yleisimmin raportoitu tapahtuma oli ääreisosien turvotus (72,5 %:lla potilaista), ja seuraavaksi yleisimpiä olivat turvotus (8,3 %) ja yleistynyt turvotus (6,7 %). Mediaaniaika minkä tahansa asteisen turvotuksen alkamiseen oli 9,1 viikkoa. Mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 71 viikkoa. 39,2 % tapahtumista korjaantui. Turvotus johti 8 %:lla potilaista hoidon pysyvään lopettamiseen. Näistä potilaista 5,4 %:lla esiintyi ääreisosien turvotusta. Turvotus johti 28,4 %:lla potilaista hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen ja 21,7 %:lla potilaista annoksen pienentämiseen. Useimmiten ääreisosien turvotus johti hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen (19,8 %) ja annoksen pienentämiseen (15,7 %). Yleistynyt turvotus johti annoksen pienentämiseen 3,2 %:lla potilaista, hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen 4,8 %:lla potilaista ja hoidon pysyvään lopettamiseen 0,6 %:lla potilaista.

Kreatiniiniarvon nousu

Kreatiniiniarvon nousu johti hoidon lopettamiseen pysyvästi 2 potilaalla (0,6 %), hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen 5,8 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 2,9 %:lla potilaista. Mediaaniaika tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittaman kreatiniiniarvon nousun alkamiseen oli 3,4 viikkoa. Mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 9,1 viikkoa. 78 % tapahtumista korjaantui. Havaitun kreatiniiniarvon nousun oletetaan johtuvan pääasiassa munuaisten tubulaarisen erityksen estymisestä (ks. kohta 4.4).

Hypoalbuminemia

Hypoalbuminemia näytti kestävän pitkään mutta ei johtanut hoidon pysyvään lopettamiseen. Harvoissa tapauksissa pienennettiin annosta (1,6 %) tai keskeytettiin hoito tilapäisesti (1,9 %). Mediaaniaika tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittaman minkä tahansa asteisen hypoalbuminemian alkamiseen oli 9,4 viikkoa. Mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 28,9 viikkoa. 48 % tapahtumista korjaantui.

Amylaasi- tai lipaasiarvon nousu

Tutkijoiden haittavaikutuksena ilmoittamat amylaasi- tai lipaasiarvojen nousut olivat oireettomia, eikä niihin liittynyt pankreatiittia. Hoito keskeytettiin tilapäisesti 3,2 %:lla potilaista, mutta hoidon pysyviä keskeytyksiä tai annoksen pienennyksiä ei ollut. Mediaaniaika minkä tahansa asteisen lipaasi-/amylaasiarvojen nousun alkamiseen oli 15 viikkoa. Mediaaniaika tilan korjaantumiseen oli 6,1 viikkoa. 83 % tapahtumista korjaantui.

QTc-ajan pidentyminen

QTcF-ajan pidentymistä > 500 ms:iin todettiin 8 potilaalla (2,6 %) ja QTcF-ajan pidentymistä vähintään 60 ms:lla lähtötilanteesta todettiin 19 potilaalla (6,1 %) (ks. kohta 4.4). Löydökset olivat yksittäisiä ja oireettomia, eikä niiden kliinistä merkitystä tunneta.

Erityisryhmiä koskevat lisätiedot

Iäkkäät

Yhteensä 313 potilaasta, joilla oli VISION-tutkimuksessa METex14:n ohittavia muutoksia ja jotka saivat 450 mg tepotinibia kerran vuorokaudessa, 79 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 8 % oli vähintään 85-vuotiaita. Asteen ≥ 3 tapahtumien yleisyys lisääntyi iän myötä. Hoitoon liittyvät vakavat tapahtumat olivat yleisempiä ≥ 75 -vuotiailla ja < 85-vuotiailla potilailla (21 %) ja ≥ 85 -vuotiailla potilailla (20,8 %) verrattuna alle 65-vuotiaisiin (10,4 %), mutta tätä vertailua rajoittaa ≥ 85 -vuotiaiden potilaiden pieni otoskoko.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tepotinibia on tutkittu 1 261 mg:n annoksiin saakka, mutta kokemusta suositeltua hoitoannosta suuremmista annoksista on vähän.

