

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

TEPMETKO 225 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 225 mg tepotinibu (vo forme hydrochlorid hydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 4,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Bielo-ružová, oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta s veľkosťou približne 18 x 9 mm, s písmenom „M“ vytláčeným na jednej strane a hladká na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TEPMETKO je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) s mutáciami vedúcimi ku skippingu exónu 14 génu pre faktor mezenchymálno-epiteliálneho prechodu (*METex14*, *mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14*), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platíny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a viesť lekár so skúsenosťami s podávaním protinádorových liekov.

Pred začatím liečby TEPMETKOM sa má potvrdiť prítomnosť zmien skipping mutácií *METex14* validovanou testovacou metódou (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 450 mg tepotinibu (2 tablety) užívaná jedenkrát denne. V liečbe sa má pokračovať, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos.

Ak sa vynechá denná dávka, môže sa užiť hneď, ako si na ňu pacient v ten istý deň spomenie, ak ďalšia dávka nie je naplánovaná do 8 hodín.

Úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Odporúčaná úroveň zníženia dávky na zvládnutie nežiaducich reakcií je 225 mg (1 tableta) denne. Podrobné odporúčania pre úpravy dávky sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky pre TEPMETKO

| Nežiaduca reakcia | Závažnosť | Úprava dávky |
|---|---|---|
| Intersticiálna choroba pľúc (<i>Interstitial Lung Disease, ILD</i>) (pozri časť 4.4) | všetky stupne | Ak existuje podozrenie na ILD, liečbu TEPMETKOM prerušte. Ak sa potvrdí ILD, liečbu TEPMETKOM ukončíte natrvalo. |
| Zvýšené hladiny ALT a/alebo AST bez zvýšenia hladiny celkového bilirubínu (pozri časť 4.4) | hladiny ALT a/alebo AST vyššie ako 5-násobok až 20-násobok ULN | Liečbu TEPMETKOM prerušte až do úpravy hladín ALT/AST na počiatočné hodnoty. Ak sa hladiny do 7 dní upraví na počiatočné hodnoty, znovu začnite liečbu TEPMETKOM v zníženej dávke. |
| | hladiny ALT a/alebo AST vyššie ako 20-násobok ULN | Liečbu TEPMETKOM natrvalo ukončíte. |
| Zvýšené hladiny ALT a/alebo AST so zvýšením hladiny celkového bilirubínu bez prítomnosti cholestázy alebo hemolýzy (pozri časť 4.4) | hladiny ALT a/alebo AST vyššie ako 3-násobok ULN s hladinou celkového bilirubínu vyššou ako 2-násobok ULN | Liečbu TEPMETKOM natrvalo ukončíte. |
| Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8) | 3. alebo vyšší stupeň | Dávku TEPMETKA znížte na 225 mg, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 2 . stupeň. Môže sa tiež zvážiť dočasné prerušenie liečby TEPMETKOM na najviac 21 dní. |

ULN = horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*)

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 89 ml/min) sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Farmakokinetické vlastnosti a bezpečnosť tepotinibu sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) neskúmali. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa preto užívanie TEPMETKA neodporúča.

Hodnotenia funkcie obličiek, ktoré sa opierajú o hodnoty sérového kreatinínu (klírens kreatinínu alebo odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie), sa majú interpretovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Childova Pughova trieda A) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova Pughova trieda B) sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Farmakokinetické vlastnosti a bezpečnosť tepotinibu sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova Pughova trieda C) neskúmali. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa preto používanie TEPMETKA neodporúča.

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tepotinibu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

TEPMETKO je určené na perorálne použitie. Tableta (tablety) sa má (majú) užívať s jedlom a má (majú) sa prehltnúť celá (celé), aby sa zaistilo, že sa podala celá dávka.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyhodnotenie stavu skipping mutácií *METex14*

Pri detegovaní prítomnosti mutácií vedúcich ku skippingu *METex14* použitím vzoriek na báze tkaniva alebo plazmy je dôležité zvoliť dobre validovaný a robustný test, aby sa zabránilo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym výsledkom. Informácie o charakteristikách testov používaných v klinických štúdiách pozri časť 5.1.

Intersticiálna choroba pľúc a pneumonitída

Intersticiálna choroba pľúc (ILD) alebo nežiaduce reakcie podobnéILD vrátane pneumonitídy boli hlásené u pacientov užívajúcich tepotinib v monoterapii v odporúčanom dávkovom režime a tieto nežiaduce účinky môžu byť smrteľné (pozri časť 4.8).

U pacientov je potrebné sledovať pľúcne príznaky naznačujúce reakcie podobnéILD. Liečba TEPMETKOM sa musí prerušiť a pacientov je potrebné neodkladne vyšetriť na alternatívne diagnózy alebo špecifickú etiológiu intersticiálnej choroby pľúc. Ak sa potvrdí intersticiálna choroba pľúc, liečba TEPMETKOM sa musí natrvalo ukončiť a pacienta je potrebné vhodným spôsobom liečiť.

Sledovanie pečeňových enzýmov

U pacientov, ktorí dostávali monoterapiu tepotinibom v odporúčanom dávkovom režime, sa hlásilo zvýšenie hladín ALT a/alebo AST (pozri časť 4.8).

Hladiny pečeňových enzýmov (ALT a AST) a bilirubínu sa majú sledovať pred začatím liečby TEPMETKOM a potom podľa klinickej indikácie. Pri zvýšeníach 3. alebo vyššieho stupňa (hladiny ALT a/alebo AST vyššie ako 5-násobok ULN) sa odporúča úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Predĺženie intervalu QTc

U obmedzeného počtu pacientov sa hlásilo predĺženie intervalu QTc (pozri časť 4.8). U pacientov s rizikom vývoja predĺženia intervalu QTc vrátane pacientov so známymi poruchami elektrolytov alebo súbežne užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že majú účinky predlžujúce interval QTc, sa odporúča sledovanie podľa klinickej indikácie (napr. EKG, elektrolyty).

