

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPMETKO 225 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 225 mg tepotynibu (w postaci chlorowodoru uwodnionego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 4,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Biało-różowa, owalna, dwuwypukła tabletki powlekana o wymiarach około 18 x 9 mm, z wytłoczoną literą „M” z jednej strony i gładka z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TEPMETKO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TEPMETKO należy potwierdzić występowanie mutacji pomijających *METex14* za pomocą zatwierdzonej metody testowej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka to 450 mg tepotynibu (2 tabletki) przyjmowane raz na dobę. Leczenie należy kontynuować dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna.

W przypadku pominięcia dawki dobowej, można ją przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej tego samego dnia, chyba że następna dawka ma być przyjęta w ciągu 8 godzin.

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zalecany poziom zmniejszenia dawki w przypadku działań niepożądanych to 225 mg (1 tabletką) na dobę. Szczegółowe zalecenia dotyczące modyfikacji dawki są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego TEPMETKO

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja dawki
Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) (patrz punkt 4.4)	Jakiegokolwiek stopnia	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO w przypadku podejrzenia ILD. Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO w przypadku potwierdzenia ILD.
Zwiększona aktywność AIAT i (lub) AspAT bez zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej (patrz punkt 4.4)	Aktywność AIAT i (lub) AspAT większa niż 5-krotność do 20-krotności GGN	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO do czasu powrotu do wartości początkowych aktywności AIAT/AspAT. W przypadku powrotu do wartości początkowych w ciągu 7 dni należy wznowić stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO w tej samej dawce; w innym przypadku wznowić stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO w mniejszej dawce.
	Aktywność AIAT i (lub) AspAT większa niż 20-krotność GGN	Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO.
Zwiększona aktywność AIAT i (lub) AspAT ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej przy braku cholestazy lub hemolizy (patrz punkt 4.4)	Aktywność AIAT i (lub) AspAT większa niż 3-krotność GGN ze stężeniem bilirubiny całkowitej większym niż 2-krotność GGN	Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO.
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopnia 3. lub większego	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego TEPMETKO do 225 mg do czasu powrotu działania niepożądanego do \leq stopnia 2. Można również rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym TEPMETKO na nie więcej niż 21 dni.

GGN = górna granica normy

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min) (patrz punkt 5.2). Nie badano farmakokinetyki ani bezpieczeństwa stosowania tepotynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TEPMETKO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Oceny czynności nerek, które opierają się na stężeniu kreatyniny w surowicy (klirens kreatyniny lub szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego) należy interpretować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie badano farmakokinetyki ani bezpieczeństwa stosowania tepotynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha). Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TEPMETKO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tepotynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy TEPMETKO jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletkę (tabletki) należy przyjmować z posiłkiem i połykać w całości w celu zapewnienia podania pełnej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu mutacji pomijających *METex14*

Wykrywając występowanie mutacji prowadzących do pominięcia eksonu 14 MET (*METex14*) na podstawie badania próbki tkanki lub próbki osocza, konieczny jest wybór dobrze zatwierdzonego i rzetelnego testu, aby uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników. Charakterystyka testów stosowanych w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1.

Śródmiąższowa choroba płuc i zapalenie płuc

U pacjentów, którzy otrzymywali tepotynib w monoterapii w zalecanym schemacie dawkowania, zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD, w tym zapalenia płuc, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów płucnych wskazujących na reakcje podobne do ILD. Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO i należy niezwłocznie zbadać pacjentów w celu ustalenia alternatywnego rozpoznania lub swoistej etiologii śródmiąższowej choroby płuc. Należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego TEPMETKO w przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc oraz poddać pacjenta odpowiedniemu leczeniu.

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

U pacjentów, którzy otrzymywali tepotynib w monoterapii w zalecanym schemacie dawkowania, zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (patrz punkt 4.8).

Aktywność enzymów (AlAT i AspAT) oraz stężenie bilirubiny należy kontrolować przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TEPMETKO i następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia zwiększenia stopnia 3. lub większego (aktywność AlAT i (lub) AspAT większa niż 5-krotność GGN) zaleca się dostosowanie dawki lub zaprzestanie stosowania (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QTc

U niewielkiej liczby pacjentów zgłaszano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc, w tym u pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami równowagi elektrolitowej lub przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, zaleca się monitorowanie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. EKG, stężenie elektrolitów).