Yliannostuksen oireiden oletetaan vastaavan tunnettuja haittavaikutuksia (ks. Kohta 4.8). TEPMETKO-valmisteelle ei ole mitään tiettyä vastalääkettä. Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, muut proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX21

Vaikutusmekanismi

Tepotinibi on molekyylikooltaan pieni, adenosiinitrifosfaatin (ATP) kanssa kilpaileva reversiibeli tyypin I MET:n estäjä. Tepotinibi salpasi annoksesta riippuvaisella tavalla MET:n fosforylaatiota ja MET-riippuvaista loppupään signaalinvälitystä, kuten fosfatidyli-inositoli-3-kinaasi/proteiinikinaasi B (PI3K/Akt)- ja mitogeeniaktivoituva proteiinikinaasi/solunulkoinen signaalisäädely kinaasi (MAPK/ERK) -reittejä.

Tepotinibi osoitti voimakasta kasvaimen kasvua estävää vaikutusta kasvaimissa, joissa on *MET*:n onkogeeninen aktivaatio, kuten *MET*ex14:n ohittavia muutoksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Pitoisuudesta riippuvaa QTc-ajan pidentymistä todettiin pitoisuus-QTc-analyysissä. Suositeltua annosta käytettäessä suuria keskimääräisiä QTc-ajan pidentymiä (> 20 ms) ei havaittu potilailla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia. Tepotinibin vaikutusta QTc-aikaan supratherapeuttisilla pitoisuuksilla ei ole arvioitu. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

*MET*ex14:n ohituksen havaitseminen

Kliinisissä tutkimuksissa *MET*ex14:n ohittavat muutokset tunnistettiin uuden sukupolven sekvensoinnilla (NGS) formaliinifiksoidusta, parafiiniin valetusta (FFPE) kasvainkudoksesta uutetuista RNA-näytteistä tai DNA-näytteistä (1 potilas) tai plasman kiertävästä soluttomasta DNA:sta. Lisäksi japanilaisten potilaiden kohdalla *MET*ex14:n ohittavien muutosten havaitsemiseen tuoreena pakastetusta kudoksesta voitiin käyttää spesifistä RNA-pohjaista käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktiomenetelmää.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tepotinibin tehoa arvioitiin yksihaaraisessa avoimessa monikeskustutkimuksessa (VISION) aikuispotilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoittava ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC), jossa oli *METex14*:n ohittavia muutoksia (n = 313). Potilaiden ECOG PS -luokitus oli 0–1 ja he olivat joko aiemmin hoitamattomia tai heidän tautinsa oli edennyt enintään kahden aiemman systeemisen hoidon aikana. Potilaat, joilla oli keskushermostometastaaseja ja joiden neurologinen status oli vakaa, hyväksyttiin tutkimukseen. Potilaat, joilla oli epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) aktivoivia muutoksia, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat saivat tepotinibia ensilinjan (52 %), toisen linjan (29 %) tai myöhemmän linjan (18 %) hoitona.

Tepotinibia toisen tai myöhemmän linjan hoitona saaneiden potilaiden (n = 149) mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 41–89); 52 % oli naisia ja 48 % miehiä. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (56 %), seuraavaksi suurin ryhmä oli aasialaisia (38 %), eivätkä he olleet koskaan tupakoineet (53 %) tai olivat entisiä tupakkoja (40 %). Useimmat potilaat olivat ≥ 65-vuotiaita (75 %) ja 35 % potilaista oli ≥ 75-vuotiaita. Enemmistöllä potilaista (95 %) oli levinneisyysasteen IV sairaus; 81 %:lla kasvain oli histologialtaan adenokarsinoma. Potilaista 13 %:lla oli stabiileja aivometastaaseja. 84 % potilaista oli saanut aiemmin platinapohjaista syöpähoitoa ja 54 % potilaista oli saanut immuunipohjaista syöpähoitoa, mukaan lukien 40 % potilaista, jotka olivat saaneet immunoterapiaa monoterapiana. *METex14*:n ohitus todettiin prospektiivisesti tutkimalla kasvainkudosta 65 %:lla potilaista ja tutkimalla plasmasta 56 %:lla potilaista. Potilaista 56 % sai positiivisen tuloksen molemmilla menetelmillä.

