

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEPMETKO 225 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 225 mg de tepotinib (como clorhidrato hidratado).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 4,4 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película de color blanco-rosa, ovalado y biconvexo, de aproximadamente 18 x 9 mm de tamaño, con la inscripción «M» en una cara y ninguna inscripción en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TEPMETKO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado que presentan alteraciones que producen la omisión del exón 14 del gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (*METex14*), que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el tratamiento del cáncer

Antes del inicio del tratamiento con TEPMETKO, se debe confirmar la presencia de alteraciones de omisión de *METex14* mediante un método de análisis validado (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Posología

La dosis recomendada es 450 mg de tepotinib (2 comprimidos) una vez al día. El tratamiento se debe continuar mientras se observe un beneficio clínico.

Si se olvida una dosis diaria, esta se puede tomar en cuanto se recuerde el mismo día, a menos que falten menos de 8 horas para la siguiente dosis.

Modificación de la dosis por reacciones adversas

La reducción de dosis recomendada para el manejo de las reacciones adversas es de 225 mg (1 comprimido) diarios. En la siguiente tabla se presentan recomendaciones detalladas para la modificación de la dosis.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para TEPMETKO

| Reacción adversa | Intensidad | Modificación de la dosis |
|--|---|--|
| Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (ver sección 4.4) | Cualquier grado | Suspender temporalmente TEPMETKO si se sospecha una EPI. Interrumpir permanentemente TEPMETKO si se confirma una EPI. |
| Elevación de la ALT y/o la AST sin elevación de la bilirrubina total (ver sección 4.4) | ALT y/o AST superior a 5 veces y hasta 20 veces el LSN | Suspender temporalmente TEPMETKO hasta que se recuperen los valores basales de ALT/AST. Si se recuperan los valores basales en un plazo de 7 días, reanudar TEPMETKO a la misma dosis; de lo contrario, reanudar TEPMETKO a una dosis reducida. |
| | ALT y/o AST superior a 20 veces el LSN | Interrumpir permanentemente TEPMETKO. |
| Elevación de la ALT y/o la AST con elevación de la bilirrubina total en ausencia de colestasis o hemólisis (ver sección 4.4) | ALT y/o AST superior a 3 veces el LSN con bilirrubina total superior a 2 veces el LSN | Interrumpir permanentemente TEPMETKO. |
| Otras reacciones adversas (ver sección 4.8) | Grado 3 o mayor | Reducir TEPMETKO a 225 mg hasta que la reacción adversa se recupere a un grado ≤ 2 . También se puede considerar una interrupción temporal del tratamiento con TEPMETKO durante 21 días como máximo. |

LSN = límite superior de la normalidad

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-89 ml/min) (ver sección 5.2). No se ha estudiado la farmacocinética ni la seguridad de tepotinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min). Por consiguiente, no se recomienda el uso de TEPMETKO en pacientes con insuficiencia renal grave.

Las estimaciones de la función renal basadas en la creatinina sérica (aclaramiento de creatinina o índice de filtración glomerular estimado) se deben interpretar con precaución (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) (ver sección 5.2). No se ha estudiado la farmacocinética ni la seguridad de tepotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Por consiguiente, no se recomienda el uso de TEPMETKO en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tepotinib en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TEPMETKO se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con alimentos y se deben tragar enteros para garantizar que se administre la dosis completa.

Si el paciente no puede tragar, los comprimidos se pueden dispersar en 30 ml de agua sin gas. No se deben usar ni añadir otros líquidos. Los comprimidos se deben poner en un vaso con agua sin triturarlos, y se debe remover el líquido hasta que los comprimidos se dispersen en pequeños fragmentos, lo cual puede llevar varios minutos (los comprimidos no se disolverán completamente). La dispersión debe tomarse en el plazo de 1 hora. Se debe enjuagar el vaso con 30 ml adicionales para asegurarse de que no queden residuos en el vaso y beber el líquido inmediatamente.

Si se requiere la administración a través de una sonda nasogástrica (con un calibre de al menos 8 French), los comprimidos se deben dispersar en 30 ml de agua sin gas tal como se ha descrito anteriormente. Los 30 ml de líquido deben administrarse en el plazo de 1 hora conforme a las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica. Se debe enjuagar inmediatamente dos veces con 30 ml cada vez para asegurarse de que no queden residuos en el vaso o la jeringa y de que se administre la dosis completa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evaluación del estado de las alteraciones de omisión de METex14

Cuando se detecte la presencia de alteraciones que producen la omisión de METex14 utilizando muestras de tejidos o de plasma, es importante elegir un análisis bien validado y robusto para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos. En cuanto a las características de las pruebas utilizadas en los estudios clínicos, ver sección 5.1.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

Se han notificado enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI, incluida neumonitis, en pacientes que recibieron tepotinib en monoterapia con la pauta posológica recomendada, que pueden ser mortales (ver sección 4.8).

Se debe vigilar en los pacientes la aparición de síntomas pulmonares indicativos de reacciones similares a la EPI. Se debe suspender temporalmente TEPMETKO y se debe estudiar inmediatamente a los pacientes en busca de un diagnóstico alternativo o una etiología específica de enfermedad pulmonar intersticial. Se debe interrumpir permanentemente TEPMETKO si se confirma una enfermedad pulmonar intersticial y se debe tratar al paciente de manera adecuada.