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Tepotynib może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobietom w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TEPMETKO u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonywanie testów ciążyowych. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni mający partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Interpretacja badań laboratoryjnych

Badania *in vitro* wskazują, że tepotynib lub jego główny metabolit hamują białka transportujące w kanalikach nerkowych transportery kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) 2 oraz transportery wielolekowe i ekstruzji toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 i 2 (patrz punkt 5.2). Kreatynina jest substratem tych transporterów, a obserwowane zwiększenie stężenia kreatyniny (patrz punkt 4.8) może być wynikiem hamowania aktywnego wydzielania kanalikowego, a nie uszkodzenia nerek. Oceny czynności nerek, które opierają się na stężeniu kreatyniny w surowicy (klirens kreatyniny lub szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego) należy interpretować z zachowaniem ostrożności, biorąc pod uwagę to działanie. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny podczas leczenia zaleca się przeprowadzenie dalszej oceny czynności nerek, aby wykluczyć zaburzenia czynności nerek.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy TEPMETKO zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na tepotynib

Induktory CYP i P-gp

Tepotynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp). U zdrowych uczestników jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 450 mg tepotynibu z karbamazepiną (300 mg dwa razy na dobę przez 14 dni), która jest silnym induktorem, spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} tepotynibu o 35% i C_{max} tepotynibu o 11% w porównaniu z podawaniem samego tepotynibu. Zmniejszona ekspozycja nie jest klinicznie istotna.

Silne podwójne inhibitory CYP3A i inhibitory P-gp

U zdrowych uczestników jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 450 mg tepotynibu z itrakonazolem (200 mg raz na dobę przez 11 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A i inhibitorem P-gp, spowodowało zwiększenie AUC_{inf} tepotynibu o 22% bez zmian C_{max} tepotynibu w porównaniu z podawaniem samego tepotynibu. Jest to klasyfikowane jako słaba interakcja, a obserwowane zmiany ogólnoustrojowej ekspozycji na tepotynib nie uważa się za klinicznie istotne. W związku z tym nie przewiduje się wpływu inhibitorów CYP3A i P-gp na ekspozycję na tepotynib.

Substancje zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Jednoczesne podawanie omeprazolu z posiłkiem nie miało klinicznie istotnego wpływu na profil farmakokinetyczny pojedynczej dawki tepotynibu 450 mg i jego metabolitów (współczynnik średniej geometrycznej dla tepotynibu wynoszący 110% dla AUC_{inf} (90% CI: 102; 119) i 104% dla C_{max} (90% CI: 93; 117); obserwowano podobny wpływ na metabolity).

Wpływ tepotynibu na inne produkty lecznicze

Substraty P-gp

Tepotynib jest inhibitorem P-gp. Podawanie dawki doustnej 450 mg tepotynibu raz na dobę przez 8 dni zwiększyło AUC wrażliwego substratu P-gp dabigatranu eteksyłanu o około 50% i C_{max} o około 40%. Podczas jednoczesnego stosowania konieczne może być dostosowanie dawki dabigatranu eteksyłanu. Podczas jednoczesnego podawania z produktem leczniczym TEPMETKO zaleca się ostrożność i monitorowanie pod kątem działań niepożądanych innych substancji zależnych od P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny, aliskirenu, ewerolimusu, sirolimusu).

Substraty BCRP

Tepotynib może hamować transport substratów białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro* (patrz punkt 5.2). Podczas jednoczesnego podawania z produktem leczniczym TEPMETKO zaleca się monitorowanie pod kątem działań niepożądanych wrażliwych substratów BCRP (np. rozuwastatyny, metotreksatu, topotekanu).

Substraty OCT i MATE

Na podstawie danych *in vitro* tepotynib lub jego metabolity mogą mieć możliwość zmiany ekspozycji na substraty transporterów OCT1 i 2 oraz MATE1 i 2 (patrz punkt 5.2). Najbardziej istotnym klinicznie przykładem substratów tych transporterów jest metformina. Podczas jednoczesnego podawania z produktem leczniczym TEPMETKO zaleca się monitorowanie działań klinicznych metforminy.

Substraty CYP3A4

Wielokrotne podawanie doustne dawki 450 mg tepotynibu raz na dobę nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę wrażliwego substratu CYP3A4 midazolamu.

Antykoncepcja hormonalna

Obecnie nie wiadomo, czy tepotynib może zmniejszać skuteczność działającej ogólnoustrojowo antykoncepcji hormonalnej. Z tego powodu kobiety stosujące działającą ogólnoustrojowo antykoncepcję hormonalną muszą dodatkowo stosować metodę barierową w trakcie leczenia produktem leczniczym TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TEPMETKO u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonywanie testów ciążowych.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Kobiety stosujące działającą ogólnoustrojowo antykoncepcję hormonalną muszą dodatkowo stosować metodę barierową w trakcie leczenia produktem leczniczym TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.5).

Pacjenci płci męskiej mający partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować barierową metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania tepotynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały teratogenność (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania i wyników uzyskanych u zwierząt tepotynib może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobietom w okresie ciąży.

Produktu TEPMETKO nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia tepotynibem. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym lub pacjentów płci męskiej mających partnerki w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania tepotynibu lub jego metabolitów do mleka ludzkiego, lub jego wpływu na dziecko karmione piersią lub wytwarzanie mleka. Podczas leczenia produktem TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu tepotynibu na płodność u ludzi. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, u szczurów i psów nie zaobserwowano zmian morfologicznych w męskich lub żeńskich narządach rozrodczych, z wyjątkiem zmniejszonego wydzielania w pęcherzykach nasiennych samców szczurów przy ekspozycji porównywalnej do ekspozycji klinicznej u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy TEPMETKO nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów z ekspozycją na tepotynib w zalecanej dawce w docelowym wskazaniu (N = 313) są: obrzęk (81,5% pacjentów), głównie obrzęk obwodowy (72,5%), hypoalbuminemia (32,9%), nudności (31,0%), zwiększenie stężenia kreatyniny (29,1%) i biegunka (28,8%).

Najczęstszymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów są: obrzęk obwodowy (3,2%), obrzęk uogólniony (1,9%) i ILD (1,0%).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia, wynosi 24,9%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego przerwania leczenia u $\geq 1\%$ pacjentów są: obrzęk obwodowy (5,4%), obrzęk (1,3%), obrzęk narządów płciowych (1,0%) i ILD (1,0%).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia, wynosi 52,7%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do tymczasowego przerwania leczenia u $\geq 2\%$ pacjentów są: obrzęk obwodowy (19,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (5,8%), obrzęk uogólniony (4,8%), obrzęk (3,8%), zwiększenie aktywności ALAT (2,9%), nudności (3,2%) i zwiększenie aktywności amylazy (1,6%).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki, wynosi 36,1%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki u $\geq 2\%$ pacjentów są: obrzęk obwodowy (15,7%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,9%), obrzęk uogólniony (3,2%) i obrzęk (2,6%).

Wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w poniższej liście odzwierciedlają ekspozycję na tepotynib u 506 pacjentów z różnymi guzami litymi, włączonych do pięciu otwartych badań, w których pacjenci otrzymywali tepotynib w monoterapii w dawce 450 mg raz na dobę.

Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania działań niepożądanych ze wszystkich przyczyn, zidentyfikowanych u 313 pacjentów z ekspozycją na tepotynib w zalecanej dawce w docelowym wskazaniu, natomiast częstości występowania zmian w wynikach badań laboratoryjnych są oparte na pogorszeniu wyniku od wartości wyjściowej o co najmniej 1 stopień i zmianę do ≥ 3 stopnia. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,5 miesiąca (zakres 0 do 72).

Przedstawione częstości występowania niekoniecznie muszą być spowodowane samym tepotynibem, ale może na nie wpływać choroba podstawowa lub inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze.

Ciężkość działań niepożądanych oceniano na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), definiujących stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu i stopień 5 = zgon.

Następujące definicje mają zastosowanie do terminologii dotyczącej częstości występowania stosowanej w dalszej części:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów z NDRP z mutacjami pomijającymi METex14 (VISION)

Klasyfikacja układów i narządów/Działanie niepożądane	TEPMETKO N = 313		
	Kategoria częstości występowania	Wszystkie stopnie %	Stopnia ≥ 3 %
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>			
Zmniejszenie stężenia albumin* ^a	Bardzo często	78,6	8,9
<u>Zaburzenia serca</u>			
Wydłużenie odstępu QT*	Często	2,6	---
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>			
Reakcje podobne doILD* ^{b,c}	Często	2,6	0,3
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>			
Nudności	Bardzo często	31,0	1,3
Biegunka	Bardzo często	28,8	0,6
Zwiększenie aktywności amylazy* ^a	Bardzo często	24,0	5,1
Zwiększenie aktywności lipazy* ^a	Bardzo często	20,4	5,1
Wymioty	Bardzo często	14,4	1,0
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>			
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP)*	Bardzo często	50,8	1,6
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)* ^a	Bardzo często	48,9	4,8
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)* ^a	Bardzo często	39,3	3,5
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>			
Zwiększenie stężenia kreatyniny* ^a	Bardzo często	58,8	1,0
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>			
Obrzęk* ^d	Bardzo często	81,5	15,7

* Dodatkowe informacje dotyczące danego działania niepożądanego są przedstawione poniżej.

^a przedstawia częstość występowania wyników badań laboratoryjnych, a nie zgłoszonych zdarzeń niepożądanych

^b ILD według oceny zintegrowanej

^c obejmuje terminy: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, ostra niewydolność oddechowa

^d obejmuje terminy: obrzęk obwodowy, obrzęk, obrzęk uogólniony, obrzęk narządów płciowych, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk okołoooczdowy, obrzęk obwodowy, obrzęk moczny

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) lub reakcji podobnych doILD u 8 pacjentów (2,6%), w tym 1 przypadek stopnia 3. lub wyższego; ciężkie przypadki wystąpiły u 4 pacjentów (1,3%), 1 przypadek był zakończony zgonem. Leczenie trwale przerwano u 5 pacjentów, a tymczasowo u 3 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia ILD wynosiła 9,4 tygodnia. Zalecenia kliniczne, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT prowadziło do trwałego przerwania leczenia u 1 pacjenta i niezbyt często prowadziło do tymczasowego przerwania leczenia (3,2%) lub zmniejszenia dawki (0,3%) tepotynibu. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT dowolnego stopnia, zgłaszanego przez badaczy jako działanie niepożądane, wynosiła 9,1 tygodnia. Mediana czasu do ustąpienia tego działania niepożądanego wynosiła 3,6 tygodni, u 86% zdarzenia ustąpiły. Zalecenia kliniczne, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Zwiększenie aktywności ALP nie prowadziło do jakiegokolwiek zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania leczenia ani trwałego przerwania leczenia. Obserwowane zwiększenie aktywności ALP nie było związane z cholestazą. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności ALP dowolnego stopnia, zgłaszanego przez badaczy jako działanie niepożądane, wynosiła 9,1 tygodnia. Mediana czasu do ustąpienia tego działania niepożądanego wynosiła 9,1 tygodnia, u 80% zdarzenia ustąpiły.