Embryofetálna toxicita

Tepotinib môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby TEPMETKOM odporúča vykonať tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku a muži s partnerkami vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

Interpretácia výsledkov laboratórnych testov

In vitro štúdie naznačujú, že tepotinib alebo jeho hlavný metabolit inhibujú obličkové tubulárne transportné proteíny, transportér organických kationov (*Organic Cation Transporter*, OCT) 2 a multi liekové a toxínové extrúzne transportéry (*Multidrug And Toxin Extrusion*, MATE) 1 a 2 (pozri časť 5.2). Kreatinín je substrátom týchto transportérov a pozorované zvýšenia hladiny kreatinínu (pozri časť 4.8) môžu byť skôr výsledkom inhibície aktívnej tubulárnej sekrécie ako poškodenia obličiek. Hodnotenia funkcie obličiek, ktoré sa opierajú o hodnoty sérového kreatinínu (klírens kreatinínu alebo odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie) sa majú interpretovať s opatrnosťou a vziať do úvahy tento účinok. V prípade zvýšenia hladiny kreatinínu v krvi počas liečby sa odporúča ďalej vyhodnotiť funkciu obličiek, aby sa vylúčila porucha funkcie obličiek.

Obsah laktózy

TEPMETKO obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na tepotinib

Induktory CYP a P-gp

Tepotinib je substrátom P-glykoproteínu (P-gp). U zdravých účastníkov súbežné podanie jednej dávky 450 mg tepotinibu so silným induktorom karbamazepínom (300 mg dvakrát denne po dobu 14 dní) znížilo hodnotu AUC_{inf} tepotinibu o 35 % a hodnotu C_{max} o 11 % v porovnaní s podaním samotného tepotinibu. Znížená expozícia nie je klinicky významná.

Duálne silné inhibítory CYP3A a P-gp a inhibítory P-gp

U zdravých účastníkov súbežné podanie jednej dávky 450 mg tepotinibu so silným inhibítorom CYP3A a inhibítorom P-gp itrakonazolom (200 mg jedenkrát denne po dobu 11 dní) zvýšilo hodnotu AUC_{inf} o 22 % a nevedlo k žiadnej zmene hodnoty C_{max} tepotinibu v porovnaní s podaním samotného tepotinibu. To sa klasifikuje ako slabá interakcia a pozorované zmeny v systémovej expozícii tepotinibu sa nepovažujú za klinicky významné. Preto sa neočakáva, že inhibítory CYP3A a P-gp ovplyvnia expozíciu tepotinibu.

Antacidá

Súbežné podávanie omeprazolu v sýtom stave nemalo žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetický profil jednorazovej dávky tepotinibu 450 mg a jeho metabolitov (geometrický priemerný pomer tepotinibu 110 % pre hodnotu AUC_{inf} (90 % IS: 102; 119) a 104% pre hodnotu C_{max} (90 % IS: 93; 117); podobný účinok sa pozoroval aj na metabolity).

Účinky tepotinibu na iné lieky

Substráty P-gp

Tepotinib je inhibítorom P-gp. Podávanie tepotinibu 450 mg perorálne, jedenkrát denne po dobu 8 dní zvýšilo hodnotu AUC dabigatran-etexilátu, substrátu citlivého na P-gp, o približne 50 % a hodnotu C_{max} o približne 40 %. V prípade súbežného používania môže byť potrebná úprava dávky dabigatran-etexilátu. Počas súbežného podávania s TEPMETKOM sa odporúča opatrnosť a sledovanie nežiaducich reakcií ďalších látok s úzkym terapeutickým indexom závislých od P-gp (napr. digoxín, aliskirén, everolimus, sirolimus).

Substráty BCRP

Tepotinib môže inhibovať transport substrátov proteínu rezistencie karcinómu prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) *in vitro* (pozri časť 5.2). Počas súbežného podávania s TEPMETKOM sa odporúča sledovanie nežiaducich reakcií substrátov citlivých na BCRP (napr. rosuvastatín, metotrexát, topotekan).

Substráty OCT a MATE

Na základe *in vitro* údajov môžu mať tepotinib alebo jeho metabolity potenciál meniť expozíciu substrátov transportérov OCT1 a 2 a MATE1 a 2 (pozri časť 5.2). Klinicky najvýznamnejším príkladom substrátov týchto transportérov je metformín. Počas súbežného podávania s TEPMETKOM sa odporúča sledovanie klinických účinkov metformínu.

Substráty CYP3A4

Viacnásobné perorálne podávanie tepotinibu 450 mg jedenkrát denne nemalo žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetické vlastnosti midazolamu, substrátu citlivého na CYP3A4.

Hormonálna antikoncepcia

V súčasnosti nie je známe, či môže tepotinib znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie. Preto musia ženy používajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke používať navyše aj bariérovú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby TEPMETKOM odporúča vykonať tehotenský test.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke. Ženy používajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu musia počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke používať navyše aj bariérovú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.5).

Muži s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke používať bariérovú antikoncepčnú metódu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o použití tepotinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku a nálezov u zvierat môže spôsobiť tepotinib pri podávaní gravidným ženám poškodenie plodu.