Potilaat saivat 450 mg tepotinibia kerran vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai toksisuus ei ollut hyväksyttävää. Hoidon mediaanikesto oli 7,5 kuukautta (vaihteluväli 0–72). Seuranta-aika oli vähintään 18 kuukautta ja enintään 72 kuukautta tiedonkeruun katkaisupisteessä (katkaisupisteen päivämäärä 20. marraskuuta 2022).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli vahvistettu objektiivinen vaste (täydellinen vaste tai osittainen vaste) RECIST v1.1 -kriteerien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) mukaan riippumattoman arviointilautakunnan (*Independent Review Committee, IRC*) arvioimana. Muita tehon päätetapahtumia olivat vasteen kesto ja etenemättömyysaika IRC:n mukaan sekä kokonaiselossaoloaika.

Taulukko 3: VISION-tutkimuksen kliiniset tulokset IRC:n arvion mukaan

Tehoa kuvaava muuttuja	Kokonaishpopulaatio N = 313	Aiemmin hoidetut potilaat N = 149
<u>Objektiivinen vaste (ORR), %^a</u> [95 % CI]	51,4 [45,8; 57,1]	45,0 [36,8; 53,3]
<u>Vasteen keston mediaani (mDoR), kuukautta^b</u> [95 % CI]	18,0 [12,4; 46,4]	12,6 [9,5; 18,5]

IRC = riippumaton arviointilautakunta, CI = luottamusväli

a Sisältää vain osittaisen vasteen

b Kaplan-Meier-estimaatit (valmisteseen rajoittuvat), mediaanin 95 %:n luottamusväli on laskettu Brookmeyer-Crowleyn menetelmällä

Tehon päätetapahtuma ei riippunut *METex14*:n ohituksen arviointiin käytetystä testausmenetelmästä (plasma- tai kasvainnäytteet). Tehotulokset olivat samanlaiset aiemman hoidon, aivometastaasien tai iän mukaan jaetuissa alaryhmissä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset TEPMETKO-valmisteen käytöstä ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ruoan kanssa otetun yhden 450 mg:n tepotinibiannoksen keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 71,6 %; $C_{\max}$ -arvon saavuttamisen mediaaniaika oli 8 tuntia (vaihteluväli 6–12 tuntia).

Tepotinibin ottaminen ruoan kanssa (vakioitu runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävä aamiainen) suurensi sen AUC-arvon noin 1,6-kertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvon noin kaksinkertaiseksi.

Jakautuminen

Ihmisen plasmassa tepotinibi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (98 %). Tepotinibin jakautumistilavuuden keskiarvo (V_z) oli laskimoon annetun radiomerkityn annoksen jälkeen (geometrinen keskiarvo ja $geoCV$ %) 574 l (14,4 %).

Biotransformaatio

Yleisesti ottaen metaboloituminen on tärkein eliminaatioreitti, mutta yksikään metaboliareitti ei vastannut yksinään yli 25 %:sta tepotinibin eliminaatiosta. Verenkierrasta on tunnistettu vain yksi merkittävä plasman metaboliitti: MSC2571109A. Tämä merkittävä kiertävä metaboliitti vaikuttaa vain vähän tepotinibin kokonaistehoon ihmisillä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset in vitro

Tepotinibin vaikutukset muihin kuljettajaproteiineihin: Tepotinibi tai sen tärkein kiertävä metaboliitti toimivat P-gp:n, BCRP:n, OCT1:n, OCT2:n sekä MATE1:n ja MATE2:n estäjinä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla tepotinibi ei aiheuta riskiä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi (OATP) 1B1:lle ja OATP1B3:lle tai orgaanisten anionien kuljettajille (OAT) 1 ja 3.