Obrzęk

Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym był obrzęk obwodowy (72,5% pacjentów), następnie obrzęk (8,3%) i obrzęk uogólniony (6,7%). Mediana czasu do wystąpienia obrzęku dowolnego stopnia wynosiła 9,1 tygodnia. Mediana czasu do ustąpienia tego działania niepożądanego wynosiła 71 tygodni, u 39,2% zdarzenia ustąpiły. U 8% pacjentów wystąpiły obrzęki prowadzące do trwałego przerwania leczenia, u 5,4% spośród nich wystąpił obrzęk obwodowy. U 28,4% pacjentów tymczasowo przerwano leczenie, a u 21,7% pacjentów zmniejszono dawkę z powodu obrzęku. Najczęściej obrzęk obwodowy prowadził do tymczasowego przerwania leczenia i zmniejszenia dawki (odpowiednio 19,8% i 15,7%). Wystąpienie obrzęku uogólnionego prowadziło do zmniejszenia dawki u 3,2% pacjentów, do tymczasowego przerwania leczenia u 4,8% i do trwałego przerwania leczenia u 0,6%.

Zwiększenie stężenia kreatyniny

Zwiększenie stężenia kreatyniny prowadziło do trwałego przerwania leczenia u 2 pacjentów (0,6%), do tymczasowego przerwania leczenia u 5,8% pacjentów i do zmniejszenia dawki u 2,9% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia stężenia kreatyniny, zgłaszanego przez badaczy jako działanie niepożądane, wynosiła 3,4 tygodni. Mediana czasu do ustąpienia tego działania niepożądanego wynosiła 9,1 tygodnia, u 78% zdarzenia ustąpiły. Uważa się, że obserwowane zwiększenie stężenia kreatyniny jest spowodowane głównie zahamowaniem wydzielania kanalikowego w nerkach (patrz punkt 4.4).

Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia wydawała się być długotrwała, ale nie prowadziła do trwałego przerwania leczenia. Zmniejszenie dawki (1,6%) i tymczasowe przerwanie leczenia (1,9%) były niezbyt częste. Mediana czasu do wystąpienia hipoalbuminemii dowolnego stopnia, zgłaszanej przez badaczy jako działanie niepożądane, wynosiła 9,4 tygodnia. Mediana czasu do ustąpienia tego działania niepożądanego wynosiła 28,9 tygodnia, u 48% zdarzenia ustąpiły.

Zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy

Zwiększenia aktywności amylazy lub lipazy, zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane, były bezobjawowe i nie były związane z zapaleniem trzustki. U 3,2% pacjentów tymczasowo przerwano leczenie, ale nie doszło do trwałego przerwania leczenia ani do zmniejszenia dawki. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności lipazy/amylazy jakiegokolwiek stopnia wynosiła 15 tygodni. Mediana czasu do ustąpienia tego działania niepożądanego wynosiła 6,1 tygodnia, u 83% zdarzenia ustąpiły.

Wydłużenie odstępu QTc

Wydłużenie odstępu QTcF do > 500 ms zaobserwowano u 8 pacjentów (2,6%), a wydłużenie odstępu QTcF o co najmniej 60 ms od wartości wyjściowej wystąpiło u 19 pacjentów (6,1%) (patrz punkt 4.4). Były to pojedyncze przypadki o bezobjawowym przebiegu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 313 pacjentów z mutacjami pomijającymi *MET*ex14 w badaniu VISION, którzy otrzymywali 450 mg tepotynibu raz na dobę, 79% było w wieku 65 lat lub starszych, a 8% było w wieku 85 lat lub starszych. Występowanie działań stopnia ≥ 3 zwiększało się wraz z wiekiem. Związane z leczeniem ciężkie działania były częstsze u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i < 85 lat (21%) lub w wieku ≥ 85 lat (20,8%) w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat (10,4%), chociaż to porównanie jest ograniczone małą liczebnością próby u pacjentów w wieku ≥ 85 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Tepotynib badano w dawkach do 1 261 mg, ale doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka terapeutyczna jest ograniczone.