TEPMETKO sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu tepotinibom. Ženy vo fertilnom veku a muži s partnerkami vo fertilnom veku musia byť poučení o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o sekrécii tepotinibu alebo jeho metabolitov do ľudského mlieka ani o ich účinkoch na dojčené deti alebo tvorbu mlieka. Dojčenie sa musí počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí týkajúce sa vplyvu tepotinibu na fertilitu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov sa nepozorovali žiadne morfológické zmeny samčích ani samičích reprodukčných orgánov, s výnimkou zníženej sekrécie v semenných vezikulách samcov potkanov pri porovnateľnej klinickej expozícii ako u ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TEPMETKO nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami u ≥ 20 % pacientov vystavených tepotinibu v odporúčanej dávke v cieľovej indikácii (N = 313) sú edém (81,5 % pacientov), prevažne periférny edém (72,5 %), hypoalbuminémia (32,9 %), nevoľnosť (31,0 %), zvýšenie hladiny kreatinínu (29,1 %) a hnačka (28,8 %).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami u ≥ 1 % pacientov sú periférny edém (3,2 %), generalizovaný edém (1,9 %) a ILD (1,0 %).

Percento pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti vedúce k trvalému ukončeniu liečby je 24,9 %. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k trvalému ukončeniu liečby u ≥ 1 % pacientov sú periférny edém (5,4%), edém (1,3%), genitálny edém (1,0 %) a ILD (1,0%).

Percento pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti vedúce k dočasnému prerušeniu liečby, je 52,7 %. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k dočasnému prerušeniu liečby u ≥ 2 % pacientov sú periférny edém (19,8 %), zvýšenie hladiny kreatinínu (5,8 %), generalizovaný edém (4,8 %) edém (3,8 %), zvýšenie hladiny ALT (2,9 %), nevoľnosť (3,2 %) a zvýšenie hladiny amylázy (1,6 %).

Percento pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti vedúce k zníženiu dávky, je 36,1 %. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k zníženiu dávky u ≥ 2 % pacientov sú periférny edém (15,7 %), zvýšenie hladiny kreatinínu (2,9 %), generalizovaný edém (3,2 %) a edém (2,6 %).

Zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie opísané v zozname nižšie odzrkadľujú expozíciu tepotinibu u 506 pacientov s rôznymi solídnyimi nádormi zaradených do piatich otvorených štúdií, v ktorých pacienti dostávali tepotinib ako jedinú látku v dávke 450 mg jedenkrát denne.

Frekvencie nežiaducich reakcií sa zakladajú na frekvenciách nežiaducich udalostí zo všetkých príčin identifikovaných u 313 pacientov vystavených tepotinibu v odporúčanej dávke v cieľovej indikácii, zatiaľ čo frekvencie zmien v laboratórnych parametroch sa zakladajú na zhoršení oproti počiatkovej hodnote o najmenej 1 stupeň a posunoch na ≥ 3 . stupeň. Medián trvania liečby bol 7,5 mesiaca (rozsah 0 až 72).

Za uvedené frekvencie nemusí zodpovedať výlučne samotný tepotinib, ale môže sa na nich podieľať základné ochorenie alebo iné súbežne používané lieky.

Závažnosť nežiaducich reakcií sa hodnotila na základe spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) definujúcich 1. stupeň = mierny, 2. stupeň = stredne závažný, 3. stupeň = závažný, 4. stupeň = život ohrozujúci a 5. stupeň = úmrtie.

Nasledujúce definície sa týkajú terminológie frekvencie používanej nižšie:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
 časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
 menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
 zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
 veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),
 neznáma frekvencia (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov s NSCLC nesúcim zmeny skipping mutácií METex14 (VISION)

| Trieda orgánových systémov/Nežiaduca reakcia | TEPMETKO N = 313 | | |
|---|----------------------|-----------------|---------------------|
| | Kategória frekvencie | Všetky stupne % | ≥ 3 . stupeň % |
| <u>Poruchy metabolizmu a výživy</u> | | | |
| Znížená hladina albumínu ^{*,a} | veľmi časté | 78,6 | 8,9 |
| <u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u> | | | |
| Predĺženie intervalu QT* | časté | 2,6 | --- |
| <u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u> | | | |
| Reakcie podobnéILD ^{*,b,c} | časté | 2,6 | 0,3 |
| <u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u> | | | |
| Nevoľnosť | veľmi časté | 31,0 | 1,3 |
| Hnačka | veľmi časté | 28,8 | 0,6 |
| Zvýšená hladina amylázy ^{*,a} | veľmi časté | 24,0 | 5,1 |
| Zvýšená hladina lipázy ^{*,a} | veľmi časté | 20,4 | 5,1 |
| Vracanie | veľmi časté | 14,4 | 1,0 |
| <u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u> | | | |
| Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy (ALP)* | veľmi časté | 50,8 | 1,6 |
| Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) ^{*,a} | veľmi časté | 48,9 | 4,8 |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) ^{*,a} | veľmi časté | 39,3 | 3,5 |

| Trieda orgánových systémov/Nežiaduca reakcia | TEPMETKO N = 313 | | |
|---|----------------------|-----------------|---------------|
| | Kategória frekvencie | Všetky stupne % | ≥ 3. stupeň % |
| <u>Poruchy obličiek a močových ciest</u> | | | |
| Zvýšená hladina kreatinínu* ^a | veľmi časté | 58,8 | 1,0 |
| <u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u> | | | |
| Edém* ^d | veľmi časté | 81,5 | 15,7 |

