

德邁特膜衣錠 225 毫克

TEPMETKO Film-coated Tablets 225mg

衛部藥輸字第 028152 號

1. 適應症

TEPMETKO 適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子-14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation) 的轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人。此適應症係依據客觀反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。[參見臨床試驗 (12)]。

2. 用法用量

2.1 篩選 METex14 跳讀式突變病人

依據血漿或腫瘤檢體中是否存在 *MET* 外顯子 14 跳讀式突變，篩選病人接受 TEPMETKO 治療。以血漿檢體檢測有無 *MET* 外顯子 14 跳讀式突變僅建議使用於無法取得腫瘤組織切片的病人。如果血漿檢體中未檢出突變，應重新評估可否進行組織切片，以腫瘤組織再次檢測。

2.2 建議劑量

TEPMETKO 的建議劑量為每日一次 450 毫克隨餐口服 [參見臨床藥理學 (10.3)]，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。指示病人，應固定在每天大約相同時間服用 TEPMETKO，藥錠應完整吞服，不可咀嚼、壓碎或剝開。

告知病人，如果錯過服藥且距離下一劑的時間不到 8 小時，應略過這一劑。

告知病人，如果服用 TEPMETKO 後嘔吐，應等到下一劑的時間再服藥。

2.3 不良反應的劑量調整

對於不良反應的處置，建議 TEPMETKO 劑量調降至每日一次口服 225 毫克。

無法耐受 TEPMETKO 每日一次口服 225 毫克的病人，須永久停用。

TEPMETKO 不良反應的建議劑量調整，請見表 1。

表 1：TEPMETKO 不良反應的建議劑量調整

不良反應	嚴重度	劑量調整
間質性肺炎 (ILD) / 非感染性肺炎 (pneumonitis) [參見警語及注意事項 (5.1)]	任何等級	如果疑似 ILD，應暫時停用 TEPMETKO。若確認為 ILD，應永久停用 TEPMETKO。
ALT 及 / 或 AST 升高，總膽紅素未升高 [參見警語及注意事項 (5.2)]	第3級	暫時停用 TEPMETKO 直到 ALT/AST 恢復至基礎值。如果在 7 天內恢復至基礎值，以相同劑量繼續 TEPMETKO 治療；否則應降低劑量繼續 TEPMETKO 治療。
	第4級	永久停用 TEPMETKO。
ALT 及 / 或 AST 升高伴隨總膽紅素上升 [參見警語及注意事項 (5.2)]	ALT 及 / 或 AST 超過正常值上限 3 倍，且總膽紅素超過正常值上限 2 倍	永久停用 TEPMETKO。
	第3級	暫時使用 TEPMETKO 直到膽紅素降至基礎值。若在第 7 日內膽紅素降至基礎值，之後降低劑量繼續 TEPMETKO 治療。否則永久停用 TEPMETKO。
	第4級	永久停用 TEPMETKO。
其他不良反應 [參見不良反應 (6.1)]	第3級	暫停使用 TEPMETKO 直到緩解，之後降低劑量繼續 TEPMETKO 治療。
	第4級	永久停用 TEPMETKO

3. 劑型和劑量

錠劑：225 毫克，淺粉紅色橢圓形雙凸膜衣錠，一面印有「M」字樣，另一面空白。

4. 禁忌症

無。

5. 警語及注意事項

5.1 間質性肺炎 (ILD) / 非感染性肺炎 (Pneumonitis)

接受 TEPMETKO 治療的病人曾發生 ILD/ 非感染性肺炎，可能致死 [參見不良反應 (6.1)]。接受 TEPMETKO 治療的病人有 2.2% 曾發生 ILD/ 非感染性肺炎，一名病人為第 3 級以上事件並導致死亡。有 4 位病人 (0.9%) 因 ILD/ 非感染性肺炎停用 TEPMETKO。