Monitorización de las enzimas hepáticas

Se ha notificado elevación de la ALT y/o de la AST en pacientes que recibieron tepotinib en monoterapia con la pauta posológica recomendada (ver sección 4.8).

Se deben monitorizar las enzimas hepáticas (ALT y AST) y la bilirrubina antes del inicio del tratamiento con TEPMETKO y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Si se produce elevación de grado 3 o mayor (ALT y/o AST superior a 5 veces el LSN), se recomienda ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2).

Prolongación del intervalo QTc

Se notificó prolongación del intervalo QTc en un número limitado de pacientes (ver sección 4.8). En pacientes con riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluidos aquellos con alteraciones electrolíticas conocidas o que tomen medicamentos concomitantes que afecten a la prolongación del intervalo QTc, se recomienda la monitorización cuando esté clínicamente indicada (p. ej., ECG, electrolitos).

Toxicidad embriofetal

Tepotinib puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda realizar una prueba de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con TEPMETKO. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis (ver sección 4.6).

Interpretación de pruebas analíticas

Los estudios *in vitro* sugieren que tepotinib o su metabolito principal inhiben las proteínas transportadoras de los túbulos renales transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 y transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 y 2 (ver sección 5.2). La creatinina es un sustrato de estos transportadores, y las elevaciones observadas de la creatinina (ver sección 4.8) podrían deberse a la inhibición de la secreción tubular activa más que a una lesión renal. Teniendo en cuenta este efecto, las estimaciones de la función renal basadas en la creatinina sérica (aclaramiento de creatinina o índice de filtración glomerular estimado) se deben interpretar con precaución. En caso de elevación de la creatinina en sangre durante el tratamiento, se recomienda realizar una evaluación más exhaustiva de la función renal para descartar una insuficiencia renal.

Contenido de lactosa

TEPMETKO contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en tepotinib

Inductores de CYP y de la gp-P

Tepotinib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P). En participantes sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de tepotinib con carbamazepina (300 mg dos veces al día durante 14 días), un inductor potente, disminuyó el AUC_{inf} de tepotinib en un 35 % y la C_{max} de tepotinib en un 11 % en comparación con la administración de tepotinib en monoterapia. La reducción de la exposición no es clínicamente relevante.

Inhibidores potentes dobles de CYP3A e inhibidores de la gp-P

En participantes sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de tepotinib con itraconazol (200 mg una vez al día durante 11 días), un inhibidor potente de CYP3A e inhibidor de la gp-P, aumentó el AUC_{inf} del tepotinib en un 22 % sin variación de la C_{max} de tepotinib en comparación con la administración de tepotinib en monoterapia. Esta se considera una interacción débil, y los cambios observados en la exposición sistémica a tepotinib no se consideran clínicamente relevantes. Por consiguiente, no se espera que los inhibidores de CYP3A y de la gp-P influyan en la exposición a tepotinib.

Reductores de la secreción ácida

La administración concomitante de omeprazol con alimentos no tuvo un efecto clínicamente importante en el perfil farmacocinético de una dosis única de tepotinib de 450 mg y sus metabolitos (cociente de la media geométrica para tepotinib del 110 % para el AUC_{inf} (IC del 90 %: 102; 119) y del 104 % para la C_{max} (IC del 90 %: 93; 117); se observó un efecto similar en los metabolitos).

Efectos de tepotinib en otros medicamentos

Sustratos de la gp-P

Tepotinib es un inhibidor de la gp-P. La administración de 450 mg de tepotinib por vía oral una vez al día durante 8 días aumentó el AUC del dabigatrán etexilato, un sustrato sensible de la gp-P, en aproximadamente el 50 %, y la C_{max} en aproximadamente el 40 %. En caso de uso concomitante, puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán etexilato. Se recomienda precaución y vigilar la aparición de reacciones adversas de otras sustancias dependientes de la gp-P que tengan un margen terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, aliskireno, everolimus, sirolimus) durante la administración concomitante con TEPMETKO.

Sustratos de la BCRP

Tepotinib puede inhibir el transporte de sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) *in vitro* (ver sección 5.2). Se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas de los sustratos sensibles de la BCRP (p. ej., rosuvastatina, metotrexato, topotecán) durante la administración concomitante con TEPMETKO.

Sustratos de OCT y MATE

Según los datos *in vitro*, tepotinib o su metabolito pueden tener la capacidad de alterar la exposición de los sustratos de los transportadores OCT1 y 2 y MATE1 y 2 (ver sección 5.2). El ejemplo de mayor relevancia clínica de sustratos de estos transportadores es la metformina. Se recomienda vigilar los efectos clínicos de la metformina durante la administración concomitante con TEPMETKO.

Sustratos de la enzima CYP3A4

La administración múltiple de 450 mg de tepotinib por vía oral una vez al día no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del midazolam, un sustrato sensible de la enzima CYP3A4.

Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si tepotinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por consiguiente, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis (ver sección 4.6).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se recomienda realizar una prueba de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con TEPMETKO.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis (ver sección 4.5).

Los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante el tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos clínicos relativos al uso de tepotinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado teratogenicidad (ver sección 5.3). En base al mecanismo de acción y con los resultados obtenidos en animales, tepotinib puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas.

No debe utilizarse TEPMETKO durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con tepotinib. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil o a los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil del posible riesgo para el feto.

Lactancia

No se dispone de datos relativos a la secreción de tepotinib o sus metabolitos en la leche humana ni a sus efectos en el niño lactante o en la producción de leche. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos relativos al efecto de tepotinib en la fertilidad. No se observaron cambios morfológicos en los órganos reproductores masculinos o femeninos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, salvo una disminución de la secreción en las vesículas seminales de las ratas macho con una exposición similar a la exposición clínica en seres humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TEPMETKO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en ≥ 20 % de los pacientes expuestos a tepotinib a la dosis recomendada en la indicación de interés (n = 313) son edema (81,5 % de los pacientes), principalmente edema periférico (72,5 %), hipoalbuminemia (32,9 %), náuseas (31,0 %), elevación de la creatinina (29,1 %) y diarrea (28,8 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en ≥ 1 % de los pacientes son edema periférico (3,2 %), edema generalizado (1,9 %) y EPI (1,0 %).

El porcentaje de pacientes que presentaron acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento es del 24,9 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción permanente en ≥ 1 % de los pacientes son edema periférico (5,4 %), edema (1,3 %), edema genital (1,0 %) y EPI (1,0 %).

El porcentaje de pacientes que presentaron acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción temporal del tratamiento es del 52,7 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción temporal en ≥ 2 % de los pacientes son edema periférico (19,8 %), elevación de la creatinina (5,8 %), edema generalizado (4,8 %), edema (3,8 %), elevación de la ALT (2,9 %), náuseas (3,2 %) y elevación de la amilasa (1,6 %).

El porcentaje de pacientes que presentaron acontecimientos adversos que dieron lugar a la reducción de la dosis es del 36,1 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis en ≥ 2 % de los pacientes son edema periférico (15,7 %), elevación de la creatinina (2,9 %), edema generalizado (3,2 %) y edema (2,6 %).

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en la lista mostrada a continuación reflejan la exposición a tepotinib en 506 pacientes con diversos tumores sólidos incluidos en cinco estudios abiertos, en los que los pacientes recibieron tepotinib en monoterapia a una dosis de 450 mg una vez al día.

Las frecuencias de reacciones adversas se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa identificados en 313 pacientes expuestos a tepotinib a la dosis recomendada en la indicación de interés, mientras que las frecuencias de cambios en los parámetros analíticos se basan en un empeoramiento con respecto al momento inicial de al menos 1 grado y cambios a un grado ≥ 3 . La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,5 meses (intervalo de 0 a 72).

Es posible que las frecuencias presentadas no sean completamente atribuibles a tepotinib, sino que también hayan contribuido la enfermedad subyacente o el uso concomitante de otros medicamentos.

La intensidad de las reacciones adversas se evaluó conforme a los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) en base a las siguientes definiciones: grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = potencialmente mortal y grado 5 = muerte.

Las siguientes definiciones son aplicables a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes con CPNM que presentan alteraciones de omisión de METex14 (VISION)

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA/Reacción adversa | TEPMETKO N = 313 | | |
|--|-------------------------|--------------------|-------------|
| | Categoría de frecuencia | Todos los grados % | Grado ≥ 3 % |
| <u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> | | | |
| Descenso de la albúmina ^{*, a} | Muy frecuentes | 78,6 | 8,9 |
| <u>Trastornos cardíacos</u> | | | |
| Prolongación del intervalo QT [*] | Frecuentes | 2,6 | --- |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | | | |
| Reacciones similares a la EPI ^{*, b, c} | Frecuentes | 2,6 | 0,3 |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | | | |
| Náuseas | Muy frecuentes | 31,0 | 1,3 |
| Diarrea | Muy frecuentes | 28,8 | 0,6 |
| Elevación de la amilasa ^{*, a} | Muy frecuentes | 24,0 | 5,1 |
| Elevación de la lipasa ^{*, a} | Muy frecuentes | 20,4 | 5,1 |
| Vómitos | Muy frecuentes | 14,4 | 1,0 |
| <u>Trastornos hepato biliares</u> | | | |
| Elevación de la fosfatasa alcalina (FA) [*] | Muy frecuentes | 50,8 | 1,6 |
| Elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) ^{*, a} | Muy frecuentes | 48,9 | 4,8 |
| Elevación de la aspartato-aminotransferasa (AST) ^{*, a} | Muy frecuentes | 39,3 | 3,5 |
| <u>Trastornos renales y urinarios</u> | | | |
| Elevación de la creatinina ^{*, a} | Muy frecuentes | 58,8 | 1,0 |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> | | | |
| Edema ^{*, d} | Muy frecuentes | 81,5 | 15,7 |

* Más adelante se presenta información adicional sobre la reacción adversa correspondiente.