* Ďalšie informácie o príslušnej nežiaducej reakcii sú uvedené nižšie

^a Predstavuje výskyt laboratórnych zistení, nie hlásených nežiaducich udalostí

^b ILD podľa integrovaného hodnotenia

^c zahŕňa termíny intersticiálna choroba pľúc, pneumonitída, akútne respiračné zlyhanie

^d zahŕňa termíny periférny edém, edém, generalizovaný edém, genitálny edém, edém tváre, lokalizovaný edém, periorbitálny edém, periférny opuch, edém miešku

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Intersticiálna choroba pľúc

U 8 pacientov (2,6 %) sa hlásila intersticiálna choroba pľúc (ILD) alebo reakcie podobné ILD, vrátane 1 prípadu 3. alebo vyššieho stupňa. Závažné prípady sa vyskytli u 4 pacientov (1,3 %) a 1 prípad bol smrteľný. Liečba sa natrvalo ukončila u 5 pacientov a dočasne prerušila u 3 pacientov. Medián času do nástupu ILD bol 9,4 týždňa. Pre klinické odporúčania pozri časti 4.2 a 4.4.

Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov

Zvýšenie hladiny ALT a/alebo AST viedlo k trvalému ukončeniu liečby u 1 pacienta a v zriedkavých prípadoch viedlo k dočasnému prerušeniu liečby (3,2 %) alebo zníženiu dávky (0,3 %) tepotinibu. Medián času do prvého nástupu zvýšenia hladiny ALT a/alebo AST akéhokoľvek stupňa hláseného skúšajúcimi ako nežiaduca udalosť bol 9,1 týždňa. Medián času do úpravy hodnôt bol 3,6 týždňa. 86 % udalostí odznelo. Pre klinické odporúčania pozri časti 4.2 a 4.4.

Zvýšenie hladiny ALP nevedlo k zníženiam dávky, dočasnému prerušeniu ani trvalému ukončeniu liečby. Pozorované zvýšenie hladiny ALP sa nespájalo s cholestázou. Medián času do prvého nástupu zvýšenia hladiny ALP akéhokoľvek stupňa hláseného skúšajúcimi ako nežiaduca udalosť bol 9,1 týždňa. Medián času do úpravy hodnôt bol 9,1 týždňov. 80 % udalostí odznelo.

Edém

Najčastejšie hlásenou príhodou bol periférny edém (72,5 % pacientov), po ktorom nasledovali edém (8,3 %) a generalizovaný edém (6,7 %). Medián času do nástupu edému akéhokoľvek stupňa bol 9,1 týždňa. Medián času do odznenia bol 71 týždňov, 39,2 % udalostí odznelo. U 8 % pacientov sa vyskytli príhody edému, ktoré viedli k trvalému ukončeniu liečby, z čoho 5,4 % malo periférny edém. 28,4 % pacientov dočasne prerušilo liečbu a u 21,7 % pacientov sa v dôsledku edému znížila dávka. Periférny edém viedol najčastejšie k dočasnému prerušeniu liečby a zníženiu dávky (19,8 % a 15,7 %, v uvedenom poradí). Príhody generalizovaného edému viedli k zníženiu dávky u 3,2 % pacientov, k dočasnému prerušeniu liečby u 4,8 % a trvalému ukončeniu liečby u 0,6 %.

Zvýšená hladina kreatinínu

Zvýšenie hladiny kreatinínu viedlo k trvalému ukončeniu liečby u 2 pacientov (0,6 %), dočasnému prerušeniu liečby u 5,8 % pacientov a zníženiu dávky u 2,9 % pacientov. Medián času do nástupu zvýšenia hladiny kreatinínu hláseného skúšajúcimi ako nežiaduca udalosť bol 3,4 týždňa. Medián času do úpravy hodnôt bol 9,1 týždňa. 78 % udalostí odznelo. Pozorované zvýšenia hladín kreatinínu sa považujú za spôsobené hlavne inhibíciou obličkovej tubulárnej sekrécie (pozri časť 4.4).

Hypoalbuminémia

Hypoalbuminémia sa zdala byť dlhotrvajúca, avšak nevedla k trvalému ukončeniu liečby. Zníženie dávky (1,6 %) a dočasné prerušenie (1,9 %) boli zriedkavé. Medián času do nástupu hypoalbuminémie hlásenej skúšajúcimi ako nežiaduca udalosť akéhokoľvek stupňa bol 9,4 týždňa. Medián času do odoznenia bol 28,9 týždňa. 48 % udalostí odznelo.

Zvýšené hladiny amylázy alebo lipázy

Zvýšenia hladín amylázy alebo lipázy hlásené skúšajúcimi ako nežiaduca udalosť boli asymptomatické a nespájali sa s pankreatitídou. 3,2% pacientov dočasne prerušilo liečbu a nedošlo k žiadnemu trvalému ukončeniu liečby ani zníženiu dávky. Medián času do nástupu zvýšenia lipázy/amylázy akéhokoľvek stupňa bol 15 týždňov. Medián času do úpravy hodnôt bol 6,1 týždňa, 83 % udalostí odznelo.

Predĺženie intervalu QTc

Predĺženie intervalu QTcF na > 500 ms sa pozorovalo u 8 pacientov (2,6 %) a predĺženie intervalu QTcF o najmenej 60 ms oproti počiatočnej hodnote sa pozorovalo u 19 pacientov (6,1 %) (pozri časť 4.4). Tieto nálezy boli izolované a asymptomatické, ich klinický význam nie je známy.