應監測病人是否出現新的 ILD/ 非感染性肺炎相關症狀，或原有症狀惡化 (例如呼吸困難、咳嗽、發燒)。疑似 ILD/ 非感染性肺炎的病人，應立即暫停 TEPMETKO，若未發現可引起 ILD/ 非感染性肺炎的其他原因，須永久停用 TEPMETKO [參見用法用量 (2.3)]。

5.2 肝毒性

肝毒性為使用 TEPMETKO 可能發生的不良反應，大約 13% 使用 TEPMETKO 治療的病人曾發生 AST/ALT 升高。Grade 3 或 4 ALT/AST 上升的發生率約 4.2%。臨床試驗中有一位病人 (0.2%) 因肝衰竭而導致死亡。三人病人 (0.7%) 因 ALT/AST 上升而停止 TEPMETKO 治療。從開始治療到發生 Grade 3 以上 ALT/AST 上升的時間中位數為 30 天 (範圍：1~178 天)。臨床試驗中亞洲族群受試者 ALT/AST 上升的發生率高於西方族群受試者，然而 Grade 3 以上 ALT/AST 上升的發生率沒有明顯差異。

應監測肝酵素 (包括 ALT 和 AST 及膽紅素)，包括開始 TEPMETKO 治療之前、治療前三個月每兩周一次、之後每個月一次及視臨床需要進行；發生轉胺酶或膽紅素上升的病人需要更頻繁的監測。根據不良反應的嚴重性，暫時停用、調降劑量或永久停用 TEPMETKO [參見用法用量 (2.3)]。

5.3 胚胎－胎兒毒性

根據動物試驗的結果及藥物作用機轉，TEPMETKO 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害。懷孕兔子在胚胎器官形成期間餵食 tepotinib，會導致胎兒畸形 (兔胎) 及異常，其暴露量低於每日一次 450 毫克臨床劑量下的人體暴露量 (依曲線下面積 [AUC] 計算)。應告知懷孕女性關於胎兒的可能風險。告知有生育能力的女性，或女性伴侶有生育能力的男性，在 TEPMETKO 治療期間直到最後一劑後 1 週內，需使用有效的避孕方法 [參見特定族群使用 (8.1, 8.3)]。

6. 不良反應

以下的不良反應，詳細說明請參見仿單警語及注意事項：

- 間質性肺炎/非感染性肺炎 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 肝毒性 [參見警語及注意事項 (5.2)]

6.1 臨床試驗經驗

個別臨床試驗的執行條件差異極大，因此一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物在臨床試驗中的發生率直接比較，也未必反映實際醫療中觀察到的發生率。

警語及注意事項一節說明的合併安全性族群，來自五項開放性、單組試驗，總計有 448 位實體腫瘤病人接受 TEPMETKO 單一藥物每日一次 450 毫克治療。其中包括

VISION 試驗中接受 TEPMETKO 治療的 255 位 *METex14* 跳讀式突變 NSCLC 病人。448 位接受 TEPMETKO 治療的病人當中，

32% 的暴露時間為 6 個月以上，12% 的暴露時間超過 1 年。

以下資料是基於 VISION 試驗中 255 位 *METex14* 跳讀式突變轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人接受 TEPMETKO 每日一次 450 毫克治療的暴露結果 [參見臨床試驗 (12)]。

接受 TEPMETKO 治療的病人有 45％發生治療中出現的 (treatment-emergent) 嚴重不良事件。發生率大於 2% 的嚴重不良事件，包括肋膜積水 (7%)、肺炎 (pneumonia) (5%)、水腫 (3.9%)、呼吸困難 (3.9%)、整體健康惡化 (3.5%)、肺栓塞 (2%)、肌肉骨骼疼痛 (2%)。共有三例致死的不良事件，包括非感染性肺炎、肝臟衰竭，以及體液過多 (fluid overload) 造成呼吸衰竭各有一名病人 (0.4%)。

接受 TEPMETKO 治療的病人有 20% 發生治療中出現的不良事件 (treatment-emergent adverse event，TEAE) 而永久停止治療。導致永久停用 TEPMETKO 的最常見 TEAE (> 1%)，包括水腫 (5%)、肋膜積水 (2%)、呼吸困難 (1.6%)、整體健康惡化 (1.6%)、非感染性肺炎 (1.2%)。

