

11/2023

Tepmetko (Tepotinib), Film coated tablets

רופא/ה, רוקח/ת וצוות רפואי נכבדים,

אנו מבקשים להודיעכם כי העלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר Tepmetko עודכנו.

ההתוויה המאושרת:

TEPMETKO is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring a MET tyrosine kinase receptor exon 14 (METex14) skipping mutation.

השינויים בעלון לרופא הינם (טקסט שנוסף מופיע עם קו תחתון, טקסט שנמחק מופיע עם קו חוצה):

Interactions

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of tepotinib

Avoid concomitant administration

CYP3A- and/or P-gp-inducers:

In healthy participants, co-administration of a single 450 mg tepotinib dose with the strong CYP3A- /P-gp-inducer carbamazepine (300 mg twice daily during 14 days) resulted in a decrease of the AUC_{inf} of Tepotinib by 35% (geometric mean ratio of 65.2%, 90% confidence interval of 59.8% to 71.0%) and of the C_{max} of tepotinib by 11% (geometric mean AUC ratio of 89.3%, 90% confidence interval of 83.4% to 95.6%), compared to administration of tepotinib alone.

This could reduce the efficacy of Tepmetko. Concomitant administration of Tepmetko with strong CYP3A- and/or P-gp-inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's wort) should be avoided.

Strong CYP3A and/or P-gp inducers:

The effect of strong CYP3A and/or P-gp inducers on Tepmetko has not been studied clinically. However, metabolism and in vitro data suggest concomitant use may decrease tepotinib exposure, which may reduce Tepmetko efficacy. Concomitant use of Tepmetko with strong CYP3A and/or P-gp inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's Wort) should be avoided.



Merck Serono Ltd.

18 Kishon St.
Yavne, Israel 81220
Tel: +972 8 9382610
Fax: +972 8 9403152
office.israel@merckgroup.com

www.merckserono.co.il

Strong CYP3A- and P-gp-inhibitors:

In healthy participants, co-administration of a single 450 mg dose tepotinib with the strong CYP3A- and P-gp-inhibitor itraconazole (200 mg once per day during 11 days) resulted in a 22% increase in the AUC_{inf} of tepotinib (geometric mean ratio of 122.4%, 90% confidence interval of 111.5% to 134.3%), with no change in the C_{max} of tepotinib, compared with tepotinib alone.

This could lead to increased or increased occurrence of adverse events. Therefore, concomitant administration of Tepmetko with potent CYP3A- and P-gp-inhibitors should be done with caution and monitoring for adverse events.

Dual strong CYP3A inhibitors and P-gp inhibitors:

The effect of strong CYP3A inhibitors or P-gp inhibitors on tepotinib has not been studied clinically. However, metabolism and in vitro data suggest concomitant use of drugs that are strong CYP3A inhibitors and P-gp inhibitors may increase tepotinib exposure, which may increase the incidence and severity of adverse reactions of Tepmetko. Concomitant use of Tepmetko with dual strong CYP3A inhibitors and P-gp inhibitors (e.g. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) should be avoided.

(...)

Undesirable effects

(...)

System organ class/Adverse reaction	Tepmetko N=448			
	All grades		Grade ≥ 3	
	n (%)	Frequency category	n (%)	Frequency category
<u>Increase in alkaline phosphatase (ALP)</u>	<u>35 (7.8)</u>	<u>Common</u>	<u>4 (0.9)</u>	<u>Uncommon</u>

(...)

Hepatotoxicity

Hepatotoxicity has occurred in patients treated with Tepmetko. In the main clinical study, ALT/AST elevations occurred in 12.2% of patients. In 3.1% of patients, an increase in ALT/AST to grade 3 or higher was observed. In one patient, a fatal case of liver failure occurred. No patients treated with Tepmetko discontinued treatment due to elevated ALT/AST. The median time to onset of an elevated ALT/AST increase to grade 3 or higher was 7.3 weeks (range 3.1 to 8.6 weeks) “(see sections *Dosage/Administration* and *Warnings and precautions*).

ALP increase did not lead to any dose reductions, temporary discontinuation, or permanent discontinuation. The observed ALP increase was not associated with cholestasis. Based on laboratory values, a worst-on-treatment increase of at least 1 grade was observed for 47.5% of patients for ALP in the main clinical study. An increase to grade 3 or higher occurred in 1.6% of patients.

(...)

השינויים בעלון לצרכן הינם (טקסט שנוסף מופיע עם קו תחתון, טקסט שנמחק מופיע עם קו חוצה):

תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

התרופות הבאות עלולות להגביר או להפחית את ההשפעה של טפמטקו:

- קארבאמאזפין או פניטואין – המשמשים להתקפים או עוויתות
- ריפאמפיצין – המשמש לטיפול בשחפת
- סנט ג'ונס וורט (St. John's wort) – תרופה ממקור צמחי המשמשת לטיפול בדיכאון
- איטראקונאזול או קטקונאזול – לטיפול בזיהומים פטריתיים
- ~~ריטונאביר, סאקווינאביר, נלפינאביר – לטיפול בנגיף ה-HIV~~

(...)

כיצד תשתמש בתרופה

(...)

צורת הנטילה

טפמטקו מיועד לנטילה דרך הפה.

יש לבלוע את הטבליות בשלמותן מבלי ללעוס יחד עם אוכל או זמן קצר לאחר הארוחה.
אין ללעוס את הטבליות.

תופעות לוואי

(...)

תופעות לוואי נוספות:

(...)

תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100):
רמות גבוהות מהרגיל של עמילאז, אַ ליפאז או **פוספאטאז בסיסי** בדם.

למידע המלא יש לעיין בעלון לרופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום מרק סרונו בע"מ, רח' הקישון 18, יבנה 81220, טל' 09-9510737.

בברכה,

אורית פוקס
רוקחת ממונה