Dodatočné informácie týkajúce sa osobitných populácií

Starší pacienti

Z 313 pacientov so skipping mutáciami exónu 14 génu *MET* v štúdií VISION, ktorí dostávali 450 mg tepotinibu jedenkrát denne, bolo 79 % vo veku 65 rokov alebo starších a 8 % bolo vo veku 85 rokov alebo starších. Výskyt príhod ≥ 3 . stupňa sa s vekom zvyšoval. Závažné účinky súvisiace s liečbou boli častejšie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a < 85 rokov (21 %) alebo u pacientov vo veku ≥ 85 rokov (20,8 %), v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (10,4 %), aj keď toto porovnanie je limitované malou veľkosťou vzorky pacientov vo veku ≥ 85 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Tepotinib sa skúmal v dávkach až do 1 261 mg, ale skúsenosti s vyššími dávkami ako je odporúčaná terapeutická dávka sú obmedzené.

Príznaky predávkovania sa očakávajú byť v rozsahu známych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Pre TEPMETKO neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania sa riadi príznakmi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, iné inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX21

Mechanizmus účinku

Tepotinib je reverzibilný adenosíntrifosfát (ATP)-kompetitívny malý molekulový inhibítor MET typu I. Tepotinib blokoval fosforyláciu MET a „downstream“ signalizáciu závislú od MET, ako sú kinázové dráhy regulované fosfatidylinozitol 3-kinázou/proteín kinázou B (PI3K/Akt) a mitogénom aktivovaným proteínkinázovým/extracelulárnym (MAPK/ERK) signálom spôsobom závislým od dávky.

Tepotinib preukazoval výraznú protinádorovú aktivitu pri nádoroch s onkogenickou aktiváciou *MET*, ako sú zmeny skipping mutácií *METex14*.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

V analýze koncentrácie-QTc sa pozorovalo zvýšenie intervalu QTc závislé od koncentrácie. Pri odporúčanej dávke sa u pacientov s rôznymi solídnymi nádormi nezaznamenali žiadne veľké zvýšenia intervalu QTc (t.j. > 20 ms). Účinok tepotinibu na QTc pri supratherapeutických expozíciách sa nevyhodnocoval. Pozri časti 4.4 a 4.8.

Detekcia stavu skipping mutácií *METex14*

V klinických štúdiách sa identifikácia skipping mutácií *METex14* zakladala na sekvenovaní novej generácie využívajúcej RNA alebo DNA (1 pacient) extrahovaných z nádorového tkaniva obaleného parafínom a fixovaného formalínom (*Formalin-Fixed Paraffin Embedded*, FFPE) alebo použitím cirkulujúcej bezbunkovej DNA z plazmy. Okrem toho bola pre pacientov v Japonsku k dispozícii metóda zakladajúca sa na reverznej transkriptázovej polymerázovej reťazovej reakcie na báze RNA špecifická na detegovanie skipping mutácií *METex14* z čerstvo zmrazeného tkaniva.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tepotinibu sa hodnotila v jednoramennej, otvorenej, multicentrickej štúdii (VISION) u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) so skipping mutáciami exónu 14 génu *MET* (n = 313). Pacienti mali výkonnostný stav podľa východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) 0 až 1 a buď neboli predtým liečení alebo u nich došlo k progresii v až 2 predchádzajúcich líniiach systémovej liečby. Neurologicky stabilní pacienti s metastázami centrálného nervového systému mohli byť zaradení do štúdie. Pacienti s aktivujúcimi mutáciami pre receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR) alebo kinázy anaplastického lymfómu (ALK) boli vylúčení. Pacienti dostávali tepotinib ako liečbu prvej línie (52 %), druhej línie (29 %) alebo neskoršej línie (18 %).

U pacientov, ktorí dostávali tepotinib ako liečbu druhej alebo neskoršej línie (n = 149), bol medián veku 71 rokov (rozsah 41 až 89), 52 % bolo žien a 48 % bolo mužov. Väčšina pacientov boli belosi (56 %), nasledovali Ázijskí pacienti (38 %) a pacienti neboli fajčiarmi (53 %) alebo boli v minulosti fajčiarmi (40 %). Väčšina pacientov bola vo veku ≥ 65 rokov (75 %) a 35 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov (95 %) mala ochorenie v IV. štádiu, 81 % malo histológiu adenokarcinómu. 13 % pacientov malo stabilné mozgové metastázy. 84 % pacientov predtým dostalo nádorovú liečbu na báze platiny a 54 % pacientov dostalo nádorovú liečbu na báze imunoterapie, vrátane 40 % pacientov, ktorí dostali imunoterapiu vo forme monoterapie. Skipping mutácie *METex14* boli prospektívne detegované testovaním nádorového tkaniva u 65 % pacientov a testovaním plazmy u 56 % pacientov. 56 % of pacientov bolo testovaných pozitívne oboma metódami.

Pacienti dostávali 450 mg tepotinibu jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Medián trvania liečby bol 7,5 mesiaca (rozsah 0 až 72). Čas sledovania bol minimálne 18 a maximálne 72 mesiacov v čase ukončenia zberu údajov (dátum ukončenia 20. november 2022).

Primárnym meraním výsledku účinnosti sa potvrdila objektívna odpoveď (úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď) podľa Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1*) hodnotených Nezávislou hodnotiacou komisiou (*Independent Review Committee, IRC*). Dodatočné merania výsledku účinnosti zahŕňali trvanie odpovede a prežívanie bez progresie ochorenia hodnotené IRC ako aj celkové prežívanie.

