

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TEPMETKO 225 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 225 mg de tepotinib (sous forme de chlorhydrate hydraté).

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 4,4 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé blanc-rose, ovale, biconvexe, mesurant environ 18 × 9 mm, portant l'inscription « M » en relief sur une face et aucune inscription sur l'autre.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

TEPMETKO est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition épithélio-mésenchymateuse (*MET*ex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant d'instaurer le traitement par TEPMETKO, la présence du saut de *MET*ex14 doit être confirmée à l'aide d'une méthode de test validée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### Posologie

La dose recommandée est de 450 mg de tepotinib (2 comprimés) une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci peut être prise le jour même dès que l'oubli est constaté, sauf si la prise suivante est prévue moins de 8 heures plus tard.

### Modification de la posologie en cas d'effets indésirables

La posologie réduite recommandée pour la prise en charge des effets indésirables est de 225 mg (1 comprimé) par jour. Des recommandations détaillées concernant la modification de la dose sont fournies dans le tableau ci-dessous.

<b>Effet indésirable</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Modification de la dose</b>
Pneumopathie interstitielle (PI) (voir rubrique 4.4)	Tous grades confondus	Si une PI est suspectée, suspendre le traitement par TEPMETKO. Arrêter définitivement le traitement par TEPMETKO si la PI est confirmée.
Augmentation du taux d'ALAT et/ou d'ASAT sans augmentation de la bilirubine totale (voir rubrique 4.4)	ALAT et/ou ASAT >5 à ≤20 fois la LSN	Suspendre le traitement par TEPMETKO jusqu'à ce que les ALAT/ASAT reviennent à leur niveau initial. En cas de retour aux valeurs initiales dans les 7 jours, reprendre le traitement par TEPMETKO à la même dose ; sinon, reprendre le traitement par TEPMETKO à la dose inférieure.
	ALAT et/ou ASAT >20 fois la LSN	Arrêter définitivement le traitement par TEPMETKO.
Augmentation du taux d'ALAT et/ou d'ASAT avec augmentation de la bilirubine totale en l'absence de cholestase ou d'hémolyse (voir rubrique 4.4)	ALAT et/ou ASAT >3 fois la LSN avec bilirubine totale >2 fois la LSN	Arrêter définitivement le traitement par TEPMETKO.
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou plus	Réduire la dose de TEPMETKO à 225 mg jusqu'au retour de l'effet indésirable à un grade ≤ 2. Une interruption temporaire du traitement par TEPMETKO peut également être envisagée, sans dépasser la durée maximale de 21 jours.

LSN = limite supérieure de la normale

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 89 mL/min) (voir rubrique 5.2). La pharmacocinétique et la sécurité du tepotinib n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min). L'utilisation de TEPMETKO n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Les estimations de la fonction rénale reposant sur la créatinine sérique (clairance de la créatinine ou débit de filtration glomérulaire estimé) doivent être interprétées avec prudence (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). La pharmacocinétique et la sécurité du tepotinib n'ont pas été étudiées chez les patients atteints

d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). L'utilisation de TEPMETKO n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du tepotinib chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

TEPMETKO est destiné à une administration par voie orale. Les comprimés doivent être pris avec de la nourriture et doivent être avalés entiers afin de s'assurer que la dose complète est administrée.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Recherche de la mutation de saut de *METex14*

Lorsque la présence de mutations entraînant un saut de *METex14* est recherchée dans des échantillons de tissu ou de plasma, il est important de choisir un test bien validé et robuste afin d'éviter l'obtention de résultats qui soient des faux négatifs ou des faux positifs. Pour connaître les caractéristiques des tests utilisés lors des études cliniques, voir rubrique 5.1.

#### Pneumopathie interstitielle et pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle (PI) ou d'effets indésirables de type PI, comme des pneumopathies inflammatoires, dont certains d'évolution fatale, ont été signalés chez des patients ayant reçu le tepotinib en monothérapie à la posologie recommandée (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition de symptômes pulmonaires évoquant une réaction de type PI. Le traitement par TEPMETKO doit être suspendu et des examens doivent être rapidement réalisés afin de rechercher un diagnostic alternatif ou une étiologie spécifique de la pneumopathie interstitielle. Si la pneumopathie interstitielle est confirmée, le traitement par TEPMETKO doit être définitivement arrêté et le patient doit recevoir un traitement approprié.

#### Surveillance des enzymes hépatiques

Des augmentations du taux d'ALAT et/ou d'ASAT ont été signalées chez des patients ayant reçu le tepotinib en monothérapie à la posologie recommandée (voir rubrique 4.8).

Les taux des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) et de la bilirubine doivent être contrôlés avant le début du traitement par TEPMETKO et en cours de traitement si cela est cliniquement indiqué. En cas d'augmentation de grade  $\geq 3$  (ALAT et/ou ASAT supérieures à 5 fois la LSN), un ajustement de la dose ou l'arrêt du traitement est recommandé (voir rubrique 4.2).

### Allongement de l'intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc a été rapporté chez un nombre limité de patients (voir rubrique 4.8). Chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QTc, notamment les patients avec un déséquilibre électrolytique connu ou prenant des médicaments concomitants connus pour provoquer des allongements de l'intervalle QTc, une surveillance (ECG, électrolytes, par exemple) est recommandée selon la clinique.

