

**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 debería 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 debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico.

Si se olvida una dosis diaria, esta puede tomarse 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.

<b>Reacción adversa</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
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 $\leq 2$ . 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.

### *Pacientes de 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.

## **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 embrionofetal

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).

### Interacción con otros medicamentos

Se debe evitar el uso concomitante de TEPMETKO con inductores potentes de las enzimas CYP y de la gp-P o inhibidores potentes dobles de las enzimas CYP3A y de la gp-P (ver sección 4.5).

### 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 las enzimas CYP y de la gp-P*

Tepotinib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) (ver sección 5.2). Los inductores potentes de la gp-P pueden disminuir la exposición a tepotinib. Los inductores potentes de las enzimas CYP también pueden disminuir la exposición a tepotinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de las enzimas CYP y de la gp-P (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipérico).

#### *Inhibidores potentes dobles de las enzimas CYP3A y de la gp-P, e inhibidores de la gp-P*

No se ha estudiado clínicamente el efecto de los inhibidores potentes de las enzimas CYP3A ni de los inhibidores de la gp-P en TEPMETKO. Sin embargo, los datos sobre el metabolismo y los datos *in vitro* sugieren que el uso concomitante de medicamentos que son inhibidores potentes de las enzimas CYP3A e inhibidores de la gp-P puede aumentar la exposición a tepotinib (ver sección 5.2), lo cual puede aumentar la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas de tepotinib. Se debe evitar el uso concomitante de TEPMETKO con inhibidores potentes dobles de las enzimas CYP3A y de la gp-P (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir). Tampoco puede descartarse un aumento de la exposición a tepotinib con inhibidores de la gp-P que no son inhibidores potentes de las enzimas CYP3A (p. ej., quinidina, verapamilo). Por tanto, se recomienda precaución y vigilar la aparición de reacciones adversas si se utilizan de manera concomitante.

### 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<sub>inf</sub> (IC del 90 %: 102; 119) y del 104 % para la C<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> 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  $\geq 20$  % de los pacientes expuestos a tepotinib a la dosis recomendada en la indicación de interés son edema (77,3 % de los pacientes), principalmente edema periférico (65,6 %), náuseas (30,2 %), hipoalbuminemia (28,5 %), diarrea (27,8 %) y elevación de la creatinina (27,1 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en  $\geq 1$  % de los pacientes son edema periférico (3,1 %), edema generalizado (2,1 %) y EPI (1,4 %).

El porcentaje de pacientes que presentaron acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento es del 23,7 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción permanente en  $\geq 1$  % de los pacientes son edema periférico (4,5 %), edema (1,0 %), 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 49,1 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción temporal en  $\geq 2$  % de los pacientes son edema periférico (18,6 %), elevación de la creatinina (5,8 %), edema generalizado (3,8 %), edema (3,8 %), elevación de la ALT (2,7 %), náuseas (2,7 %) y elevación de la amilasa (2,1 %).

El porcentaje de pacientes que presentaron acontecimientos adversos que dieron lugar a la reducción de la dosis es del 34,0 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis en  $\geq 2$  % de los pacientes son edema periférico (15,1 %), elevación de la creatinina (3,1 %), edema generalizado (2,7 %) y edema (2,4 %).

#### Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en la lista mostrada a continuación reflejan la exposición a tepotinib en 484 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 291 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  $\geq 3$ . La mediana de la duración del tratamiento fue de 27,6 semanas (intervalo de 0 a 220).

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)

#### **Reacciones adversas en pacientes con CPNM que presentan alteraciones de omisión de METex14 (VISION)**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA/Reacción adversa	TEPMETKO N = 291		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grado $\geq 3$ %
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>			
Descenso de la albúmina *	Muy frecuentes	76	7,9
<u>Trastornos cardíacos</u>			
Prolongación del intervalo QT *	Frecuentes	2,1	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
Reacciones similares a la EPI <sup>a*</sup>	Frecuentes	2,7	0,3



Clasificación de órganos del sistema MedDRA/Reacción adversa	TEPMETKO N = 291		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grado ≥3 %
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
Náuseas	Muy frecuentes	30	1,0
Diarrea	Muy frecuentes	28	0,3
Elevación de la amilasa *	Muy frecuentes	23	4,5
Elevación de la lipasa *	Muy frecuentes	18	4,5
Vómitos	Muy frecuentes	14	1,0
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			
Elevación de la fosfatasa alcalina (FA) *	Muy frecuentes	48	1,7
Elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) *	Muy frecuentes	43	4,1
Elevación de la aspartato-aminotransferasa (AST) *	Muy frecuentes	34	3,1
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			
Elevación de la creatinina *	Muy frecuentes	55	0,3
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>			
Edema <sup>b*</sup>	Muy frecuentes	77	13

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

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

b 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 (2,7 %), incluido 1 caso de grado 3 o mayor; se produjeron casos graves en 4 pacientes (1,4 %), 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 (3,1 %) o a la reducción de la dosis (0,7 %) 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 6,1 semanas y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 4,9 semanas. El 82 % de los pacientes se recuperó de todos los acontecimientos. 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 4,4 semanas y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 11 semanas. El 60 % de los pacientes se recuperó de todos los acontecimientos.