^a Representa la incidencia de los datos analíticos, no de los acontecimientos adversos notificados.

^b La EPI según la evaluación integral.

^c Incluye los términos enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, insuficiencia respiratoria aguda.

^d Incluye los términos edema periférico, edema, edema generalizado, edema genital, edema facial, edema localizado, edema periorbitario, hinchazón periférica, edema escrotal.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones similares a la EPI en 8 pacientes (2,6 %), incluido 1 caso de grado 3 o mayor; se produjeron casos graves en 4 pacientes (1,3 %), y 1 caso fue mortal. El tratamiento se interrumpió de forma permanente en 5 pacientes y de forma temporal en 3 pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de EPI fue de 9,4 semanas. Para las recomendaciones clínicas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Elevación de las enzimas hepáticas

La elevación de la ALT y/o de la AST dio lugar a la interrupción permanente del tratamiento en 1 paciente y con poca frecuencia dio lugar a la interrupción temporal del tratamiento (3,2 %) o a la reducción de la dosis (0,3 %) de tepotinib. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de elevación de la ALT y/o de la AST de cualquier grado, notificada por los investigadores como acontecimiento adverso, fue de 9,1 semanas. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 3,6 semanas; el 86 % de los acontecimientos se resolvieron. Para las recomendaciones clínicas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

La elevación de la FA no dio lugar a reducciones de la dosis ni a interrupción temporal o permanente del tratamiento. La elevación observada de la FA no se asoció a colestasis. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de elevación de la FA de cualquier grado, notificada por los investigadores como acontecimiento adverso, fue de 9,1 semanas. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 9,1 semanas; el 80 % de los acontecimientos se resolvieron.

Edema

El acontecimiento notificado con mayor frecuencia fue edema periférico (72,5 % de los pacientes), seguido de edema (8,3 %) y edema generalizado (6,7 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de edema de cualquier grado fue de 9,1 semanas. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 71 semanas; el 39,2 % de los acontecimientos se resolvieron. El 8 % de los pacientes presentó acontecimientos de edema que dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento, de los cuales el 5,4 % presentó edema periférico. El 28,4 % de los pacientes interrumpió de forma temporal el tratamiento y el 21,7 % de los pacientes presentó reducciones de la dosis debido a edema. El edema periférico dio lugar con mayor frecuencia a la interrupción temporal del tratamiento y a reducciones de la dosis (19,8 % y 15,7 %, respectivamente). Los acontecimientos de edema generalizado dieron lugar a una reducción de la dosis en el 3,2 % de los pacientes, a la interrupción temporal del tratamiento en el 4,8 % de los pacientes y a la interrupción permanente del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes.

Elevación de la creatinina

La elevación de la creatinina produjo la interrupción permanente del tratamiento en 2 pacientes (0,6 %), la interrupción temporal del tratamiento en el 5,8 % de los pacientes y una reducción de la dosis en el 2,9 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de elevación de la creatinina, notificada por los investigadores como acontecimiento adverso, fue de 3,4 semanas. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 9,1 semanas; el 78 % de los acontecimientos se resolvieron. Se cree que las elevaciones observadas de la creatinina se debieron principalmente a inhibición de la secreción tubular renal (ver sección 4.4).

Hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia pareció ser prolongada, pero no dio lugar a la interrupción permanente del tratamiento. La reducción de la dosis (1,6 %) y la interrupción temporal del tratamiento (1,9 %) fueron infrecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de hipoalbuminemia de cualquier grado, notificada por los investigadores como acontecimiento adverso, fue de 9,4 semanas. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 28,9 semanas; el 48 % de los acontecimientos se resolvieron.

Elevación de la amilasa o de la lipasa

Las elevaciones de la amilasa o de la lipasa, notificadas por los investigadores como acontecimiento adverso, fueron asintomáticas y no se asociaron a pancreatitis. El 3,2 % de los pacientes interrumpió de forma temporal el tratamiento y ningún paciente interrumpió de forma permanente el tratamiento ni redujo la dosis. La mediana del tiempo hasta la aparición de elevación de cualquier grado de la lipasa/amilasa fue de 15 semanas. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 6,1 semanas; el 83 % de los acontecimientos se resolvieron.

Prolongación del intervalo QTc

Se observó prolongación del intervalo QTcF a > 500 ms en 8 pacientes (2,6 %) y una prolongación del intervalo QTcF de al menos 60 ms respecto de los valores iniciales en 19 pacientes (6,1 %) (ver sección 4.4). Los hallazgos fueron aislados y asintomáticos; se desconoce la relevancia clínica.

Información adicional relativa a poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De 313 pacientes con alteraciones de omisión de *MET*ex14 en el estudio VISION que recibieron 450 mg de tepotinib una vez al día, el 79 % tenía 65 años de edad o más y el 8 % tenía 85 años de edad o más. La aparición de acontecimientos de grado ≥ 3 aumentó con la edad. Los acontecimientos graves relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes ≥ 75 años y < 85 años (21 %) o en aquellos ≥ 85 años (20,8 %) en comparación con los menores de 65 años (10,4 %), aunque esta comparación está limitada por el pequeño tamaño de la muestra en pacientes ≥ 85 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Tepotinib se ha investigado a dosis de hasta 1 261 mg, pero la experiencia con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada es limitada.