Tepotinibin vaikutukset UDP-glukuronyylitransferaasiin (UGT): Tepotinibi on kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla UGT1A9:n estäjä, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tunneta. Tepotinibi ja sen tärkein kiertävä metaboliitti eivät ole muiden isoformien (UGT1A1/3/4/6 ja 2B7/15/17) estäjiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Tepotinibin vaikutukset CYP 450 -entsyymeihin: Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla tepotinibi ja sen tärkein kiertävä metaboliitti eivät aiheuta CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP2E1-entsyymien eston riskiä. Tepotinibi ja sen tärkein kiertävä metaboliitti eivät indusoi CYP1A2:ta tai 2B6:ta.

Eliminaatio

Kerta-annosten laskimonsisäisen annon jälkeen systeeminen kokonaispuhdistuma (geometrinen keskiarvo ja $geoCV$ %) oli 12,8 l/h.

Kun yksi radiomerkitty 450 mg:n tepotinibiannos annettiin suun kautta, tepotinibi erittyi pääasiassa ulosteeseen (noin 78 % annoksesta päätyi ulosteeseen) virtsan ollessa vähemmän tärkeä eliminaatioreitti.

Tepotinibin erittyminen sapen kautta on tärkeä eliminaatioreitti. Muuttumattoman tepotinibin osuus oli 45 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta ulosteessa ja 7 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta virtsassa. Tärkeimmän kiertävän metaboliitin osuus oli vain noin 3 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta ulosteessa.

Tepotinibin efektiivinen puoliintumisaika on noin 32 h. Kun vuorokaudessa annettiin useita 450 mg:n tepotinibiannoksia, $C_{\max}$ -arvo kumuloitui 2,5-kertaiseksi ja AUC_{0-24h} -arvo 3,3-kertaiseksi (mediaani).

Annos- ja aikariippuvuus

Altistus tepotinibille suureni suurin piirtein suhteessa annokseen kliinisesti merkittävällä annosalueella 450 mg:aan saakka. Tepotinibin farmakokinetiikka ei muuttunut ajan myötä.

Erityisryhmät

Populaatiokineettisen analyysin mukaan iällä (vaihteluväli 18–89 vuotta), rodulla, sukupuolella tai painolla ei pitäisi olla kliinisesti merkittävää vaikutusta tepotinibin farmakokinetiikkaan. Muista etnisistä ryhmistä kuin valkoihoisista ja aasialaisista on vain vähän tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Altistuksessa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Yhden suun kautta annetun 450 mg:n annoksen antamisen jälkeen altistus tepotinibille oli samaa luokkaa terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A), ja hieman pienempi (13 % pienempi AUC ja 29 % pienempi $C_{\max}$) potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka B) verrattuna terveisiin tutkittaviin. Tepotinibin sitoutumattomien pitoisuuksien perusteella AUC oli terveisiin tutkittaviin verrattuna noin 13 % suurempi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 24 % suurempi potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tepotinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka C).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliiniset tiedot farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista konventionaalisista tutkimuksista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Genotoksisuus

In vitro- ja *in vivo* -tutkimuksissa tepotinibilla ei havaittu mutageenisia tai genotoksisia vaikutuksia. Kuitenkin rottien *in vivo* -mikrotumatestissä suurin toteuttamiskelpoinen annos tuotti arviolta 3 kertaa pienemmän systeemisen altistuksen kuin kliininen altistus plasmassa. Tärkeimmän kiertävän metaboliitin osoitettiin olevan ei-mutageeninen.

Karsinogeenisuus

Tepotinibin karsinogeenistä potentiaalia arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuus

Ensimmäisessä embryofetaalisessa kehitystutkimuksessa tiineille kaneille annettiin suun kautta 50, 150 ja 450 mg tepotinibihydrokloridihydraattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa organogeneesin aikana. Annoksen 450 mg painokiloa kohti (vastaa AUC:n perusteella noin 61 %:a ihmisen altistuksesta suositellulla TEPMETKO-annoksella 450 mg kerran vuorokaudessa) antaminen lopetettiin emoilla ilmenneiden vaikeiden toksisten vaikutusten takia. Ryhmässä, joka sai 150 mg painokiloa kohti (noin 40 % ihmisen altistuksesta kliinisellä 450 mg:n annoksella) kahden eläimen tiineys keskeytyi ja yksi eläin kuoli ennenaikaisesti. Sikiöiden painon keskiarvo laski annoksilla ≥ 150 mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Luuston epämuodostumia, mukaan lukien etu- ja/tai takakäpälän kiertymiä ja lapaluiden epämuodostumia ja/tai solisluiden ja/tai kantaluiden ja/tai telaluiden virheasentoja havaittiin annosriippuvaisesti annoksella 50 mg painokiloa kohti (noin 14 % ihmisen altistuksesta kliinisellä annoksella 450 mg) ja annoksella 150 mg painokiloa kohti vuorokaudessa.

Toisessa embryofetaalisessa kehitystutkimuksessa tiineille kaneille annettiin suun kautta 0,5, 5 ja 25 mg tepotinibihydrokloridihydraattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa organogeneesin aikana. Tutkimuksessa havaittiin kaksi epämuodostunutta sikiötä, joiden takaraajat olivat kiertyneet: yksi 5 mg painokiloa kohti saaneessa ryhmässä (AUC:n perusteella noin 0,21 % ihmisen altistuksesta suositellulla TEPMETKO-annoksella 450 mg kerran vuorokaudessa) ja yksi 25 mg painokiloa kohti saaneessa ryhmässä (noin 1,3 % ihmisen altistuksesta kliinisellä 450 mg:n annoksella). Lisäksi tavallista useammilla sikiöillä havaittiin takaraajan hyperekstensiota.

Hedelmällisyystutkimuksia tepotinibin mahdollisten hedelmällisyyttä heikentävien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty. Morfologisia muutoksia ei havaittu urosten tai naaraiden lisääntymiselimissä rotilla ja koirilla suoritetuissa toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa, lukuun ottamatta erityksen vähentymistä urosrottien rakkularauhasissa 4 viikon toistuvan annoksen toksisuustutkimuksessa annoksella 450 mg painokiloa kohti vuorokaudessa (vastaa ihmisen altistusta kliinisellä annoksella 450 mg) .

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on ilmennyt, että tepotinibi on mahdollisesti hyvin pysyvä ja toksinen ympäristölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli
Triasetiini
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/polyvinyylikloridi-polyeteeni-polyvinylideenikloridi-polyeteeni-polyvinyylikloridi (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) -läpipainopakkaus. Pakkaus sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa riskin ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/21/1596/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. helmikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TEPMETKO 225 mg tabletti, kalvopäällysteinen
tepotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 225 mg tepotinibia (hydrokloridihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/21/1596/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tepmetko

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TEPMETKO 225 mg tabletit
tepotinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Merck Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

TEPMETKO 225 mg tabletti, kalvopäällysteinen tepotinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä TEPMETKO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TEPMETKO-valmistetta
3. Miten TEPMETKO-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TEPMETKO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä TEPMETKO on ja mihin sitä käytetään

TEPMETKO sisältää vaikuttavana aineena tepotinibia. Se kuuluu proteiinikinaasin estäjien lääkeryhmään. Näitä lääkkeitä käytetään syövän hoitoon.

TEPMETKO-valmistetta käytetään keuhkosyövän hoitoon aikuisilla, joiden syöpä on levinnyt kehon muihin osiin tai ei ole poistettavissa leikkauksella. Lääkettä annetaan, kun syöpäsoluissa on *MET* (mesenkymaalis-epiteliaalinen siirtymätekijä) -geenin muutos, eikä aiempi hoito ole tehonnut sairauteesi.