### Toxicité embryofœtale

Le tepotinib peut être nocif pour le fœtus en cas d'administration pendant la grossesse. Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par TEPMETKO. Les femmes en âge de procréer et les hommes dont les partenaires féminines sont en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise (voir rubrique 4.6).

### Interactions avec d'autres médicaments

L'utilisation concomitante de TEPMETKO et d'inducteurs puissants du CYP ou de la P-gp ou de doubles inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-gp doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### Interprétation des analyses biologiques

Des études *in vitro* indiquent que le tepotinib ou son principal métabolite inhibe les protéines de transport tubulaire rénal OCT (transporteur de cations organiques) 2 et MATE (*multidrug and toxin extrusion transporters*) 1 et 2 (voir rubrique 5.2). La créatinine étant un substrat de ces transporteurs, les augmentations observées de la créatinine (voir rubrique 4.8) pourraient résulter de l'inhibition de la sécrétion tubulaire active plutôt que de lésions rénales. Compte tenu de cet effet, les estimations de la fonction rénale reposant sur la créatinine sérique (clairance de la créatinine ou débit de filtration glomérulaire estimé) doivent être interprétées avec prudence. En cas d'augmentation de la créatininémie durant le traitement, des évaluations complémentaires de la fonction rénale sont recommandées afin d'exclure une insuffisance rénale.

### Présence de lactose

TEPMETKO contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets des autres médicaments sur le tepotinib

#### Inducteurs du CYP et de la P-gp

Le tepotinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (voir rubrique 5.2). Les inducteurs puissants de la P-gp sont susceptibles de réduire l'exposition au tepotinib. Les inducteurs puissants du CYP pourraient également réduire l'exposition au tepotinib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP et de la P-gp (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis, par exemple) doit être évitée.

#### Doubles inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-gp, et inhibiteurs de la P-gp

L'effet des inhibiteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp sur TEPMETKO n'a pas été étudié sur le plan clinique. Cependant, le métabolisme et les données *in vitro* laissent penser que l'utilisation concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-gp pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au tepotinib (voir rubrique 5.2), ce qui pourrait accroître

l'incidence et la sévérité des effets indésirables du tepotinib. L'utilisation concomitante de TEPMETKO et de doubles inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-gp (itraconazole, kétoconazole, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, par exemple) doit être évitée. Par ailleurs, avec les inhibiteurs de la P-gp qui ne sont pas des inhibiteurs puissants du CYP3A (quinidine, vérapamil, par exemple), une augmentation de l'exposition au tepotinib ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence et une surveillance des effets indésirables sont conseillées en cas d'utilisation concomitante.

#### Médicaments antiacides

L'administration concomitante d'oméprazole pris avec de la nourriture n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 450 mg de tepotinib et de ses métabolites (rapport des moyennes géométriques pour le tepotinib de 110 % s'agissant de l'ASC<sub>inf</sub> [IC à 90 % : 102 ; 119] et de 104 % s'agissant de la C<sub>max</sub> [IC à 90 % : 93 ; 117] ; effet similaire observé pour les métabolites).

#### Effets du tepotinib sur d'autres médicaments

##### Substrats de la P-gp

Le tepotinib est un inhibiteur de la P-gp. L'administration de 450 mg de tepotinib une fois par jour par voie orale pendant 8 jours a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C<sub>max</sub> de l'étxilate de dabigatran, un substrat sensible de la P-gp, à hauteur d'environ 50 % et 40 % respectivement. Un ajustement de la dose d'étxilate de dabigatran pourrait être nécessaire en cas d'utilisation concomitante. En cas d'administration d'autres substances dépendantes de la P-gp et présentant une marge thérapeutique étroite (digoxine, aliskirène, évérolimus, sirolimus, par exemple) en concomitance avec TEPMETKO, la prudence et une surveillance des effets indésirables sont recommandées.

##### Substrats de la BCRP

Le tepotinib peut inhiber le transport des substrats de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) *in vitro* (voir rubrique 5.2). En cas d'administration de substrats sensibles de la BCRP (rosuvastatine, méthotrexate, topotécan, par exemple) en concomitance avec TEPMETKO, une surveillance des effets indésirables est recommandée.

##### Substrats des transporteurs OCT et MATE

Au vu des données *in vitro*, le tepotinib ou son métabolite sont susceptibles d'altérer l'exposition aux substrats des transporteurs OCT1 et 2 et MATE1 et 2 (voir rubrique 5.2). D'un point de vue clinique, l'exemple le plus pertinent de substrat de ces transporteurs est la metformine. En cas d'administration en concomitance avec TEPMETKO, une surveillance des effets cliniques de la metformine est recommandée.

##### Substrats du CYP3A4

Les administrations répétées de 450 mg de tepotinib une fois par jour par voie orale n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4.

##### Contraceptifs hormonaux

À ce jour, on ne sait pas si le tepotinib est susceptible de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique. Par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique devront utiliser une méthode barrière en complément pendant toute la durée du traitement par TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise (voir rubrique 4.6).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par TEPMETKO.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique devront utiliser en complément une méthode barrière pendant toute la durée du traitement par TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.5).

Les hommes dont les partenaires féminines sont en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive barrière pendant toute la durée du traitement par TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise.

### Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du tepotinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une tératogénicité (voir rubrique 5.3). Compte tenu de son mécanisme d'action et des effets observés chez l'animal, le tepotinib peut être nocif pour le fœtus en cas d'administration pendant la grossesse.

TEPMETKO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme justifie le traitement avec le tepotinib. Les femmes en âge de procréer et les hommes dont les partenaires féminines sont en âge de procréer doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

Il n'existe pas de données concernant la sécrétion du tepotinib ou de ses métabolites dans le lait maternel, ou concernant ses effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise.

### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du tepotinib sur la fertilité humaine. Aucune modification morphologique des organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observée lors des études de toxicologie en administration répétée chez le rat et le chien, à l'exception d'une réduction de la sécrétion dans les vésicules séminales des rats mâles à un niveau d'exposition comparable à l'exposition clinique (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

TEPMETKO n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment, chez  $\geq 20$  % des patients exposés au tepotinib à la dose recommandée dans l'indication cible, sont les œdèmes (77,3 % des patients), principalement les œdèmes périphériques (65,6 %), les nausées (30,2 %), l'hypoalbuminémie (28,5 %), la diarrhée (27,8 %) et l'augmentation de la créatinine (27,1 %).

Les effets indésirables graves survenus le plus fréquemment, chez  $\geq 1$  % des patients, sont les œdèmes périphériques (3,1 %), les œdèmes généralisés (2,1 %) et la pneumopathie interstitielle (1,4 %).

Le pourcentage de patients chez lesquels les effets indésirables ont conduit à l'arrêt définitif du traitement est de 23,7 %. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à l'arrêt définitif du traitement, chez  $\geq 1$  % des patients, sont les œdèmes périphériques (4,5 %), les œdèmes (1,0 %), les œdèmes génitaux (1,0 %) et la pneumopathie interstitielle (1,0 %).

Le pourcentage de patients chez lesquels les effets indésirables ont conduit à un arrêt temporaire du traitement est de 49,1 %. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt temporaire du traitement, chez  $\geq 2$  % des patients, sont les œdèmes périphériques (18,6 %), l'augmentation de la créatinine (5,8 %), les œdèmes généralisés (3,8 %), les œdèmes (3,8 %), l'augmentation du taux d'ALAT (2,7 %), les nausées (2,7 %) et l'augmentation de l'amylase (2,1 %).

Le pourcentage de patients chez lesquels les effets indésirables ont conduit à une réduction de la dose est de 34,0 %. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à une réduction de la dose, chez  $\geq 2$  % des patients, sont les œdèmes périphériques (15,1 %), l'augmentation de la créatinine (3,1 %), les œdèmes généralisés (2,7 %) et les œdèmes (2,4 %).

### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans la liste ci-dessous reflètent l'exposition au tepotinib chez 484 patients atteints de tumeurs solides de différentes natures ayant été inclus dans cinq études ouvertes, au cours desquelles les patients ont reçu le tepotinib en monothérapie à la dose de 450 mg une fois par jour. Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez les 291 patients exposés au tepotinib à la dose recommandée dans l'indication cible, tandis que les fréquences des modifications des paramètres biologiques sont basées sur l'aggravation d'au moins 1 grade par rapport à l'inclusion et une évolution à un grade  $\geq 3$ . La durée médiane du traitement a été de 27,6 semaines (intervalle : 0 à 220).

Les fréquences indiquées pourraient ne pas être totalement imputables au tepotinib, la maladie sous-jacente ou les traitements concomitants pouvant y avoir contribué.

La sévérité des effets indésirables a été évaluée sur la base des critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE), à savoir : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = pronostic vital engagé et grade 5 = décès.

Les définitions suivantes s'appliquent aux catégories de fréquence utilisées ci-après :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)



**Effets indésirables identifiés chez les patients atteints de CBNPC avec saut de METex14 (étude VISION)**

Classe de système d'organes/Effet indésirable	TEPMETKO N = 291		
	Catégorie de fréquence	Tous grades confondus %	Grade ≥ 3 %
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>			
Diminution de l'albumine*	Très fréquent	76	7,9
<u>Affections cardiaques</u>			
Allongement de l'intervalle QT*	Fréquent	2,1	
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>			
Réactions de type PI <sup>a*</sup>	Fréquent	2,7	0,3
<u>Affections gastro-intestinales</u>			
Nausées	Très fréquent	30	1,0
Diarrhée	Très fréquent	28	0,3
Augmentation de l'amylase*	Très fréquent	23	4,5
Augmentation de la lipase*	Très fréquent	18	4,5
Vomissements	Très fréquent	14	1,0
<u>Affections hépatobiliaires</u>			
Augmentation du taux de phosphatase alcaline (PAL)*	Très fréquent	48	1,7
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)*	Très fréquent	43	4,1
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)*	Très fréquent	34	3,1
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>			
Augmentation de la créatinine*	Très fréquent	55	0,3
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>			
Œdème <sup>b*</sup>	Très fréquent	77	13

\* Des informations supplémentaires sur cet effet indésirable sont fournies ci-dessous.

a Comprend les termes pneumopathie interstitielle, pneumopathie inflammatoire, insuffisance respiratoire aiguë.

b Comprend les termes œdème périphérique, œdème, œdème généralisé, œdème génital, œdème de la face, œdème localisé, œdème périorbitaire, gonflement périphérique, œdème du scrotum.