Se espera que los síntomas de sobredosis se encuentren dentro del ámbito de las reacciones adversas conocidas (ver sección 4.8). No existe un antídoto específico para TEPMETKO. El tratamiento de la sobredosis es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, otros inhibidores de la proteína-cinasa, código ATC: L01EX21

Mecanismo de acción

Tepotinib es una molécula pequeña, inhibidor reversible de tipo I de MET que compite con el trifosfato de adenosina (ATP). Tepotinib bloqueó la fosforilación de MET y la señalización anterógrada dependiente de MET como las vías de la fosfatidilinositol 3-cinasa/proteína-cinasa B (PI3K/Akt) y de la proteína-cinasa activada por mitógenos/cinasa regulada por señales extracelulares (MAPK/ERK) de manera dependiente de la dosis.

Tepotinib demostró una actividad antitumoral pronunciada en tumores con activación oncogénica de *MET*, como las alteraciones de omisión de *MET*ex14.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Se ha observado un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración en el análisis de concentración con respecto al QTc. Con la dosis recomendada, no se detectaron aumentos medios grandes del QTc (es decir, > 20 ms) en pacientes con diversos tumores sólidos. No se ha evaluado el efecto de tepotinib sobre el QTc en exposiciones supratrapéuticas. Ver las secciones 4.4 y 4.8.

Detección del estado de omisión de METex14

En los estudios clínicos, la identificación de alteraciones de omisión de METex14 se basó en un método de secuenciación de nueva generación que utiliza ARN o ADN (1 paciente) extraído de tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina (IPFF) o ADN libre circulante obtenido del plasma. En Japón, los pacientes también contaron con un método específico basado en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa del ARN para la detección de las alteraciones de omisión de METex14 a partir de tejido fresco congelado.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de tepotinib se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto y de un solo grupo (VISION) en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que presentaban alteraciones de omisión de METex14 (n = 313). Los pacientes tenían un estado funcional conforme a la clasificación del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) de 0-1 y no habían recibido tratamiento previamente o habían experimentado progresión con un máximo de dos líneas previas de tratamiento sistémico. Se permitió la participación de pacientes neurológicamente estables con metástasis en el sistema nervioso central. Se excluyó a los pacientes con alteraciones de activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). Los pacientes recibieron tepotinib como tratamiento de primera línea (52 %), de segunda línea (29 %) o de líneas posteriores (18 %).

Los pacientes que recibieron tepotinib como tratamiento de segunda línea o de líneas posteriores (n = 149) tenían una mediana de edad de 71 años (intervalo de 41 a 89), el 52 % eran mujeres y el 48 %, hombres. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (56 %), seguidos de pacientes asiáticos (38 %), y nunca habían fumado (53 %) o eran exfumadores (40 %). La mayoría de los pacientes tenía ≥ 65 años de edad (75 %) y el 35 % de los pacientes tenía ≥ 75 de edad. La mayoría de los pacientes (95 %) tenía enfermedad en estadio IV, y el 81 % presentaba histología de adenocarcinoma. El 13 % de los pacientes tenía metástasis cerebrales estables. El 84 % de los pacientes había recibido un tratamiento contra el cáncer basado en platino y el 54 % había recibido un tratamiento contra el cáncer basado en inmunoterapia, incluido un 40 % de pacientes que había recibido inmunoterapia en monoterapia. La omisión de METex14 se detectó de forma prospectiva mediante análisis del tejido tumoral en el 65 % de los pacientes y mediante análisis del plasma en el 56 % de los pacientes; el 56 % de los pacientes presentaron resultados positivos con ambos métodos.

Los pacientes recibieron 450 mg de tepotinib una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,5 meses (intervalo de 0 a 72). El periodo de seguimiento fue como mínimo de 18 meses y hasta un máximo de 72 meses en el momento de la fecha de corte para la inclusión de datos (fecha de corte de 20 de noviembre de 2022).

La variable primaria de la eficacia fue la respuesta objetiva confirmada (respuesta completa o respuesta parcial) conforme a los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) evaluada por un comité de revisión independiente (CRI). Otras variables de la eficacia fueron la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión valoradas por el CRI, así como la supervivencia global.

Tabla 3. Resultados de eficacia en el estudio VISION según la evaluación del CRI

| Parámetro de eficacia | Población global N = 313 | Pacientes previamente tratados N = 149 |
|--|-----------------------------|---|
| <u>Tasa de respuestas objetivas (TRO), %</u> ^a [IC del 95 %] | 51,4 [45,8; 57,1] | 45,0 [36,8; 53,3] |
| <u>Mediana de la duración de la respuesta (mDR), meses</u> ^b [IC del 95 %] | 18,0 [12,4; 46,4] | 12,6 [9,5; 18,5] |

CRI = Comité de revisión independiente; IC = intervalo de confianza.

^a Solo incluye la respuesta parcial

^b Estimaciones del límite del producto (Kaplan-Meier), IC del 95 % para la mediana utilizando el método de Brookmeyer y Crowley.