Oczekuje się, że objawy przedawkowania będą w zakresie znanych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Nie ma swoistego antidotum dla produktu leczniczego TEPMETKO. Leczenie przedawkowania jest ukierunkowane na objawy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX21

Mechanizm działania

Tepotynib jest odwracalnym kompetycyjnym dla adenosynotryfosforanu (ang. *adenosine triphosphate*, ATP) typu I drobnocząsteczkowym inhibitorem MET. Tepotynib w sposób zależny od dawki blokował fosforylację MET i zależne od MET kaskady sygnałów, takie jak szlaki kinazy fosfatydyloinozytolowej 3/kinazy białkowej B (PI3K/Akt) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MAPK/ERK).

Tepotynib wykazywał wyraźną aktywność przeciwnowotworową w guzach z onkogeną aktywacją *MET*, takich jak mutacje pomijające *MET*ex14.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

W analizie stężenia i odstępu QTc obserwowano zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc. Przy zalecanej dawce nie wykryto dużych średnich wydłużeń odstępu QTc (tzn. > 20 ms) u pacjentów z różnymi guzami litymi. Nie oceniano wpływu tepotynibu na odstęp QTc przy ekspozycjach większych niż terapeutyczne. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

Wykrywanie statusu mutacji pomijających METex14

W badaniach klinicznych identyfikacja mutacji pomijających METex14 opierała się na sekwencjonowaniu nowej generacji przy użyciu RNA lub DNA (1 pacjent) pobranych z tkanki guza utrwalonej w formalinie i zanurzonej w parafinie lub przy użyciu krążącego pozakomórkowego DNA z osocza. Ponadto dla pacjentów w Japonii dostępna była metoda oparta na reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą oparta na RNA, swoista do wykrywania mutacji pomijających METex14 z wykorzystaniem świeżo mrożonej tkanki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tepotynibu oceniano w prowadzonym w jednej grupie, otwartym, wielośrodkowym badaniu (VISION) z udziałem dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami pomijającymi METex14 (n = 313). Stan sprawności pacjentów według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) wynosił od 0 do 1 i nie byli oni wcześniej leczeni lub nastąpiła u nich progresja choroby w trakcie wcześniejszych (maksymalnie 2) linii terapii ogólnoustrojowych. Dopuszczono stabilnych neurologicznie pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Wykluczono pacjentów z mutacjami aktywującymi receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub kinazę chłoniaka anaplastycznego (ALK). Pacjenci otrzymywali tepotynib jako leczenie pierwszej linii (52%), drugiej linii (29%) lub późniejszej linii (18%).

Mediana wieku pacjentów, którzy otrzymywali tepotynib jako leczenie drugiej lub późniejszej linii (n = 149), wynosiła 71 lat (zakres 41 do 89), 52% to kobiety, a 48% mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (56%), następnie azjatyckiej (38%) oraz nigdy nie paliła tytoniu (53%) lub była byłymi palaczami (40%). Większość pacjentów była w wieku ≥ 65 lat (75%) i 35% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. U większości pacjentów (95%) choroba była w stadium IV, u 81% rozpoznano gruczolakoraka w badaniu histologicznym. U trzynastu procent pacjentów występowały stabilne przerzuty do mózgu. Osiemdziesiąt cztery procent pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie przeciwnowotworowe oparte na związkach platyny, a 54% pacjentów było poddanych przeciwnowotworowemu leczeniu immunologicznemu, w tym 40% pacjentów, którzy otrzymywali immunoterapię w monoterapii. Pomijanie w METex14 było oznaczone prospektywnie poprzez badania tkanki guza u 65% pacjentów oraz badania osocza u 56% pacjentów; 56% pacjentów uzyskało wynik dodatni na podstawie obu metod.

Pacjenci otrzymywali 450 mg tepotynibu raz na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnego działania toksycznego. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,5 miesiąca (zakres 0 do 72). Czas obserwacji wynosił co najmniej 18 i maksymalnie 72 miesiące w momencie odcięcia danych (data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r.).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była potwierdzona odpowiedź obiektywna (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w nowotworach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1), oceniana przez niezależną komisję ds. oceny. Dodatkowe kryteria skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi i czas przeżycia bez progresji oceniane przez niezależną komisję ds. oceny, jak również całkowity czas przeżycia.

Tabela 3: Wyniki kliniczne w badaniu VISION według niezależnej komisji ds. oceny

Parametr skuteczności	Populacja całkowita N = 313	Pacjenci wcześniej leczeni N = 149
<u>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), %^a</u> [95% CI]	51,4 [45,8; 57,1]	45,0 [36,8; 53,3]
<u>Mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. median duration of response, mDoR), miesiące^b</u> [95% CI]	18,0 [12,4; 46,4]	12,6 [9,5; 18,5]

CI = ang. *confidence interval*, przedział ufności

^a Obejmuje wyłącznie częściową odpowiedź

^b Estymatory (Kapłana-Meiera) dotyczące funkcji przeżycia, 95% CI dla mediany przy użyciu metody Brookmeyera i Crowley'a

Wynik skuteczności był niezależny od metody badania (na podstawie próbki osocza lub guza) zastosowanej do ustalenia statusu pomijania *METex14*. Zaobserwowano spójne wyniki skuteczności w podgrupach według wcześniejszego leczenia, występowania przerzutów do mózgu lub wieku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TEPMETKO we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność wynosząca 71,6% została zaobserwowana dla pojedynczej dawki 450 mg tepotynibu podawanej z posiłkiem; mediana czasu do C_{max} wynosiła 8 godzin (zakres 6 do 12 godzin).