Description de certains effets indésirables particuliers

*Pneumopathie interstitielle*

Des cas de pneumopathie interstitielle (PI) ou de réactions de type PI ont été signalés chez 8 patients (2,7 %), dont 1 cas de grade 3 ou plus ; des cas graves chez 4 patients (1,4 %), 1 cas a eu une issue fatale. Le traitement a été définitivement arrêté chez 5 patients et suspendu chez 3 patients. Le délai d'apparition médian de la PI a été de 9,4 semaines. Pour les recommandations cliniques, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

### Augmentation des enzymes hépatiques

Les augmentations du taux d'ALAT et/ou d'ASAT ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 1 patient et, ont conduit peu fréquemment, à suspension du traitement (3,1 %) ou à une réduction de la dose (0,7 %) de tepotinib. Le délai médian de survenue de la première augmentation du taux d'ALAT et/ou d'ASAT, tous grades confondus, rapportée par les investigateurs comme un événement indésirable a été de 6,1 semaines et le délai médian de résolution a été de 4,9 semaines. Chez 82 % des patients, tous les événements se sont résolus. Pour les recommandations cliniques, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

Les augmentations du taux de PAL n'ont conduit à aucune réduction de dose ni à aucun arrêt temporaire ou définitif du traitement. Les augmentations du taux de PAL observées n'ont pas été associées à une cholestase. Le délai médian de survenue de la première augmentation du taux de PAL, tous grades confondus, rapportée par les investigateurs comme un événement indésirable a été de 4,4 semaines et le délai médian de résolution a été de 11 semaines. Chez 60 % des patients, tous les événements se sont résolus.

### Œdèmes

L'événement qui a été signalé le plus fréquemment est l'œdème périphérique (65,6 % des patients), suivi de l'œdème (9,3 %) et de l'œdème généralisé (5,8 %). Le délai médian de survenue d'un œdème, tous grades confondus, a été de 9,0 semaines et le délai médian de résolution a été de 69 semaines. Chez 17 % des patients, tous les événements se sont résolus. Chez 7,2 % des patients, les œdèmes, dont 4,5 % d'œdèmes périphériques, ont conduit à l'arrêt définitif du traitement. Les œdèmes ont donné lieu à une interruption temporaire du traitement chez 26 % des patients et à des réductions de dose chez 21 % des patients. Les œdèmes périphériques ont le plus souvent conduit à une interruption temporaire du traitement et à des réductions de dose (19 % et 15 %, respectivement). Les œdèmes généralisés ont donné lieu à une réduction de dose chez 2,7 % des patients, à une interruption temporaire du traitement chez 3,8 % et à un arrêt définitif chez 0,7 %.

### Augmentation de la créatinine

Les augmentations de la créatinine ont conduit à un arrêt définitif du traitement chez 2 patients (0,7 %), à une interruption temporaire du traitement chez 5,8 % des patients et à une réduction de la dose chez 3,1 % des patients. Le délai médian de survenue d'une augmentation de la créatinine rapportée comme événement indésirable par les investigateurs a été de 3,1 semaines et le délai médian de résolution a été de 11 semaines. Chez 61 % des patients, tous les événements se sont résolus. On pense que les augmentations de la créatinine observées sont dues principalement à l'inhibition de la sécrétion tubulaire rénale (voir rubrique 4.4).

### Hypoalbuminémie

Bien que persistante, l'hypoalbuminémie n'a pas entraîné d'arrêt définitif du traitement. Les réductions de dose (1,0 %) et les interruptions temporaires du traitement (1,4 %) ont été très peu fréquentes. Le délai médian de survenue d'une hypoalbuminémie, tous grades confondus, rapportée comme événement indésirable par les investigateurs, a été de 9,4 semaines ; le délai médian de résolution n'a pas pu être estimé. Chez 27 % des patients, tous les événements se sont résolus.

### Augmentation de l'amylase ou de la lipase

Les augmentations de l'amylase ou de la lipase rapportées en tant qu'événements indésirables par les investigateurs ont été asymptomatiques et n'étaient pas associées à une pancréatite. Le traitement a été temporairement interrompu chez 3,1 % des patients, mais il n'y a eu aucun arrêt définitif ni aucune réduction de dose. Le délai médian de survenue d'une augmentation de la lipase/l'amylase, tous grades confondus, a été de 12 semaines et le délai médian de résolution a été de 5,9 semaines. Chez 65 % des patients, tous les événements se sont résolus.

### Allongement de l'intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez 6 patients (2,1 %) et un allongement de l'intervalle QTcF d'au moins 60 ms par rapport à la valeur de base a été noté chez 15 patients (5,2 %) (voir rubrique 4.4). Les cas observés étaient isolés et asymptomatiques ; la signification clinique n'est pas connue.

### Informations complémentaires concernant les populations particulières

#### Personnes âgées

Parmi les 291 patients avec saut de METex14 ayant reçu 450 mg de tepotinib une fois par jour dans l'étude VISION, 78 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 8 % étaient âgés de 85 ans et plus. L'incidence des événements de grade  $\geq 3$  a augmenté avec l'âge. Les événements graves liés au traitement ont été plus fréquents chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans et < 85 ans (19,8 %) et chez ceux âgés de  $\geq 85$  ans (20,8 %) par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans (7,8 %), mais la faible taille de l'échantillon des patients âgés de  $\geq 85$  ans limite la pertinence de cette comparaison.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Le tepotinib a été étudié à des doses allant jusqu'à 1 261 mg, mais l'expérience relative aux doses supérieures à la dose thérapeutique recommandée est limitée.