La variable de la eficacia fue independiente del tipo de análisis (en muestras de plasma o de tejido tumoral) utilizado para determinar el estado de omisión de *MET*ex14. Se observaron resultados homogéneos de eficacia en los subgrupos según el tratamiento previo, la presencia de metástasis cerebrales o la edad.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TEPMETKO en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se observó una biodisponibilidad absoluta media del 71,6 % para una dosis única de 450 mg de tepotinib administrada con alimentos; la mediana del tiempo hasta la C_{max} fue de 8 horas (intervalo de 6 a 12 horas).

La presencia de alimentos (desayuno estándar de alto contenido en grasas y alto contenido calórico) aumentó el AUC de tepotinib en aproximadamente 1,6 veces y la C_{max} en 2 veces.

Distribución

En el plasma humano, tepotinib presenta una unión alta a proteínas (98 %). El volumen de distribución (V_z) medio de tepotinib después de una dosis de marcador intravenoso (media geométrica y $geoCV\%$) fue de 574 l (14,4 %).

Biotransformación

En general, el metabolismo es una vía principal de eliminación, pero ninguna vía metabólica individual fue responsable de más del 25 % de la eliminación de tepotinib. Solo se ha identificado un metabolito plasmático circulante importante, MSC2571109A. El metabolito circulante principal solo tiene una contribución pequeña a la eficacia global de tepotinib en los seres humanos.

Estudios de interacciones farmacocinéticas in vitro

Efectos de tepotinib en otros transportadores: Tepotinib o su metabolito circulante principal inhiben la gp-P, BCRP, OCT1 y 2 y MATE1 y 2 a concentraciones clínicamente relevantes. A concentraciones clínicamente relevantes, tepotinib no presenta ningún riesgo para el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3 o los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3.

Efectos de tepotinib en la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT): Tepotinib es un inhibidor de UGT1A9 a concentraciones clínicamente relevantes, pero se desconoce la importancia clínica. Tepotinib y su metabolito circulante principal no son inhibidores de las otras isoformas (UGT1A1/3/4/6 y 2B7/15/17) a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de tepotinib en las enzimas CYP 450: A concentraciones clínicamente relevantes ni tepotinib ni el metabolito circulante principal representan un riesgo de inhibición de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1. Tepotinib y su metabolito circulante principal no inducen las isoenzimas CYP1A2 y 2B6.

Eliminación

Después de la administración intravenosa de dosis únicas, se observó un aclaramiento sistémico total (media geométrica y geoCV%) de 12,8 l/h.

Tras una administración oral única de una dosis radiomarcada de 450 mg de tepotinib, tepotinib se excretó principalmente por las heces (se recuperó aproximadamente el 78 % de la dosis en las heces), siendo la excreción urinaria una vía de excreción secundaria.

La excreción biliar de tepotinib es una vía de eliminación principal. Tepotinib inalterado representó el 45 % y el 7 % de la dosis radiactiva total en heces y en orina, respectivamente. El metabolito circulante principal representó solo aproximadamente el 3 % de la dosis radiactiva total en las heces.

La semivida efectiva de tepotinib es de aproximadamente 32 h. Después de administraciones diarias múltiples de 450 mg de tepotinib, la mediana de la acumulación fue de 2,5 veces para la C_{max} y de 3,3 veces para el AUC_{0-24h} .

Dependencia de la dosis y del tiempo

La exposición a tepotinib aumenta de manera aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo posológico clínicamente relevante hasta 450 mg. La farmacocinética de tepotinib no varió con respecto al tiempo.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional no mostró ningún efecto clínicamente significativo de la edad (intervalo de 18 a 89 años), la raza, el sexo o el peso corporal en la farmacocinética de tepotinib. Los datos sobre etnias distintas de la caucásica y la asiática son limitados.

Insuficiencia renal

No se observó un cambio clínicamente significativo en la exposición en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se incluyó en los ensayos clínicos a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Después de una dosis oral única de 450 mg, la exposición a tepotinib fue similar en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), y fue ligeramente inferior (AUC un 13 % menor y C_{max} un 29 % menor) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) en comparación con los sujetos sanos. De acuerdo con las concentraciones de tepotinib libre, el AUC fue de aproximadamente un 13 % y un 24 % mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de tepotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o toxicidad a dosis repetidas.

Genotoxicidad

No se observaron efectos mutagénicos ni genotóxicos de tepotinib en estudios *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, la dosis máxima factible utilizada en los ensayos *in vivo* de micronúcleos en ratas proporcionó una exposición sistemática estimada casi 3 veces inferior a la exposición clínica en plasma. Se observó que el metabolito circulante principal no era mutagénico.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de tepotinib.