MET-geenin muutos voi johtaa poikkeavan proteiinin tuotantoon, mikä voi puolestaan aiheuttaa solujen hallitsematonta kasvua ja syövän. Salpaamalla poikkeavan proteiinin toimintaa TEPMETKO voi hidastaa syövän kasvua tai pysäyttää sen kasvun. Se voi myös kutistaa syöpää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TEPMETKO-valmistetta

Älä ota TEPMETKO-valmistetta

- jos olet allerginen tepotinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Jos sinulla on kysyttävää, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Keuhko- tai hengitysongelmat

TEPMETKO voi joskus aiheuttaa äkillisiä hengitysvaikeuksia, joihin voi liittyä kuumetta ja yskää. Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset uusia tai pahenevia oireita (ks. kohta 4), sillä ne voivat olla merkkejä vakavasta, välitöntä hoitoa vaativasta keuhkosairaudesta (interstitiaalisesta keuhkosairaudesta). Lääkäri voi joutua antamaan sinulle muita lääkkeitä ja keskeyttämään TEPMETKO-hoidon.

Maksan toiminnan seuranta

Lääkäri määrää ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista ja tarvittaessa hoidon aikana verikokeita, joiden avulla hän tarkistaa, kuinka hyvin maksasi toimii.

Sydämen toiminnan seuranta

Lääkäri voi tehdä hoidon aikana tarvittaessa EKG-tutkimuksia, joiden avulla tarkistetaan, vaikuttaako TEPMETKO sydämen rytmiin.

Ehkäisy

Tätä lääkettä ei saa käyttää raskauden aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Lääkäri antaa sinulle ohjeita tilanteeseen sopivista ehkäisymenetelmistä. Ks. 'Raskaus' jäljempänä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja TEPMETKO

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

TEPMETKO voi vaikuttaa siihen, kuinka hyvin seuraavat lääkkeet tehoavat, ja/tai pahentaa näiden lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia:

- dabigatraani – käytetään aivohalvauksen tai laskimotukoksen/keuhkoveritulpan estoon
- digoksiini – käytetään epäsäännöllisen sykkeen tai muiden sydänvaivojen hoitoon
- aliskireeni – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- everolimuusi – käytetään syövän hoitoon
- sirolimuusi – käytetään hylkimisen estoon elinsiirron jälkeen
- rosvastatiini – käytetään veren korkean rasvapitoisuuden hoitoon
- metotreksaatti – käytetään tulehdussairauksien tai syövän hoitoon
- topotekaani – käytetään syövän hoitoon
- metformiini – käytetään diabeteksen hoitoon

Raskaus ja imetys

Raskaus

Älä ota TEPMETKO-valmistetta, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, ellei lääkäri ole antanut muita ohjeita. Tämä lääke voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Raskaustestin tekemistä suositellaan ennen TEPMETKO-hoidon aloittamista.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Jos olet nainen ja voit saada lapsia, käytä tehokasta ehkäisyä TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Jos käytät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (esim. ehkäisytabletteja), keskustele lääkärin kanssa, koska sinun täytyy käyttää lisäksi toista ehkäisymenetelmää tänä aikana.

Jos olet mies, varmista ettei kumppanisi tule raskaaksi, käyttämällä ehkäisyyn estemenetelmää TEPMETKO-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Lääkäri antaa sinulle ohjeita tilanteeseen sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko TEPMETKO lapseen rintamaidon kautta. Rintaruokinta on lopetettava TEPMETKO-hoidon ajaksi ja vähintään 1 viikoksi viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

TEPMETKO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

TEPMETKO sisältää laktoosia

Yksi TEPMETKO-tabletti sisältää 4,4 mg laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten TEPMETKO-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 2 TEPMETKO-tablettia suun kautta kerran vuorokaudessa. Voit jatkaa tämän lääkkeen ottamista päivittäin niin kauan kuin hoidosta on sinulle hyötyä eikä sinulla ilmene sietämättömiä haittavaikutuksia. Jos sinulla ilmenee sietämättömiä haittavaikutuksia, lääkäri voi neuvoa sinua pienentämään annoksen 1 tablettiin vuorokaudessa tai keskeyttämään hoidon muutamaksi päiväksi.

Ota tabletit ruoan kanssa tai pian aterian jälkeen, ja niele ne kokonaisina ja pureskelematta. Näin varmistetaan, että koko annos päätyy varmasti elimistösi.