接受 TEPMETKO 治療的病人有 44% 發生 TEAE 而中斷用藥。接受 TEPMETKO 治療的病人，發生率大於 2% 造成中斷用藥的 TEAE，包括水腫 (23%)、血中肌酸酐升高 (6%)、肋膜積水 (4.3%)、ALT 升高 (3.1%)、肺炎 (2.4%)。

接受 TEPMETKO 治療的病人有 30% 發生 TEAE 而降低劑量。接受 TEPMETKO 治療的病人，發生率大於 2% 造成調降劑量的 TEAE，包括水腫 (19%)、肋膜積水 (2.7%)、血中肌酸酐升高 (2.7%)。

接受 TEPMETKO 治療的病人最常見的 TEAE (≥ 20%)，包括水腫、倦怠、噁心、腹瀉、肌肉骨骼疼痛、呼吸困難。最常見第 3 至第 4 級實驗室檢驗值異常 (≥ 2%)，包括淋巴球減少、白蛋白降低、鈉降低、丙酰胺醯轉移酶升高、澱粉酶升高、ALT 升高、AST 升高、血紅素降低。

表 2 摘要說明 VISION 試驗中的 TEAE。

表 2：VISION 試驗中，10% 以上 *METex14* 跳讀式突變 NSCLC 病人發生的 TEAE

不良反應	TEPMETKO (N=255)	
	所有等級 (%)	3 至 4 級 (%)
全身性問題及施用部位症狀		
水腫 ^a	70	9
倦怠 ^b	27	1.6
胃腸道疾病		
噁心	27	0.8
腹瀉	26	0.4
腹痛	16	0
便秘	16	0.8
嘔吐 ^c	13	1.2
肌肉骨骼及結締組織疾病		
肌肉骨骼疼痛及 ^d	24	2.4
呼吸、胸膈及^e橫膈腔疾病		
呼吸困難 ^f	20	2
咳嗽 ^g	15	0.4
肋膜積水	13	5
代謝與營養疾病		
食慾下降	16	1.2
感染		
肺炎 ^h	11	3.9

^a 水腫包括眼睛水腫、臉部水腫、全身水腫、局部水腫、水腫、生殖器水腫、周邊水腫、周邊腫脹、眼周水腫、陰囊水腫。

^b 疲勞包括虛弱和疲勞。

^c 腹痛包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛、胃痛，肝病。

^d 嘔吐包括乾嘔及嘔吐。

^e 肌肉骨骼痛包括關節痛、關節炎、背痛、骨痛、肌肉骨節胸痛、肌肉骨骼痛、肌痛、非心源性胸痛、四肢痛和脊椎痛。

^f 呼吸困難包括呼吸困難、休息時呼吸困難和運動性呼吸困難。

^g 咳嗽包括咳嗽和痰性咳嗽。

^h 肺炎包括肺炎、吸入性肺炎和細菌性肺炎。

接受 TEPMETKO 治療的病人，發生率小於 10% 但具臨床意義的 TEAE，包括 ILD，非感染性肺炎、皮疹、發燒、暈眩、搔癢與頭痛。

表 3 摘要說明 VISION 試驗中觀察到治療中出現的實驗室檢驗值變化

表 3：VISION 試驗中接受 TEPMETKO 治療病人中，相較基礎值惡化的特定實驗室檢驗值異常 (≥ 20%)

實驗室檢驗異常	TEPMETKO ¹	
	1 至 4 級 (%)	3 至 4 級 (%)
血液化學		
白蛋白降低	76	9
鹼性磷酸升高	55	0.4
酸性磷酸酶升高	50	1.6
ALT 升高	44	4.1
AST 升高	35	2.5
鈉降低	31	8
鉀升高	25	1.6
丙酰胺醯轉移酶升高	24	5
澱粉酶升高	23	4.6
血液學		
淋巴球減少	48	11
血紅素減少	27	2
白血球減少	23	0.8