### Edema

El acontecimiento notificado con mayor frecuencia fue edema periférico (65,6 % de los pacientes), seguido de edema (9,3 %) y edema generalizado (5,8 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de edema de cualquier grado fue de 9,0 semanas y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 69 semanas. El 17 % de los pacientes se recuperó de todos los acontecimientos. El 7,2 % de los pacientes presentó acontecimientos de edema que dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento, de los cuales el 4,5 % presentó edema periférico. El 26 % de los pacientes interrumpió de forma temporal el tratamiento y el 21 % 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 % y 15 %, respectivamente). Los acontecimientos de edema generalizado dieron lugar a una reducción de la dosis en el 2,7 % de los pacientes, a la interrupción temporal del tratamiento en el 3,8 % de los pacientes y a la interrupción permanente del tratamiento en el 0,7 % de los pacientes.

### Elevación de la creatinina

La elevación de la creatinina produjo la interrupción permanente del tratamiento en 2 pacientes (0,7 %), la interrupción temporal del tratamiento en el 5,8 % de los pacientes y una reducción de la dosis en el 3,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de elevación de la creatinina, notificada por los investigadores como acontecimiento adverso, fue de 3,1 semanas y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 11 semanas. El 61 % de los pacientes se recuperó de todos los acontecimientos. 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 (1,0 %) y la interrupción temporal del tratamiento (1,4 %) 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; no se pudo estimar la mediana del tiempo hasta la resolución. El 27 % de los pacientes se recuperó de todos los acontecimientos.

### 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 3,1 % 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 12 semanas y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 5,9 semanas. El 65 % de los pacientes se recuperó de todos los acontecimientos.

### Prolongación del intervalo QTc

Se observó prolongación del intervalo QTcF a  $> 500$  ms en 6 pacientes (2,1 %) y una prolongación del intervalo QTcF de al menos 60 ms respecto de los valores iniciales en 15 pacientes (5,2 %) (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 291 pacientes con alteraciones de omisión de METex14 en el estudio VISION que recibieron 450 mg de tepotinib una vez al día, el 78 % tenía 65 años de edad o más y el 8 % tenía 85 años de edad o más. La aparición de acontecimientos de grado  $\geq 3$  aumentó con la edad. Los acontecimientos graves relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes  $\geq 75$  años y  $< 85$  años

(19,8 %) o en aquellos  $\geq 85$  años (20,8 %) en comparación con los menores de 65 años (7,8 %), aunque esta comparación está limitada por el pequeño tamaño de la muestra en pacientes  $\geq 85$  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 *METex14*.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Electrofisiología cardiaca*

Se ha observado un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración en el análisis 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 supraterapéuticas. 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 brazo (VISION) en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que presentaban alteraciones de omisión de *METex14* (n = 275). 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 (50 %), de segunda línea (32 %) o de líneas posteriores (18 %).

Los pacientes que recibieron tepotinib como tratamiento de segunda línea o de líneas posteriores (n = 138) tenían una mediana de edad de 71 años (intervalo de 41 a 89), el 51 % eran mujeres y el 49 %, hombres. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (55 %), seguidos de pacientes asiáticos (38 %), y nunca habían fumado (54 %) o eran exfumadores (29 %). La mayoría de los pacientes tenía  $\geq 65$  años de edad (75 %) y el 36 % de los pacientes tenía  $\geq 75$  de edad. La mayoría de los pacientes (96 %) tenía enfermedad en estadio IV, y el 80 % presentaba histología de adenocarcinoma. El 13 % de los pacientes tenía metástasis cerebrales estables. El 86 % de los pacientes había recibido un tratamiento contra el cáncer basado en platino y el 53 % había recibido un tratamiento contra el cáncer basado en inmunoterapia, incluido un 37 % de pacientes que había recibido inmunoterapia en monoterapia. La omisión de *METex14* se detectó de forma prospectiva mediante análisis del tejido tumoral en el 43 % de los pacientes y mediante análisis del plasma en el 36 % de los pacientes; el 21 % 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 6,67 meses (intervalo de 0,03 a 50,60).

La variable principal de valoración 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). Otros criterios de valoración de la eficacia fueron la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión valoradas por el CRI, así como la supervivencia global.

### **Resultados de eficacia en el estudio VISION según la evaluación del CRI**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>Población global N = 275</b>	<b>Pacientes previamente tratados N = 138</b>
<u>Tasa de respuestas objetivas (TRO), %</u> <sup>α</sup> [IC del 95 %]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
<u>Mediana de la duración de la respuesta (mDR), meses</u> <sup>β</sup> [IC del 95 %]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

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

<sup>α</sup> Solo incluye la respuesta parcial

<sup>β</sup> Estimaciones del límite del producto (Kaplan-Meier), IC del 95 % para la mediana utilizando el método de Brookmeyer y Crowley.

La variable principal de valoración 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 *METex14*. 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 %).

Los estudios *in vitro* indican que tepotinib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) (ver sección 4.5).

### 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 embriofetal 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 embriofetal, 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**

## **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 <http://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.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **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.

Los siguientes medicamentos pueden afectar al funcionamiento de TEPMETKO:

- carbamazepina, utilizada para tratar las crisis epilépticas (convulsiones) o el dolor neuropático
- fenitoína, utilizada para tratar las crisis epilépticas (convulsiones)
- rifampicina, utilizada para tratar la tuberculosis (TB)
- hierba de san Juan (hipérico), un medicamento a base de plantas medicinales utilizado para tratar la depresión
- itraconazol o ketoconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos
- ritonavir, saquinavir o nelfinavir, utilizados para tratar la infección por el VIH
- quinidina o verapamilo, utilizados para tratar el latido irregular del corazón

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 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: <http://www.ema.europa.eu>.