Tabuľka 3: Klinické výsledky v štúdií VISION podľa hodnotenia IRC

| Parametre účinnosti | Celková populácia N = 313 | Predtým liečení pacienti N = 149 |
|---|------------------------------|-------------------------------------|
| <u>Miera objektívnej odpovede (ORR), %^a</u> [95 % IS] | 51,4 [45,8; 57,1] | 45,0 [36,8; 53,3] |
| <u>Medián trvania odpovede (mDoR), mesiace^b</u> [95 % IS] | 18,0 [12,4; 46,4] | 12,6 [9,5; 18,5] |

IRC = Nezávislá hodnotiacia komisia, IS = Interval spoľahlivosti

^a Zahŕňa len čiastočnú odpoveď

^b Odhady limitov (Kaplan-Meier) pre liek, 95 % IS pre medián použitím Brookmeyerovej a Crowleyho metódy

Miera účinnosti bola nezávislá od spôsobu vyšetrenia (z plazmy alebo vzorky nádoru) použitého pri určovaní stavu skipping mutácií *METex14*. V podskupinách podľa predchádzajúcej liečby, prítomnosti mozgových metastáz alebo veku boli pozorované konzistentné výsledky účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TEPMETKOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pre jednorazovú dávku 450 mg tepotinibu podanú v sýtom stave sa pozorovala priemerná absolútna biologická dostupnosť 71,6 %. Medián času do dosiahnutia C_{max} bol 8 hodín (rozsah od 6 až 12 hodín).

Prítomnosť jedla (štandardné vysokokalorické raňajky s vysokým obsahom tukov) zvýšila hodnotu AUC tepotinibu o približne 1,6-násobok a hodnotu C_{max} o 2-násobok.

Distribúcia

V ľudskej plazme sa tepotinib vo vysokej miere viaže na proteíny (98 %). Priemerný distribučný objem (V_z) tepotinibu po intravenóznom podaní označenej dávky (geometrický priemer a $geoCV$ %) bol 574 l (14,4 %).

Biotransformácia

Celkovo je metabolizmus hlavnou cestou eliminácie, avšak žiadna samostatná metabolická cesta nepredstavovala viac ako 25 % eliminácie tepotinibu. Identifikoval sa len jeden hlavný metabolit cirkulujúci v plazme, MSC2571109A. Hlavný cirkulujúci metabolit prispieva len v malej miere k celkovej účinnosti tepotinibu u ľudí.

In vitro farmakokinetické interakčné štúdie

Účinky tepotinibu na iné transportéry: Tepotinib alebo jeho hlavné cirkulujúce metabolity inhibujú v klinicky významných koncentráciách P-gp, BCRP, OCT1 a 2 a MATE1 a 2. V klinicky významných koncentráciách nepredstavuje tepotinib žiadne riziko pre transportérový polypeptid organických aniónov (OATP) 1B1 a OATP1B3 ani transportéry organických aniónov (OAT) 1 a 3.

Účinky tepotinibu na UDP-glukuronozyltransferázu (UGT): Tepotinib je v klinicky významných koncentráciách inhibítorom UGT1A9, avšak klinický význam tohto účinku nie je známy. Tepotinib ani jeho hlavný cirkulujúci metabolit nie sú v klinicky významných koncentráciách inhibítormi ďalších izoform (UGT1A1/3/4/6 a 2B7/15/17).

Účinky tepotinibu na enzýmy CYP 450: V klinicky významných koncentráciách nepredstavujú tepotinib ani jeho hlavný cirkulujúci metabolit riziko inhibície CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1. Tepotinib ani jeho hlavný cirkulujúci metabolit v klinicky významných koncentráciách neindukujú CYP1A2 ani 2B6.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní jednorazových dávok sa pozoroval celkový systémový klírens (geometrický priemer a geoCV %) 12,8 l/h.

Po jednorazovom perorálnom podaní dávky 450 mg rádioaktívne označeného tepotinibu sa tepotinib vylúčil hlavne stolicou (približne 78 % dávky sa vylúčilo v stolici) a vylučovanie močom bolo menej významnou cestou vylučovania.

Vylučovanie tepotinibu žľou je hlavnou cestou eliminácie. Nezmenený tepotinib predstavoval 45 % a 7 % celkovej rádioaktívne označenej dávky v stolici a moči, v uvedenom poradí. Hlavný cirkulujúci metabolit predstavoval len približne 3 % celkovej rádioaktívne označenej dávky v stolici.

Účinný polčas tepotinibu je približne 32 h. Po viacnásobnom dennom podávaní 450 mg tepotinibu bol medián akumulácie 2,5-násobkom pre hodnotu C_{max} a 3,3-násobkom pre hodnotu AUC_{0-24h} .

Závislosť dávky a času

Expozícia tepotinibu sa zvyšuje približne úmerne dávke v rámci klinicky významného rozsahu dávky až do 450 mg. Farmakokinetické vlastnosti tepotinibu sa v závislosti od času nezmenili.

Osobitné populácie pacientov

Populačná kinetická analýza nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv veku (rozsah od 18 do 89 rokov), rasy, pohlavia ani telesnej hmotnosti na farmakokinetické vlastnosti tepotinibu. Údaje týkajúce sa iných etník ako je biele alebo ázijské etnikum sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyskytla žiadna klinicky významná zmena expozície. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) neboli zaradení do klinických štúdií.

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej perorálnej dávke 450 mg bola u zdravých osôb a pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) expozícia podobná a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) mierne nižšia (o 13 % nižšia hodnota AUC a o 29 % nižšia hodnota C_{max}) v porovnaní so zdravými osobami. Na základe koncentrácií nenaviazaného tepotinibu bola hodnota AUC približne o 13 % a 24 % vyššia u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými osobami. Farmakokinetické vlastnosti tepotinibu sa neskúmali u pacientov s ťažkou (Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti alebo toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Genotoxicita

V štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa nepozorovali žiadne mutagénne ani genotoxické účinky. Avšak maximálna možná dávka použitá v *in vivo* teste mikrojadier u potkanov poskytla odhadovanú systémovú expozíciu, ktorá bola skoro 3-násobne nižšia ako klinická plazmatická expozícia. Pre hlavný cirkulujúci metabolit sa preukázalo, že nie je mutagénny.