Les symptômes, en cas de surdosage, devraient correspondre aux effets indésirables connus (voir rubrique 4.8). Il n'existe aucun antidote spécifique à TEPMETKO. Le traitement du surdosage est symptomatique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres inhibiteurs de protéine kinase,  
Code ATC : L01EX21

#### Mécanisme d'action

Le tepotinib est une petite molécule inhibitrice réversible de MET en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) de type I. Le tepotinib bloque la phosphorylation de MET et les voies de signalisation MET-dépendantes en aval telles que les voies de la phosphatidylinositol-3-kinase/protéine kinase B (PI3K/Akt) et de la protéine kinase activée par les mitogènes/kinase régulée par les signaux extracellulaires (MAPK/ERK) de façon dose-dépendante.

Le tepotinib a montré une activité antitumorale marquée dans les tumeurs présentant une activation oncogène de MET, telle que le saut de METex14.

## Effets pharmacodynamiques

### Électrophysiologie cardiaque

Un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration a été observé lors de l'analyse de la relation entre concentration et intervalle QTc. À la dose recommandée, aucune augmentation moyenne importante de l'intervalle QTc (c.-à-d. > 20 ms) n'a été détectée chez des patients atteints de tumeurs solides de différentes natures. L'effet du tepotinib sur l'intervalle QTc aux expositions supratherapeutiques n'a pas été évalué. Voir rubriques 4.4 et 4.8.

### Détection de la mutation de saut de METex14

Lors des études cliniques, l'identification de la mutation de saut de METex14 reposait sur le séquençage de nouvelle génération réalisé à l'aide d'ARN ou d'ADN (1 patient) extrait de tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) ou à l'aide d'ADN libre circulant issu du plasma. Par ailleurs, une méthode de RT-PCR (réaction en chaîne par polymérase avec transcriptase inverse) basée sur l'ARN, spécifiquement adaptée pour la détection de la mutation du saut de METex14 à partir de tissu frais congelé, était disponible pour les patients au Japon.

## Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du tepotinib a été évaluée dans une étude multicentrique ouverte, avec groupe unique (étude VISION) menée chez des patients adultes atteints d'un cancer du bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique porteur de la mutation de saut de METex14 (n = 275). Les patients présentaient un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1, et n'avaient reçu aucun traitement préalable ou avaient présenté une progression de la maladie après un maximum de 2 lignes de traitement systémique. Les patients présentant des métastases au niveau du système nerveux central mais un état neurologique stable étaient autorisés à participer. Les patients présentant des mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou de la kinase du lymphome anaplasique (ALK) n'étaient pas autorisés à participer. Les patients ont reçu le tepotinib en première ligne de traitement (50 %), deuxième ligne de traitement (32 %) ou ligne de traitement ultérieure (18 %).

Patients prétraités (n = 138, tepotinib reçu en seconde ligne et plus)

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude étaient : âge médian de 71 ans (intervalle : 41 à 89 ; 75% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 36% de 75 ans ou plus), 51 % de sexe féminin et 49 % de sexe masculin ; 55% de caucasiens, 38% d'asiatiques ; 54% n'avaient jamais fumé, 29% étaient d'anciens fumeurs.). La majorité des patients (96 %) présentaient une maladie au stade IV, avec une histologie indiquant un adénocarcinome dans 80 % des cas. Des métastases cérébrales stables étaient présentes chez 13 % des patients. Au total, 86 % des patients avaient reçu précédemment un traitement à base de platine et 53 % avaient reçu un traitement à base d'immunothérapie, dont 37 % de patients ayant reçu l'immunothérapie en monothérapie. La présence du saut de METex14 a été confirmée prospectivement par une analyse du tissu tumoral chez 43 % des patients et par une analyse plasmatique chez 36 % des patients ; un résultat positif a été obtenu avec les deux méthodes chez 21 % des patients.

Les patients ont reçu 450 mg de tepotinib une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée médiane du traitement a été de 6,67 mois (intervalle : 0,03 à 50,60).

Le critère d'efficacité principal était l'obtention d'une réponse objective confirmée (réponse complète ou réponse partielle) par un comité d'évaluation indépendant (IRC, *Independent Review Committee*), d'après les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. Les autres critères d'efficacité comprenaient la durée de la réponse et la survie sans progression évaluées par l'IRC ainsi que la survie globale.

## Résultats cliniques évalués par l'IRC dans l'étude VISION

Paramètre d'efficacité	Population globale N = 275	Patients prétraités N = 138
Taux de réponses objectives (TRO), % <sup>α</sup> [IC à 95 %]	49,1 [43,0 ; 55,2]	44,2 [35,8 ; 52,9]
Durée médiane de la réponse (DdRm), mois <sup>β</sup> [IC à 95 %]	13,8 [9,9 ; 19,4]	11,1 [8,4 ; 18,5]

IRC = Independent Review Committee (comité d'évaluation indépendant), IC = intervalle de confiance

α Inclut uniquement les réponses partielles

β Estimations produit-limite (Kaplan-Meier), IC à 95 % pour la médiane suivant la méthode de Brookmeyer et Crowley

Les résultats en termes d'efficacité ont été indépendants de la méthode d'analyse (dans le plasma ou les prélèvements tumoraux) utilisée pour déterminer la présence du saut de *MET*ex14. Les données d'efficacité ont été cohérentes dans les différents sous-groupes définis selon le traitement antérieur, la présence de métastases cérébrales ou l'âge.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TEPMETKO dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Une biodisponibilité absolue moyenne de 71,6 % a été observée après administration d'une dose unique de 450 mg de tepotinib avec de la nourriture ; la  $C_{max}$  a été atteinte après un délai médian de 8 heures (intervalle : 6 à 12 heures).