Toxicidad para la reproducción

En un primer estudio del desarrollo embrionario con administración oral, conejas gestantes recibieron dosis de 50, 150 y 450 mg de clorhidrato de tepotinib hidratado por kilogramo y día durante la organogénesis. La dosis de 450 mg/kg (aproximadamente el 61 % de la exposición en los seres humanos a la dosis recomendada de TEPMETKO de 450 mg una vez al día basada en el AUC) se interrumpió debido a efectos maternos tóxicos graves. En el grupo de 150 mg/kg (aproximadamente el 40 % de la exposición en los seres humanos a una dosis clínica de 450 mg), dos animales abortaron y un animal falleció de forma prematura. El peso corporal fetal medio disminuyó a dosis \geq 150 mg/kg diarios. Se observó un aumento dependiente de la dosis de malformaciones esqueléticas, tales como malrotación de las patas delanteras y/o traseras con deformidad de la escápula y/o malposición de la clavícula y/o del calcáneo y/o del astrágalo de forma concomitante, a dosis de 50 mg/kg (aproximadamente el 14 % de la exposición en los seres humanos a la dosis clínica de 450 mg) y 150 mg/kg diarios.

En el segundo estudio del desarrollo embrionario, conejas gestantes recibieron dosis orales de 0,5, 5 y 25 mg de clorhidrato de tepotinib hidratado por kilogramo y día durante la organogénesis. Se observaron dos fetos malformados con malrotación de las extremidades traseras: uno en el grupo de 5 mg/kg (aproximadamente el 0,21 % de la exposición en los seres humanos a la dosis recomendada de TEPMETKO de 450 mg una vez al día basada en el AUC) y uno en el grupo de 25 mg/kg (aproximadamente el 1,3 % de la exposición en los seres humanos a la dosis clínica de 450 mg), junto con un aumento general de la incidencia de fetos con hiperextensión de las extremidades traseras.

No se han realizado estudios de fertilidad de tepotinib para evaluar la posible afectación de la fertilidad. No se observaron cambios morfológicos en los órganos reproductores masculinos o femeninos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, salvo una disminución de la secreción en las vesículas seminales de las ratas macho en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas a una dosis de 450 mg/kg diarios (similar a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica de 450 mg).

Evaluación del riesgo medioambiental

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que tepotinib tiene el potencial de ser muy persistente y tóxico para el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Macrogol
Triacetina
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/cloruro de polivinilo-polietileno-cloruro de polivinilideno-polietileno-cloruro de polivinilo (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Envase con 60 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1596/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/febrero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEPMETKO 225 mg comprimidos recubiertos con película
tepotinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 225 mg de tepotinib (como clorhidrato hidratado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Consultar el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1596/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tepmetko

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEPMETKO 225 mg comprimidos
tepotinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

TEPMETKO 225 mg comprimidos recubiertos con película tepotinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TEPMETKO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TEPMETKO
3. Cómo tomar TEPMETKO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TEPMETKO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TEPMETKO y para qué se utiliza

TEPMETKO contiene el principio activo tepotinib, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados «inhibidores de la proteína-cinasa» que se usan para tratar el cáncer.

TEPMETKO se utiliza para tratar a adultos con cáncer de pulmón que se ha extendido a otras partes del cuerpo o que no se puede extirpar mediante cirugía. El medicamento se administra cuando las células tumorales tienen una alteración en el gen *MET* (factor de transición epitelial-mesenquimal) y el tratamiento previo no ha ayudado a detener su enfermedad.

Una alteración en el gen *MET* puede dar lugar a la producción de una proteína anómala, que a su vez puede causar un crecimiento celular incontrolado y cáncer. Al bloquear la acción de esta proteína anómala, TEPMETKO puede ralentizar o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducir el tamaño del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TEPMETKO

No tome TEPMETKO

- si es alérgico a tepotinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si tiene alguna duda.

Problemas pulmonares o respiratorios

TEPMETKO a veces puede causar dificultades repentinas para respirar que pueden asociarse a fiebre y tos. Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas nuevos o si sus síntomas empeoran (ver sección 4), ya que esto podría ser un signo de un trastorno pulmonar grave (enfermedad pulmonar intersticial) que requiere atención inmediata. Es posible que su médico tenga que tratarlo con otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con TEPMETKO.

Vigilancia de la función hepática

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar qué tal funciona su hígado antes del tratamiento con TEPMETKO y cuando sea necesario durante el tratamiento.

Vigilancia de la función cardíaca

Su médico le hará electrocardiogramas (ECG) cuando sea necesario durante el tratamiento para comprobar si TEPMETKO afecta a su ritmo cardíaco.

Anticoncepción

No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo, ya que puede dañar al feto. Los hombres y las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Su médico le indicará los métodos anticonceptivos apropiados. Ver «Embarazo» más adelante.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado este medicamento en pacientes menores de 18 años.

Otros medicamentos y TEPMETKO

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

TEPMETKO puede afectar al funcionamiento de los siguientes medicamentos y/o aumentar los efectos adversos de estos medicamentos:

- dabigatrán, utilizado para prevenir el accidente cerebrovascular o de la trombosis venosa/embolia pulmonar
- digoxina, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular u otros problemas del corazón
- aliskireno, utilizado para tratar la tensión arterial alta
- everolimus, utilizado para tratar el cáncer
- sirolimus, utilizado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados
- rosuvastatina, utilizada para tratar los niveles altos de grasas en sangre
- metotrexato, utilizado para tratar enfermedades inflamatorias o el cáncer
- topotecán, utilizado para tratar el cáncer
- metformina, utilizada para tratar la diabetes

Embarazo y lactancia

Embarazo

No tome TEPMETKO si está embarazada o sospecha que está embarazada, a menos que se lo indique su médico. Este medicamento puede dañar al feto. Se recomienda hacer una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con TEPMETKO.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Si es usted una mujer con capacidad de tener hijos, debe usar un método anticonceptivo efectivo para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Informe a su médico si toma anticonceptivos hormonales (p. ej., «la píldora»), ya que necesitará usar un segundo método anticonceptivo durante este periodo.