Obecność pokarmu (standardowe wysokotłuszczowe, wysokokaloryczne śniadanie) zwiększała AUC tepotynibu o około 1,6-krotnie i C_{max} 2-krotnie.

Dystrybucja

W osoczu ludzkim tepotynib wiąże się w dużym stopniu z białkami (98%). Średnia objętość dystrybucji (V_z) tepotynibu po dożylniej dawce znacznika (średnia geometryczna i geoCV%) wynosiła 574 l (14,4%).

Metabolizm

Ogółem metabolizm jest główną drogą eliminacji, ale żaden pojedynczy szlak metaboliczny nie stanowił więcej niż 25% eliminacji tepotynibu. Zidentyfikowano tylko jeden główny krążący w osoczu metabolit, MSC2571109A. Udział głównego krążącego metabolitu w ogólnej skuteczności tepotynibu u ludzi jest niewielki.

Badania interakcji farmakokinetycznych in vitro

Wpływ tepotynibu na inne transportery: tepotynib lub jego główny krążący metabolit hamują P-gp, BCRP, OCT1 i 2 oraz MATE1 i 2 w istotnych klinicznie stężeniach. W stężeniach istotnych klinicznie tepotynib nie stanowi zagrożenia dla polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) 1B1 i OATP1B3 lub transporterów anionów organicznych (OAT) 1 i 3.

Wpływ tepotynibu na UDP-glukuronozylotransferazę (UGT): tepotynib jest inhibitorem UGT1A9 w stężeniach istotnych klinicznie, ale znaczenie kliniczne jest nieznane. Tepotynib i jego główny krążący metabolit nie są inhibitorami innych izoform (UGT1A1/3/4/6 i 2B7/15/17) w stężeniach istotnych klinicznie.

Wpływ tepotynibu na enzymy CYP 450: w stężeniach istotnych klinicznie ani tepotynib ani jego główny krążący metabolit nie stanowią ryzyka hamowania CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Tepotynib ani jego główny krążący metabolit nie indukują CYP1A2 i 2B6.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym dawek pojedynczych zaobserwowano całkowity klirens ogólnoustrojowy (średnia geometryczna i geoCV%) wynoszący 12,8 l/h.

Po jednokrotnym podaniu doustnym znakowanej radioaktywnie dawki 450 mg tepotynibu tepotynib był wydalany głównie z kałem (około 78% dawki zostało odzyskane w kale), a w mniejszym stopniu z moczem jako drogą wydalania.

Wydalanie tepotynibu z żółcią jest głównym szlakiem eliminacji. Tepotynib w postaci niezmienionej stanowił odpowiednio 45% i 7% całkowitej dawki radioaktywnej w kale i moczu. Główny krążący metabolit stanowił tylko około 3% całkowitej dawki radioaktywnej w kale.

Efektywny okres półtrwania tepotynibu wynosi około 32 godzin. Po wielokrotnym podawaniu 450 mg tepotynibu na dobę mediana kumulacji była 2,5-krotna dla C_{max} i 3,3-krotna dla AUC_{0-24h} .

Zależność od dawki i czasu

Ekspozycja na tepotynib zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w klinicznie istotnym zakresie dawek do 450 mg. Farmakokinetyka tepotynibu nie zmieniała się względem czasu.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza kinetyczna populacji nie wykazała klinicznie istotnego wpływu wieku (zakres 18 do 89 lat), rasy, płci lub masy ciała na farmakokinetykę tepotynibu. Dane dotyczące pochodzenia etnicznego innego niż rasa biała lub azjatycka są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie stwierdzono istotnej klinicznie zmiany ekspozycji u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) nie byli włączeni do badań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Po pojedynczej dawce doustnej 450 mg ekspozycja na tepotynib była podobna u osób zdrowych i pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) oraz była nieznacznie mniejsza (13% mniejsze AUC i 29% mniejsze C_{max}) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu z osobami zdrowymi. Na podstawie stężenia niezwiązanego tepotynibu AUC było o około 13% i 24% większe odpowiednio u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie badano farmakokinetyki tepotynibu u pacjentów z ciężkimi (klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Genotoksyczność