La présence d'aliments (petit déjeuner standard à haute teneur en lipides et en calories) a augmenté l'ASC du tepotinib d'un facteur 1,6 environ et la  $C_{max}$  d'un facteur 2.

### Distribution

Dans le plasma humain, le tepotinib est fortement lié aux protéines (98 %). Le volume de distribution moyen ( $V_z$ ) du tepotinib après administration intraveineuse d'une dose de traçage (moyenne géométrique et geoCV%) a été de 574 L (14,4 %).

Les études *in vitro* indiquent que le tepotinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (voir rubrique 4.5).

### Biotransformation

Globalement, le métabolisme constitue une voie d'élimination majeure, mais aucune voie de métabolisation n'est responsable à elle seule de plus de 25 % de l'élimination du tepotinib. Un seul métabolite majeur circulant dans le plasma a été identifié, le MSC2571109A. Le principal métabolite circulant ne contribue que de façon mineure à l'efficacité globale du tepotinib chez l'être humain.

### Études d'interaction pharmacocinétique in vitro

*Effets du tepotinib sur d'autres transporteurs* : Le tepotinib ou son principal métabolite circulant inhibent la P-gp, la BCRP, l'OCT1 et 2 et la MATE1 et 2 aux concentrations cliniquement significatives. Aux concentrations cliniquement significatives, le tepotinib ne présente aucun risque

pour l'OATP (polypeptide de transport des anions organiques) 1B1 et l'OATP1B3 ou pour l'OAT (transporteur d'anions organiques) 1 et 3.

*Effets du tepotinib sur l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) :* Le tepotinib est un inhibiteur de l'UGT1A9 aux concentrations cliniquement significatives, mais la pertinence clinique de cette inhibition n'est pas connue. Le tepotinib et son principal métabolite circulant ne sont pas des inhibiteurs des autres isoformes (UGT1A1/3/4/6 et 2B7/15/17) aux concentrations cliniquement significatives.

*Effet du tepotinib sur les enzymes du CYP450 :* Aux concentrations cliniquement significatives, ni le tepotinib ni son principal métabolite circulant ne présentent de risque d'inhibition des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1. Le tepotinib et son principal métabolite circulant ne sont pas des inducteurs des CYP1A2 et 2B6.

### Élimination

Après administration intraveineuse de doses uniques, une clairance systémique totale (moyenne géométrique et geoCV%) de 12,8 L/h a été observée.

Après administration orale d'une dose unique de 450 mg de tepotinib radiomarqué, le tepotinib a été principalement excrété par voie fécale (environ 78 % de la dose ont été retrouvés dans les selles), l'excrétion urinaire ne représentant qu'une voie d'excrétion mineure.

L'excrétion biliaire du tepotinib constitue une voie d'élimination majeure. Le tepotinib sous forme inchangée représentait 45 % et 7 % de la dose radioactive totale retrouvée dans les selles et les urines, respectivement. Le principal métabolite circulant représentait seulement 3 % environ de la dose radioactive totale retrouvée dans les selles.

La demi-vie effective du tepotinib est d'environ 32 h. Après des administrations quotidiennes répétées de 450 mg de tepotinib, une accumulation médiane d'un facteur 2,5 pour la  $C_{max}$  et 3,3 pour l' $ASC_{0-24h}$  a été observée.

### Fonction de la dose et du temps

L'exposition au tepotinib augmente de façon à peu près proportionnelle à la dose dans l'intervalle des doses cliniquement pertinentes allant jusqu'à 450 mg. La pharmacocinétique du tepotinib n'a pas changé au cours du temps.

### Populations particulières

Une analyse cinétique de population n'a mis en évidence aucun effet cliniquement significatif de l'âge (intervalle : 18 à 89 ans), du groupe ethnique, du sexe ou du poids sur la pharmacocinétique du tepotinib. Les données concernant les groupes ethniques autres que les Caucasiens ou les Asiatiques sont limitées.

### Insuffisance rénale

Aucune modification cliniquement significative de l'exposition n'a été notée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) n'ont pas été inclus dans les études cliniques.

### Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 450 mg par voie orale, l'exposition au tepotinib a été similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), et elle a été légèrement inférieure ( $ASC$  réduite de 13 % et  $C_{max}$  réduite de 29 %) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) par comparaison avec les

sujets sains. Au vu des concentrations de tepotinib non lié, l'ASC a été accrue d'environ 13 % et 24 %, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée respectivement, par comparaison avec les sujets sains. La pharmacocinétique du tepotinib n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

#### Génotoxicité

Aucun effet mutagène ou génotoxique du tepotinib n'a été observé lors des études *in vitro* et *in vivo*. Cependant, la dose maximale atteignable lors du test du micronoyau *in vivo* chez le rat a conduit à une exposition systémique près de 3 fois inférieure à l'exposition plasmatique clinique. Le principal métabolite circulant s'est révélé non mutagène.

#### Cancérogénicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène du tepotinib.

#### Toxicité sur les fonctions de reproduction

Dans une première étude sur le développement embryofœtal, des lapines gravides ont reçu des doses orales de 50, 150 et 450 mg de chlorhydrate de tepotinib hydraté par kg par jour au cours de l'organogenèse. L'administration de la dose de 450 mg par kg (environ 61 % de l'exposition humaine à la dose recommandée de 450 mg de TEPMETKO une fois par jour sur la base de l'ASC) a été interrompue en raison d'effets toxiques sévères chez les mères. Dans le groupe ayant reçu 150 mg par kg (environ 40 % de l'exposition humaine à la dose clinique de 450 mg), un avortement est survenu chez deux animaux et un animal est décédé prématurément. Le poids corporel moyen des fœtus a été réduit aux doses  $\geq$  150 mg par kg par jour. Une augmentation dépendante de la dose des malformations squelettiques, comprenant des malrotations des membres antérieurs et/ou postérieurs avec déformation concomitante des omoplates et/ou malposition de la clavicule et/ou du calcaneum et/ou du talus, a été observée aux doses de 50 mg par kg (environ 14 % de l'exposition humaine à la dose clinique de 450 mg) et 150 mg par kg par jour.

Dans la seconde étude sur le développement embryofœtal, des lapines gravides ont reçu des doses orales de 0,5, 5 et 25 mg de chlorhydrate de tepotinib hydraté par kg par jour au cours de l'organogenèse. Deux fœtus présentant une malformation (malrotation des membres postérieurs) ont été observés : l'un dans le groupe ayant reçu 5 mg par kg (environ 0,21 % de l'exposition humaine à la dose recommandée de 450 mg de TEPMETKO une fois par jour sur la base de l'ASC) et l'autre dans le groupe ayant reçu 25 mg par kg (environ 1,3 % de l'exposition humaine à la dose clinique de 450 mg), conjointement à une augmentation globale de l'incidence des fœtus présentant une hyperextension des membres postérieurs.

Aucune étude n'a été menée avec le tepotinib pour évaluer l'altération éventuelle de la fertilité. Aucune modification morphologique des organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observée lors des études de toxicologie en administration répétée chez le rat et le chien, à l'exception d'une diminution de la sécrétion dans les vésicules séminales des rats mâles constatée lors d'une étude de toxicologie en administration répétée sur 4 semaines à 450 mg par kg par jour (exposition comparable à l'exposition humaine à la dose clinique de 450 mg).

#### Évaluation du risque environnemental

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le tepotinib est susceptible d'être très persistant et toxique pour l'environnement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Mannitol  
Silice colloïdale anhydre  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium  
Cellulose microcristalline

#### Pelliculage

Hypromellose  
Lactose monohydraté  
Macrogol  
Triacétine  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en aluminium/polychlorure de vinyle-polyéthylène-polychlorure de vinylidène-polyéthylène-polychlorure de vinyle (alu/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Boîte de 60 comprimés pelliculés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1596/001



**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TEPMETKO 225 mg comprimés pelliculés  
tepotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 225 mg de tepotinib (sous forme de chlorhydrate hydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1596/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tepmetko

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TEPMETKO 225 mg comprimés  
tepotinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### TEPMETKO 225 mg comprimés pelliculés tepotinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TEPMETKO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TEPMETKO
3. Comment prendre TEPMETKO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TEPMETKO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que TEPMETKO et dans quels cas est-il utilisé

TEPMETKO contient une substance active appelée tepotinib. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de protéine kinase », qui sont utilisés pour traiter le cancer.

TEPMETKO est utilisé pour le traitement des patients adultes atteint d'un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Il est utilisé si le cancer du poumon est à un stade avancé ou s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique) et s'il est causé par une modification (mutation) dans un gène qui fabrique une enzyme appelée MET et que la maladie est toujours présente malgré un traitement antérieur.

La mutation du gène *MET* a pour résultat la production d'une protéine anormale, qui peut alors entraîner une croissance cellulaire incontrôlée et à un cancer. En bloquant l'action de cette protéine anormale, TEPMETKO pourrait ralentir ou arrêter le développement du cancer. Il pourrait également contribuer à réduire la taille de la tumeur.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TEPMETKO

##### Ne prenez jamais TEPMETKO

- si vous êtes allergique au tepotinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous avez la moindre question.

### Problèmes pulmonaires ou respiratoires

TEPMETKO peut parfois provoquer des difficultés respiratoires soudaines, éventuellement accompagnées d'une fièvre et d'une toux. Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes (voir rubrique 4) car ils pourraient être le signe d'une maladie pulmonaire grave (pneumopathie interstitielle) nécessitant une prise en charge immédiate. Votre médecin devra peut-être vous prescrire d'autres médicaments et interrompre votre traitement par TEPMETKO.

### Surveillance du fonctionnement du foie

Votre médecin vous prescrira des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie avant votre traitement par TEPMETKO et au cours du traitement selon les besoins.