Karcinogenita

Nevykonali sa žiadne štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu tepotinibu.

Reprodukčná toxicita

V prvej perorálnej štúdií embryofetálneho vývinu dostávali gravidné králiky počas organogenézy dávky 50, 150 a 450 mg tepotinib hydrochlorid hydrátu na kg na deň. Podávanie dávky 450 mg na kg (približne 61 % expozície u ľudí pri odporúčanej dávke TEPMETKA 450 mg jedenkrát denne na základe hodnoty AUC) sa prerušilo z dôvodu závažných toxických účinkov pre matku. V skupine so 150 mg na kg (približne 40 % expozície u ľudí pri klinickej dávke 450 mg) došlo u dvoch zvierat k potratu a jedno zviera predčasne zahynulo. Pri dávkach ≥ 150 mg na kg na deň bola priemerná telesná hmotnosť plodu znížená. V závislosti od dávky sa pri dávkach 50 mg na kg (približne 14 % expozície u ľudí pri klinickej dávke 450 mg) a 150 mg na kg na deň pozoroval zvýšený výskyt skeletálnych malformácií, vrátane malrotácií predných a/alebo zadných labiek so súčasne znetvorenou lopatkou a/alebo malpozíciou kľúčnej kosti a/alebo pätovej kosti a/alebo členkovej kosti.

V druhej perorálnej štúdií embryofetálneho vývinu dostávali gravidné králiky počas organogenézy perorálne dávky 0,5, 5 a 25 mg tepotinib hydrochlorid hydrátu na kg na deň. Pozorovali sa dva znetvorené plody s malrotáciou zadných končatín: jeden v skupine s 5 mg na kg (približne 0,21 % expozície u ľudí pri odporúčanej dávke TEPMETKA 450 mg jedenkrát denne na základe hodnoty AUC) a jeden v skupine s 25 mg na kg (približne 1,3 % expozície u ľudí pri klinickej dávke 450 mg), spolu so všeobecne zvýšeným výskytom plodov s hyperextenziou zadných končatín.

Štúdie fertility pre tepotinib na vyhodnotenie možného škodlivého účinku na fertilitu sa nevykonali. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov sa nepozorovali žiadne morfológické zmeny samčích ani samičích reprodukčných orgánov, s výnimkou zníženej sekrécie v semenných vezikulách samcov potkanov v 4-týždňovej štúdií toxicity po opakovanom podávaní pri dávke 450 mg na kg na deň (porovnateľná s expozíciou u ľudí pri klinickej dávke 450 mg).

Hodnotenie environmentálneho rizika

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že tepotinib má potenciál dlhého pretrvávania a toxicity pre životné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol
koloidný bezvodý oxid kremičitý
krospovidón
stearan horečnatý
mikrokryštalická celulóza

Filmový obal

hypromelóza
monohydrát laktózy
makrogol
triacetín
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkový/polyvinyl chlorid-polyetylén-polyvinylidén chlorid-polyetylén-polyvinyl chloridový (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC) blister. Balenie po 60 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1596/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. február 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

TEPMETKO 225 mg filmom obalené tablety
tepotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 225 mg tepotinibu (vo forme hydrochlorid hydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1596/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tepmetko

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

TEPMETKO 225 mg tablety
tepotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

TEPMETKO 225 mg filmom obalené tablety tepotinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je TEPMETKO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete TEPMETKO
3. Ako užívať TEPMETKO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TEPMETKO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TEPMETKO a na čo sa používa

TEPMETKO obsahuje liečivo tepotinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných „inhibítory proteínkinázy“, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny.

TEPMETKO sa používa na liečbu dospelých s rakovinou pľúc, ktorá sa rozšírila do iných častí tela alebo ju nie je možné odstrániť chirurgicky. Liek sa podáva, keď rakovinové bunky majú zmenu v géne *MET* (mezenchymálno-epiteliálneho prechodového faktora) a predchádzajúce liečby nepomohli zastaviť vaše ochorenie.

Zmena v géne *MET* môže viesť k tvorbe abnormálnej bielkoviny, ktorá potom môže spôsobiť nekontrolovateľný rast buniek a vznik nádoru. Blokovaním pôsobenia tejto abnormálnej bielkoviny môže TEPMETKO spomaliť alebo zastaviť rast nádoru. Môže tiež pomôcť zmenšiť nádor.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete TEPMETKO

Neužívajte TEPMETKO

- ak ste alergický na tepotinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať tento liek.

Problémy s pľúcami alebo dýchaním

TEPMETKO môže niekedy spôsobiť náhle dýchacie ťažkosti, ktoré sa môžu spájať s horúčkou a kašľom. Ak sa u vás vyvinú nové príznaky alebo ak sa vaše príznaky zhoršia (pozri časť 4), ihneď to oznámte svojmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy závažného pľúcneho ochorenia (intersticiálne choroba pľúc), ktoré si vyžaduje okamžitú pozornosť. Váš lekár vás možno bude musieť liečiť inými liekmi a prerušiť vašu liečbu TEPMETKOM.

Sledovanie funkcie pečene

Váš lekár vám urobí krvné testy pred liečbou TEPMETKOM a podľa potreby počas liečby, aby skontroloval, ako dobre pracuje vaša pečeň.