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano mutagennego ani genotoksycznego działania tepotynibu. Maksymalna możliwa dawka stosowana w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów wykazała jednak blisko 3-krotnie mniejszą szacowaną ekspozycję ogólnoustrojową niż kliniczna ekspozycja osoczowa. Wykazano, że główny krążący metabolit nie jest mutageny.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze tepotynibu.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W pierwszym badaniu rozwoju zarodka i płodu ciężarne króliki otrzymywały doustnie dawki 50, 150 i 450 mg tepotynibu chlorowodoru uwodnionego na kg na dobę w okresie organogenezy. Przerwano podawanie dawki 450 mg na kg (około 61% ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce produktu leczniczego TEPMETKO 450 mg raz na dobę na podstawie AUC) z powodu ciężkiego działania toksycznego u matki. W grupie otrzymującej 150 mg na kg (około 40% ekspozycji u ludzi przy dawce klinicznej 450 mg) u dwóch zwierząt doszło do poronienia, a jedno zwierzę zmarło przedwcześnie. Średnia masa ciała płodu była zmniejszona przy dawkach ≥ 150 mg na kg na dobę. Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych układu kostnego, w tym zniekształcenia przednich i (lub) tylnych łap z towarzyszącym zniekształceniem łopatki i (lub) nieprawidłowym ustawieniem obojczyka i (lub) kości piętowej i (lub) kości skokowej, obserwowano przy dawce 50 mg na kg (około 14% ekspozycji u ludzi przy dawce klinicznej 450 mg) i 150 mg na kg na dobę.

W drugim badaniu rozwoju zarodka i płodu ciężarne króliki otrzymywały dawki doustne 0,5, 5 i 25 mg tepotynibu chlorowodoru uwodnionego na kg na dobę w okresie organogenezy. Zaobserwowano dwa wadliwie ukształtowane płody z niedorozwojem tylnych kończyn: jeden w grupie otrzymującej 5 mg na kg (około 0,21% ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce produktu leczniczego TEPMETKO 450 mg raz na dobę na podstawie AUC) i jeden w grupie otrzymującej 25 mg na kg (około 1,3% ekspozycji u ludzi przy dawce klinicznej 450 mg), razem z ogólnie zwiększoną częstością występowania płodów z przeprostem kończyn tylnych.

Nie przeprowadzono badań wpływu tepotynibu na płodność oceniających możliwe zaburzenia płodności. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów nie zaobserwowano żadnych zmian morfologicznych w męskich lub żeńskich narządach rozrodczych, z wyjątkiem zmniejszonego wydzielania w pęcherzykach nasiennych samców szczurów w 4-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym przy dawce 450 mg na kg na dobę (porównywalne do ekspozycji u ludzi przy dawce klinicznej 450 mg).

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że tepotynib może być bardzo trwały i toksyczny dla środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Makrogol
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/chlorek poliwinylu-chlorek poliwinylideno-polietylenu-chlorek poliwinylu-polietylenu (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Opakowanie zawiera 60 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1596/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPMETKO 225 mg tabletki powlekane
tepotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 225 mg tepotynibu (w postaci chlorowodoru uwodnionego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1596/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tepmetko

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPMETKO 225 mg tabletki
tepotynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

TEPMETKO 225 mg tabletki powlekane tepotynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek TEPMETKO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku TEPMETKO
3. Jak przyjmować lek TEPMETKO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TEPMETKO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek TEPMETKO i w jakim celu się go stosuje

Lek TEPMETKO zawiera substancję czynną tepotynib. Należy do grupy leków nazywanych „inhibitorami kinazy białkowej”, stosowanych w leczeniu raka.

Lek TEPMETKO jest stosowany w leczeniu dorosłych z rakiem płuca, który rozprzestrzenił się na różne części ciała lub którego nie można usunąć operacyjnie. Lek podaje się, kiedy komórki nowotworowe wykazują zmianę w genie *MET* (czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego) i wcześniejsze leczenie nie było skuteczne w zahamowaniu choroby.

Zmiana w genie *MET* może prowadzić do wytwarzania nieprawidłowego białka, które następnie może powodować niekontrolowany wzrost komórek i raka. Poprzez blokowanie działania tego nieprawidłowego białka lek TEPMETKO może spowolnić lub zatrzymać wzrost raka. Może również pomóc w zmniejszeniu raka.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku TEPMETKO

Kiedy nie przyjmować leku TEPMETKO

- jeśli pacjent ma uczulenie na tepotynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek pytania.

Choroba płuc lub zaburzenia oddychania

Lek TEPMETKO może czasami spowodować nagłe trudności w oddychaniu, które mogą być związane z gorączką i kaszlem. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nowe objawy lub nasilenie dolegliwości (patrz punkt 4), ponieważ mogą to być objawy ciężkiej choroby płuc (śródmiaższowej choroby płuc), wymagającej natychmiastowej uwagi. Lekarz może zalecić leczenie innymi lekami i przerwanie leczenia lekiem TEPMETKO.

Monitorowanie czynności wątroby

Lekarz przeprowadzi badania krwi w celu skontrolowania czynności wątroby przed leczeniem lekiem TEPMETKO oraz w razie potrzeby podczas leczenia.

Monitorowanie czynności serca

Podczas leczenia lekarz może przeprowadzać badania EKG, kiedy uzna to za konieczne, aby sprawdzić, czy lek TEPMETKO wpływa na rytm serca.