¹ 用於計算比率的分母介於 207 至 246 不等，採計有基礎值和至少一次治療後數值的病人人數。

接受 TEPMETKO 治療的病人，發生率小於 20% 但具臨床意義的實驗室檢驗值異常為脂肪酶升高，發生於 18% 的病人，其中 3.7% 為第 3 至 4 級。

肌酸酐升高

在開始 TEPMETKO 治療後 21 天觀察到血清肌酸酐升高，增幅中位數為 31％。整個治療期間血清肌酸酐濃度持續偏高，在治療完成後恢復。

7. 藥物交互作用

7.1 其他藥物對 TEPMETKO 的影響

雙重強效 CYP3A 抑制劑及 P 醣蛋白抑制劑

強效 CYP3A 抑制劑或 P 醣蛋白抑制劑對 TEPMETKO 的影響，未曾進行臨床研究。不過，代謝及體外資料顯示，與強效

CYP3A 抑制劑及 P 醣蛋白抑制劑併用，可能增加 tepotinib 暴露量 [參見臨床藥理學 (10.3)]，進而提高 TEPMETKO 不良反應的發生率及嚴重度。TEPMETKO 應避免與雙重強效 CYP3A 抑制劑及 P 醣蛋白抑制劑併用。

強效 CYP3A 誘導劑

強效 CYP3A 誘導劑對 TEPMETKO 的影響未曾進行臨床研究。不過，代謝及體外資料顯示，與強效 CYP3A 誘導劑併用可能減少 tepotinib 暴露量 [參見臨床藥理學 (10.3)]，進

而降低 TEPMETKO 療效。TEPMETKO 應避免與強效 CYP3A 誘導劑併用。

7.2 TEPMETKO 對其他藥物的影響

特定 P 醣蛋白受質

Tepotinib 為 P 醣蛋白抑制劑，併用 TEPMETKO 會增加 P 醣蛋白受質的濃度 [參見臨床藥理學 (10.3)]，可能提高這些受質的不良反應發生率及嚴重度。有些 P 醣蛋白受質，濃度些微變化即可能導致嚴重或致命的毒性，應避免 TEPMETKO 與這類 P 醣蛋白受質併用。若無法避免併用，應依照 P 醣蛋白受質的核准仿單建議 (若有) 調降 P 醣蛋白受質劑量。

8. 特定族群使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物試驗的結果及藥物作用機轉 [參見臨床藥理學 (10.1)]，TEPMETKO 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害。目前沒有 TEPMETKO 用於懷孕女性的資料。懷孕兔子在胚胎器官形成期間餵食 tepotinib，會導致胎兒畸形 (畸胎) 及異常，其暴露量低於每日一次 450 毫克臨床劑量下的人體暴露量 (依曲線下面積 [AUC] 計算) (參見試驗資料)。應告知懷孕女性關於胎兒的可能風險。

在美國一般族群，臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的估計背景風險比例分別為 2~4% 及 15~20%。

試驗資料

動物試驗資料

在胚胎－胎兒發育試驗中，懷孕兔子在胚胎器官形成期間，每天餵食 tepotinib hydrochloride hydrate 每公斤 0.5、5、25、50、150 或 450 毫克。餵食每公斤 450 毫克劑量的兔子，出現嚴重母體毒性 (約為 450 毫克臨床劑量下人體暴露量的 0.75 倍)。在每公斤 150 毫克劑量下 [約為 450 毫克臨床劑量下人體暴露量 (依 AUC 計算) 的 0.5 倍]，有 2 隻動物流產，1 隻早逝，胎兒體重平均值也下降。在每公斤 5 毫克以上劑量 [約為 450 毫克臨床劑量下人體暴露量 (依 AUC 計算) 的 0.003 倍]，胚胎發生劑量相關的骨骼畸形增加，包括前爪及 / 或後爪旋轉不良，伴隨肩胛骨畸形及 / 或鎖骨、跟骨、距骨錯位；在每公斤 5 毫克劑量濃度下，也觀察到脊柱裂的發生。