Jos tablettien nieleminen on sinulle vaikeaa, voit sekoittaa ne veteen:

- Laita tabletit lasiin. Älä murskaa niitä.
- Lisää 30 ml (vastaa kahta ruokalusikallista) kuplatonta (hiilihapotonta) vettä. Älä käytä mitään muita nesteitä.
- Sekoita, kunnes tabletti hajoaa hyvin pieniksi palasiksi. Tämä voi kestää muutaman minuutin. Tabletti ei hajoa täysin.
- Juo neste tunnin sisällä.
- Huuhtelee lasi perusteellisesti vielä 30 ml:lla vettä ja juo vesi välittömästi varmistaaksesi, että olet ottanut koko lääkeannoksen.

Jos sinulla on nenä-mahaletku, jonka läpimitta on vähintään 8 Fr:

- Sekoita tabletit 30 ml:aan hiilihapotonta vettä yllä annettujen ohjeiden mukaisesti.
- Annostele neste tunnin sisällä nenä-mahaletkun valmistajan ohjeiden mukaisesti.
- Huuhtelee lasi ja ruisku, kumpikin 30 ml:lla vettä, kaksi kertaa sen varmistamiseksi, ettei niihin jää lääkettä ja että koko annos tulee annetuksi.

Jos otat enemmän TEPMETKO-valmistetta kuin sinun pitäisi

TEPMETKO-valmisteen yliannostuksesta on rajallisesti kokemusta. Yliannostuksen oireet ovat luultavasti samankaltaisia kuin lääkkeen mahdolliset haittavaikutukset (ks. kohta 4). Jos olet ottanut enemmän TEPMETKO-valmistetta kuin sinun pitäisi, keskustele lääkärin kanssa.

Jos unohdat ottaa TEPMETKO-valmistetta

Jos unohdat ottaa TEPMETKO-annoksen, ota se heti kun muistat asian. Jos seuraava annos on vuorossa 8 tunnin sisällä, jätä unohtamasi annos väliin ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Keuhko- tai hengitysongelmat

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset uusia tai pahenevia oireita, kuten äkillisiä hengitysvaikeuksia, yskää tai kuumetta. Ne voivat olla merkkejä vakavasta, välitöntä hoitoa vaativasta keuhkosairaudesta (interstitiaalisesta keuhkosairaudesta). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).

Muut haittavaikutukset

Keskustele lääkärin kanssa, jos saat muita haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- Elimistöön kertyvän nesteen aiheuttama turvotus (ödeema)
- Pahoinvointi tai oksentelu
- Ripuli
- Kohonnut veren kreatiniiniarvo (voi olla munuaisongelmien merkki)
- Kohonnut veren alaniiniaminotransferaasiarvo, aspartaattiaminotransferaasiarvo tai alkalinen fosfataasiarvo (voi olla maksaongelmien merkki)
- Kohonnut veren amylaasi- tai lipaasiarvo (voi olla ruoansulatusongelmien merkki)
- Alentunut veren albumiini-proteiinin arvo

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Sydänsähkökäyrässä näkyvät sydämen sähköisen toiminnan muutokset (QT-ajan pidentyminen)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. TEPMETKO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä laatikossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä TEPMETKO sisältää

- Vaikuttava aine on tepotinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 225 mg tepotinibia (hydrokloridihydraattina).
- Muut aineet ovat mannitoli, vedetön kolloidinen piidioksidi, krospovidoni, magnesiumstearaatti ja mikrokiteinen selluloosa tabletin ytimessä ja hypromelloosi, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, 'TEPMETKO sisältää laktoosia'), makrogoli, triasetiini, punainen rautaoksidi (E172) ja titaanidioksidi (E171) kalvopäällysteessä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kalvopäällysteiset TEPMETKO-tabletit ovat vaaleanpunavalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia ja kooltaan noin 18x9 mm. Niiden toisella puolella on kaiverrus "M" ja toisella puolella ei ole merkintää. Yksi pakkaus sisältää 60 tablettia läpinäkyvässä läpipainopakkauksessa, joka koostuu monikerroskomposiitista ja alumiinikannesta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.