Antykoncepcja

Leku nie stosować w okresie ciąży, ponieważ może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Mężczyźni i kobiety powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Lekarz udzieli wskazówek dotyczących odpowiednich metod antykoncepcji. Patrz punkt „Ciąża” poniżej.

Dzieci i młodzież

Leku nie badano u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Lek TEPMETKO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lek TEPMETKO może wpływać na działanie następujących leków i (lub) zwiększać działania niepożądane tych leków:

- dabigatran – stosowany w zapobieganiu udarowi mózgu lub zakrzepicy żyłnej/zatorowości płucnej
- digoksyna – stosowana w leczeniu nieregularnego bicia serca lub innych chorób serca
- aliskiren – stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi
- ewerolimus – stosowany w leczeniu raka
- sirolimus – stosowany w zapobieganiu odrzuceniu narządu u pacjentów po przeszczepieniu
- rozuwastatyna – stosowana w leczeniu wysokiego stężenia tłuszczów we krwi
- metotreksat – stosowany w leczeniu chorób zapalnych lub raka
- topotekan – stosowany w leczeniu raka
- metformina – stosowana w leczeniu cukrzycy

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Nie przyjmować leku TEPMETKO, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, chyba że lekarz to zaleci. Ten lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Przed rozpoczęciem stosowania leku TEPMETKO zaleca się wykonanie testu ciążowego.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę w trakcie leczenia lekiem TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjentka przyjmuje antykoncepcję hormonalną (np. tabletki), ponieważ konieczna jest druga metoda antykoncepcji w tym okresie.

Mężczyźni muszą stosować barierową metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę partnerki, w trakcie leczenia lekiem TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Lekarz udzieli informacji o odpowiednich metodach antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek TEPMETKO może przenikać do organizmu dziecka z mlekiem matki. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia tym lekiem i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek TEPMETKO nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek TEPMETKO zawiera laktozę

Lek TEPMETKO zawiera 4,4 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletkce. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek TEPMETKO

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to 2 tabletki TEPMETKO przyjmowane doustnie raz na dobę. Można kontynuować przyjmowanie tego leku codziennie tak długo, jak jest to korzystne i nie powoduje niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych. W przypadku nietolerowalnych działań niepożądanych lekarz może zalecić zmniejszenie dawki do 1 tabletki na dobę lub przerwać leczenie na kilka dni.

Tabletki należy przyjmować z posiłkiem lub krótko po posiłku, należy je połykać w całości i nie rozgryzać. Zapewni to dostarczenie całej dawki do organizmu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku TEPMETKO

Doświadczenie dotyczące przedawkowania leku TEPMETKO jest ograniczone. Najprawdopodobniej objawy przedawkowania będą podobne do tych wymienionych jako działania niepożądane (patrz punkt 4). W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku TEPMETKO należy zwrócić się do lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku TEPMETKO

W przypadku pominięcia dawki leku TEPMETKO należy przyjąć ją jak najszybciej po przypomnieniu. Jeśli termin przyjęcia następnej dawki jest w ciągu 8 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Choroba płuc lub zaburzenia oddychania

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią nowe objawy lub nasilenie dolegliwości, takie jak nagłe trudności w oddychaniu, kaszel lub gorączka. Mogą to być objawy ciężkiej choroby płuc (śródmiąższowej choroby płuc), wymagającej natychmiastowej pomocy lekarskiej. To działanie niepożądane jest częste (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób).

Inne działania niepożądane

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek inne działania niepożądane. Mogą to być:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Obrzęk spowodowany nagromadzeniem się płynu w organizmie (obrzęk)
- Nudności lub wymioty
- Biegunka
- Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (objaw wskazujący na możliwe zaburzenia czynności nerek)
- Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej lub fosfatazy zasadowej we krwi (objaw wskazujący na możliwe zaburzenia czynności wątroby)
- Zwiększona aktywność amylazy lub lipazy we krwi (objaw wskazujący na możliwe zaburzenia trawienia)
- Zmniejszone stężenie albumin we krwi

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Zaburzenie czynności elektrycznej serca obserwowane w badaniu EKG (wydłużenie odstępu QT)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek TEPMETKO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „Termin ważności (EXP)/EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TEPMETKO

- Substancją czynną jest tepotynib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 225 mg tepotynibu (w postaci chlorowodoru uwodnionego).
- Pozostałe składniki to mannitol, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian i celuloza mikrokrystaliczna w rdzeniu tabletki oraz hypromeloza, laktoza jednowodna (patrz punkt 2, „TEPMETKO zawiera laktozę”), makrogol, triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172) i tytanu dwutlenek (E171) w otoczce.

Jak wygląda lek TEPMETKO i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane TEPMETKO są biało-różowe, owalne, dwuwypukłe, o wymiarach około 18 x 9 mm i z wytłoczoną literą „M” z jednej strony i gładkie z drugiej strony. Każde opakowanie zawiera 60 tabletek w przezroczystym blistrze, który składa się z wielowarstwowej folii kompozytowej i aluminiowej pokrywy.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.