8.2 哺乳

風險摘要

關於 tepotinib 或其代謝物是否會排入人類乳汁，以及對哺乳嬰兒或母乳分泌的影響，目前並無資料。應告知女性，在 TEPMETKO 治療期間及最後一劑後 1 週內不可哺乳。

8.3 有生育能力的女性和男性

依據動物試驗資料，TEPMETKO 在低於 450 毫克臨床劑量下人體暴露量 [依曲線下面積 (AUC) 計算] 的劑量，可導致畸形 [參見特定族群使用 (8.1)]。

驗孕

有生育能力的女性在開始 TEPMETKO 治療之前，需檢查是否懷孕 [參見特定族群使用 (8.1)]。

避孕

女性

告知有生育能力的女性，在 TEPMETKO 治療期間到最後一劑後 1 週內，需使用有效的避孕方法。

男性

告知女性伴侶有生育能力的男性病人，在 TEPMETKO 治療期間到最後一劑後 1 週內，需使用有效的避孕方法。

8.4 兒科病人使用

TEPMETKO 用於兒科病人的安全性及療效尚未確立。

8.5 老年病人使用

在 VISION 試驗中，255 名帶有 *METex14* 跳讀式突變的病人接受 tepotinib 每日一次 450 毫克治療，其中 79% 為 65 歲以上，43% 為 75 歲以上。65 歲以上病人相對於較年輕的病人，安全性或療效方面並未觀察到臨床重要差異。

8.6 腎功能不全

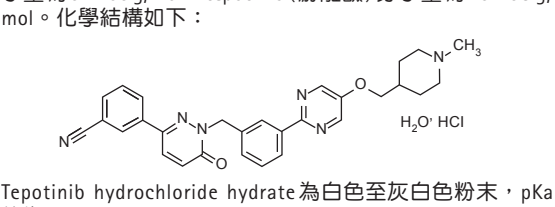
輕度或中度腎功能不全病人 (肌酸酐清除率 [CLcr] 30 至 89 mL/min，依 Cockcroft-Gault 公式估計) 建議無需調整劑量。重度腎功能不全病人 (CLcr < 30 mL/min) 的建議劑量尚未確立 [參見臨床藥理學 (10.3)]。

8.7 肝功能不全

輕度 (Child Pugh A 級) 或中度 (Child Pugh B 級) 肝功能不全病人，建議無需調整劑量。Tepotinib 用於重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C 級) 的藥物動力學及安全性，未曾進行研究 [參見臨床藥理學 (10.3)]。

9. 說明

Tepotinib 為激酶抑制劑。TEPMETKO (tepotinib) 口服錠劑含 tepotinib hydrochloride hydrate，tepotinib hydrochloride hydrate 化學名稱為 3-{1-[(3-{5-[(1-methylpiperidin-4-yl) methoxyl]pyrimidin-2-yl}]phenyl) methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile hydrochloride hydrate。分子式為 C₂₉H₂₈N₈O₂ · HCl · H₂O，tepotinib hydrochloride hydrate 分子量為 547.05 g/mol，tepotinib (游離鹼) 分子量為 492.58 g/mol。化學結構如下：



Tepotinib hydrochloride hydrate 為白色至灰白色粉末，pKa 值為 9.5。

TEPMETKO 膜衣錠含 225 毫克 tepotinib (相當於 250 毫克 tepotinib hydrochloride hydrate)。錠劑核心的非活性成分為甘露醇 (mannitol, Parreck® M100 and M200)、微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)、交聯聚維酮 (croscopollose)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate) 及膠態二氧化矽 (colloidal silicon dioxide)。錠劑膜衣層含羥丙甲纖維素 (hypromellose)、二氧化鈦 (titanium oxide)、乳糖單水合物 (lactose monohydrate)、聚乙二醇 (polyethylene glycol)、三乙酸 (triacetin) 甘油酯及紅色氧化鐵 (red iron oxide)。