Sledovanie funkcie srdca

Váš lekár môže urobiť EKG testy, keď je to potrebné počas liečby aby skontroloval, či má TEPMETKO vplyv na rytmus vášho srdca.

Antikoncepcia

Tento liek sa nemá užívať počas tehotenstva, pretože môže poškodiť nenarodené dieťa. Ženy a muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke. Váš lekár vám poradí vhodné metódy antikoncepcie. Pozri odstavec „Tehotenstvo“ nižšie.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neskúmal u pacientov mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a TEPMETKO

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

TEPMETKO môže ovplyvniť účinok a/alebo zvýšiť výskyt vedľajších účinkov nasledujúcich liekov:

- dabigatran - používaný na prevenciu cievnej mozgovej príhody alebo žilovej trombózy/pľúcnej embólie,
- digoxín - používaný na liečbu nepravidelného srdcového rytmu alebo iných problémov so srdcom,
- aliskirén - používaný na liečbu vysokého krvného tlaku,
- everolimus – používaný na liečbu rakoviny,
- sirolimus – používaný na prevenciu odmietnutia orgánu u pacientov po transplantácii,
- rosuvastatín - používaný na liečbu vysokých hladín tuku v krvi,
- metotrexát - používaný na liečbu zápalových ochorení alebo rakoviny,
- topotekan - používaný na liečbu rakoviny,
- metformín - používaný na liečbu cukrovky.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo ak si myslíte že ste tehotná, neužívajte TEPMETKO, ak vám to neodporučil váš lekár. Tento liek môže poškodiť nenarodené dieťa. Pred začatím liečby TEPMETKOM sa odporúča urobiť tehotenský test.

Antikoncepcia u mužov a žien

Ak ste žena a môžete mať deti, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie na zabránenie tehotenstva počas liečby TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke. Ak užívate hormonálnu antikoncepciu (napr. tabletky), obráťte sa na svojho lekára, pretože budete počas tohto obdobia potrebovať ďalšiu metódu antikoncepcie.

Ak ste muž, musíte používať bariérovú účinnú metódu antikoncepcie na zabránenie otehotnenia vašej partnerky počas obdobia, počas ktorého ste liečený TEPMETKOM a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke.

Váš lekár vám poradí ohľadne vhodných metód antikoncepcie.

Dojčenie

Nie je známe, či TEPMETKO môže prechádzať do tela dieťaťa materským mliekom. Počas liečby týmto liekom a po dobu aspoň 1 týždňa po poslednej dávke nedojčite.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

TEPMETKO nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

TEPMETKO obsahuje laktózu

TEPMETKO obsahuje 4,4 mg monohydrátu laktózy v každej tablete. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať TEPMETKO

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka sú 2 tablety TEPMETKA užitú ústami jedenkrát denne. Môžete pokračovať v užívaní tohto lieku každý deň pokiaľ je pre vás prínosom a nemáte netolerovateľné vedľajšie účinky. V prípade neprijateľných vedľajších účinkov vám môže váš lekár odporučiť zníženie dávky na 1 tabletu denne alebo prerušenie liečby na niekoľko dní.

Tablety užívajte s jedlom alebo krátko po jedle, prehltnite ich celé a nerozžujte ich. Tým sa zabezpečí, že do vášho tela sa dostane celá dávka.

Ak užijete viac TEPMETKA, ako máte

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Príznaky predávkovania budú najpravdepodobnejšie podobné účinkom uvedeným v časti Možné vedľajšie účinky (pozri časť 4). Ak ste užili viac TEPMETKA, ako ste mali, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť TEPMETKO

Ak zabudnete užiť dávku TEPMETKA, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Ak máte vašu ďalšiu dávku užiť do 8 hodín, vynechajte zabudnutú dávku a užite ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Problémy s pľúcami alebo dýchaním

Ak sa u vás vyvinú nové príznaky alebo ak sa vaše príznaky zhoršia, ako napríklad náhle ťažkosti s dýchaním, kašeľ alebo horúčka, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Môžu to byť prejavy závažného pľúcneho ochorenia (intersticiálna choroba pľúc), ktoré si vyžaduje okamžitú pozornosť. Tento vedľajší účinok je častý (môže postihovať až 1 z 10 ľudí).

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi. Tie môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele (edém),
- nevoľnosť alebo vracanie,
- hnačka,
- zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (prejav možných problémov s obličkami),
- zvýšené hladiny alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy alebo alkalickéj fosfatázy v krvi (prejav možných problémov s pečeňou),
- zvýšené hladiny amylázy alebo lipázy v krvi (prejav možných problémov s trávením),
- znížené hladiny bielkoviny albumínu v krvi.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- zmena elektrickej aktivity srdca pozorovaná na EKG (predĺženie intervalu QT).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TEPMETKO

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo TEPMETKO obsahuje

- Liečivo je tepotinib. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 225 mg tepotinibu (vo forme hydrátu hydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú manitol, koloidný bezvodý oxid kremičitý, krospovidón, stearan horečnatý, mikrokryštalická celulóza v jadre tablety a hypromelóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2 „TEPMETKO obsahuje laktózu“), makrogol, triacetín, červený oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171) vo filmovom obale.

Ako vyzerá TEPMETKO a obsah balenia

Filmom balené tablety TEPMETKO sú bielo-ružové, oválne, bikonvexné tablety s veľkosťou približne 18 x 9 mm, s písmenom „M“ vytlačeným na jednej strane a hladké na druhej strane. Jedno balenie obsahuje 60 tabliet v priesvitnom blistri, ktorý pozostáva z viacvrstvovej kompozitnej fólie a hliníkového krytu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.