Si es usted hombre, debe usar un método anticonceptivo de barrera para evitar que su pareja se quede embarazada durante su tratamiento con TEPMETKO y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Su médico le informará sobre los métodos anticonceptivos apropiados.

Lactancia

Se desconoce si TEPMETKO puede pasar al niño a través de la leche materna. Interrumpa la lactancia durante el tratamiento con este medicamento y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de TEPMETKO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

TEPMETKO contiene lactosa

TEPMETKO contiene 4,4 mg de lactosa monohidrato en cada comprimido. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar TEPMETKO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es 2 comprimidos de TEPMETKO por vía oral una vez al día. Puede seguir tomando este medicamento a diario siempre que sea beneficioso para usted y no tenga efectos adversos intolerables. En caso de efectos adversos intolerables, es posible que su médico le indique que reduzca la dosis a 1 comprimido diario o que interrumpa el tratamiento durante varios días.

Tome los comprimidos con alimentos o poco después de una comida, tráguelos enteros y no los mastique. Esto asegurará que toma la dosis completa.

Si tiene problemas para tragar los comprimidos, puede mezclarlos con agua:

- Ponga los comprimidos en un vaso sin triturarlos.
- Añada 30 ml (equivalentes a dos cucharadas) de agua sin gas: no use ningún otro líquido.
- Remueva el agua hasta que los comprimidos se desintegren en fragmentos muy pequeños, lo cual puede llevar unos minutos: los comprimidos no se disolverán completamente.
- Beba el líquido en el plazo de una hora.
- Para asegurarse de que ha tomado todo el medicamento, enjuague bien el vaso con otros 30 ml de agua y beba el contenido inmediatamente.

Si tiene una sonda nasogástrica (NG) de calibre 8 French o mayor:

- Siga las mismas instrucciones para mezclar los comprimidos en 30 ml de agua sin gas tal como se ha descrito anteriormente.
- Administre el líquido en un plazo de 1 hora conforme a las instrucciones del fabricante de la sonda NG.
- Para asegurarse de que ha tomado todo el medicamento, enjuague el vaso y la jeringa dos veces con otros 30 ml de agua cada una para asegurarse de que no queden residuos del medicamento en el vaso o la jeringa y de que se administre la dosis completa.

Si toma más TEPMETKO del que debe

La experiencia con la sobredosis de TEPMETKO es limitada. Los síntomas de sobredosis probablemente sean similares a los mencionados en «Posibles efectos adversos» (ver sección 4). Si ha tomado más TEPMETKO del que debe, informe a su médico.

Si olvidó tomar TEPMETKO

Si olvida tomar una dosis de TEPMETKO, tómela en cuanto se acuerde. Si faltan menos de 8 horas para la siguiente dosis, ignore la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Problemas pulmonares o respiratorios

Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas nuevos o si sus síntomas empeoran, por ejemplo, dificultad repentina para respirar, tos o fiebre, ya que esto podría ser un signo de un trastorno pulmonar grave (enfermedad pulmonar intersticial) que requiere atención inmediata. Este efecto adverso es frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas).

Otros efectos adversos

Informe a su médico si experimenta cualquier otro efecto adverso. Estos pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- hinchazón causada por la acumulación de líquido en el cuerpo (edema)
- ganas de vomitar (náuseas) o vómitos
- diarrea
- Niveles elevados de creatinina en sangre (un signo de posibles problemas renales)
- Niveles elevados de alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa o fosfatasa alcalina en sangre (un signo de posibles problemas hepáticos)
- Niveles elevados de amilasa o lipasa en sangre (un signo de posibles problemas digestivos)
- Niveles reducidos de la proteína albúmina en sangre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Cambio en la actividad eléctrica del corazón que se observa en el ECG (prolongación del intervalo QT)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TEPMETKO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TEPMETKO

- El principio activo es tepotinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 225 mg de tepotinib (como clorhidrato hidratado).
- Los demás componentes son manitol, sílice coloidal anhidra, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina en el núcleo del comprimido e hipromelosa, lactosa monohidrato (ver sección 2, «TEPMETKO contiene lactosa»), macrogol, triacetina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171) en la cubierta pelicular.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de TEPMETKO son de color blanco-rosa, ovalados y biconvexos, de aproximadamente 18 x 9 mm de tamaño, con la inscripción «M» en una cara y ninguna inscripción en la otra cara. Cada envase contiene 60 comprimidos en un blíster transparente, que consta de una lámina compuesta multicapa y de una lámina de cubierta de aluminio.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.