10. 臨床藥理學

10.1 作用機轉

Tepotinib 是一種激酶抑制劑，作用於 MET，包括帶有外顯子 14 跳讀式突變的變異型。Tepotinib 抑制肝細胞生長因子 (HGF) 依賴型及非依賴型的 MET 磷酸化，以及 MET 依賴型下游訊息傳遞路徑。在臨床可應用的濃度下，tepotinib 也會抑制 melanotin2 及 imidazole1 受體。

在體外試驗中，tepotinib 可抑制腫瘤細胞增生、非鑑定依賴型生長，以及 MET 依賴型腫瘤細胞的移行。對小鼠植入包含 *METex14* 跳讀式突變型變異之 MET 致癌活化的腫瘤細胞株後，發現 tepotinib 可抑制腫瘤生長，持續抑制 MET 磷酸化，且在一項試驗中造成腫瘤轉移減少。

10.2 藥效學

暴露量－反應

Tepotinib 的暴露量－反應關係，以及藥效學反應隨時間的變化，尚未充分確立。

心臟電生理學

在建議劑量下，各真實體腫瘤病人的平均 QTc 未發現顯著增加 (即 > 20ms)，觀察到 QTc 間期隨濃度而增加。tepotinib 高臨床暴露量對 QTc 的作用，未曾進行評估。

10.3 藥物動力學

Tepotinib 的藥物動力學評估，除另有說明外，是基於癌症病人每日一次口服 450 毫克的資料。在 27 毫克 (每日建議劑量的 0.06 倍) 至 450 毫克劑量範圍內，tepotinib 暴露量 (AUC_{0-12h} 和 C_{max}) 隨劑量成比例增加。在建議劑量下，穩定態 C_{max} 幾何平均 (變異係數 [CV]%) 為 1,291 ng/mL (48.1%)，

AUC_{0-24h} 為 27,438 ng · h/mL (51.7%)。Tepotinib 的口服清除率並未隨時間而變化。多次使用 tepotinib 每日劑量後，C_{max} 累積中位數為 2.5 倍，AUC_{0-24h} 為 3.3 倍。

吸收

Tepotinib 的 T_{max} 中位數為 8 小時 (範圍 6 至 12 小時)。在健康受試者中，隨餐服用的條件下 TEPMETKO 的絕對生體可用率幾何平均 (CV%) 為 71.6% (10.8%)。

食物的影響

在高脂高熱量食物後 (約 800 至 1000 大卡，包括蛋白質 150 大卡，碳水化合物 250 大卡，脂肪 500 至 600 大卡)，口服 tepotinib 的 AUC_{0-INF} 平均增加 1.6 倍，C_{max} 增加 2 倍，T_{max} 中位數延 12 小時變成 8 小時。

分佈

Tepotinib 的擬似分佈體積 (V_z/F) 幾何平均 (CV%) 為 1,038 L (24.3%)，蛋白質結合率為 98%，且在具臨床意義的暴露量下，與藥物濃度無關。

排除

癌症病人口服 TEPMETKO 後，tepotinib 的擬似清除率 (CL/F) 為 23.8 L/h (87.5%)，半衰期為 32 小時。

代謝

Tepotinib 主要由 CYP3A4 及 CYP2C8 代謝，目前已發現一個主要血漿代謝物 (M506)。

排泄

單次口服 450 毫克放射性標記的 tepotinib 後，約 85% 的劑量隨糞便排出 (45% 為原態)，13.6% 隨尿液排出 (7% 為原態)。糞便中主要代謝物 M506 約佔總放射性 40.4%。

特定族群

對於 tepotinib 的藥物動力學，年齡 (18-89 歲)、種族 / 族裔 (白人、黑人、亞裔、日本人、西語裔)、性別、體重 (35.5-136 公斤)、輕度至中度腎功能不全 (CLcr 30-89 mL/min) 或輕度至中度肝功能不全 (Child-Pugh A 級和 B 級) 等因素，皆未觀察到具臨床意義的影響。重度腎功能不全 (CLcr < 30 mL/min) 及重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 對 tepotin