### Surveillance du fonctionnement du cœur

Votre médecin pourra vous prescrire des ECG, selon les besoins pendant le traitement, pour vérifier si TEPMETKO perturbe votre rythme cardiaque.

### Contraception

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il peut être nocif pour l'enfant à naître. Les femmes et les hommes doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise. Votre médecin vous donnera des conseils concernant les méthodes de contraception appropriées. Voir « Grossesse » ci-dessous.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et TEPMETKO**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Les médicaments suivants peuvent interférer avec l'action de TEPMETKO :

- carbamazépine – utilisée pour traiter les crises d'épilepsie (convulsions) ou les douleurs nerveuses
- phénytoïne – utilisée pour traiter les crises d'épilepsie (convulsions)
- rifampicine – utilisée pour traiter la tuberculose
- millepertuis – une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression
- itraconazole ou kétoconazole – utilisés pour traiter des infections fongiques
- ritonavir, saquinavir ou nelfinavir – utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- quinidine ou vérapamil – utilisés pour traiter les battements de cœur irréguliers

TEPMETKO peut interférer avec l'action des médicaments suivants et/ou augmenter les effets indésirables de ces médicaments :

- dabigatran – utilisé pour prévenir l'AVC ou la thrombose veineuse/l'embolie pulmonaire
- digoxine – utilisée pour traiter le rythme cardiaque irrégulier ou d'autres problèmes cardiaques
- aliskirène – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle
- évérolimus – utilisé pour traiter le cancer
- sirolimus – utilisé pour prévenir le rejet d'organe chez les patients ayant reçu une greffe
- rosuvastatine – utilisée pour traiter les taux de graisse élevés dans le sang
- méthotrexate – utilisé pour traiter des maladies inflammatoires ou certains type de cancer
- topotécán – utilisé pour traiter certains type cancer
- metformine – utilisée pour traiter le diabète

## **Grossesse et allaitement**

### Grossesse

Sauf indication contraire de votre médecin, ne prenez pas TEPMETKO si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte. Ce médicament pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse avant de débiter le traitement par TEPMETKO.

### Contraception chez les hommes et les femmes

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception afin d'éviter une grossesse pendant le traitement par TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise. Adressez-vous à votre médecin si vous prenez des contraceptifs hormonaux (« la pilule », par exemple) car vous devrez utiliser une deuxième méthode de contraception pendant cette période.

Si vous êtes un homme, vous devez utiliser une méthode de contraception type barrière afin d'éviter une grossesse chez votre partenaire pendant votre traitement par TEPMETKO et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise.

Votre médecin vous donnera des conseils concernant les méthodes de contraception appropriées.

### Allaitement

On ne sait pas si TEPMETKO peut passer chez l'enfant par le biais du lait maternel. Interrompez l'allaitement pendant toute la durée de votre traitement par ce médicament et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

TEPMETKO n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **TEPMETKO contient du lactose**

Chaque comprimé de TEPMETKO contient 4,4 mg de lactose monohydraté. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre TEPMETKO**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 2 comprimés de TEPMETKO à prendre par voie orale une fois par jour. Vous pourrez continuer à prendre ce médicament tous les jours aussi longtemps que vous en tirez des effets bénéfiques et que vous ne ressentez pas d'effets indésirables intolérables. En cas d'effets indésirables intolérables, votre médecin pourra vous conseiller de réduire la dose à 1 comprimé par jour ou de suspendre le traitement pendant quelques jours.

Prenez les comprimés pendant ou juste après un repas, avalez-les entiers sans les mâcher. Cela garantira que votre corps reçoit la dose complète.

### **Si vous avez pris plus de TEPMETKO que vous n'auriez dû**

L'expérience concernant le surdosage de TEPMETKO est limitée. En cas de surdosage, les symptômes seront très probablement similaires à ceux mentionnés à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ». Si vous avez pris plus de TEPMETKO que vous n'auriez dû, informez-en votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre TEPMETKO**

Si vous oubliez une dose de TEPMETKO, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Si vous êtes à 8 heures ou moins de la prise suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Effets indésirables graves**

###### Problèmes pulmonaires ou respiratoires

Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes tels que des difficultés soudaines à respirer, une toux ou une fièvre. Ils pourraient être le signe d'une maladie pulmonaire grave (pneumopathie interstitielle) nécessitant une prise en charge médicale immédiate. Cet effet indésirable est fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).

##### **Autres effets indésirables**

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez tout autre effet indésirable, notamment :

###### Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Gonflement dû à une accumulation de liquide dans le corps (œdème)
- Nausées ou vomissements
- Diarrhée
- Augmentation des taux de créatinine dans le sang (signe de possibles problèmes rénaux)
- Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase ou de phosphatase alcaline dans le sang (signe de possibles problèmes au niveau du foie)
- Augmentation des taux d'amylase ou de lipase dans le sang (signe de possibles problèmes digestifs)
- Diminution des taux d'une protéine, l'albumine, dans le sang

###### Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Modification de l'activité électrique du cœur visible à l'ECG (allongement de l'intervalle QT)

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver TEPMETKO**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient TEPMETKO**

- La substance active est le tepotinib. Chaque comprimé pelliculé contient 225 mg de tepotinib (sous forme de chlorhydrate hydraté).
- Les autres composants sont : mannitol, silice colloïdale anhydre, crospovidone, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline dans le noyau du comprimé, et hypromellose, lactose monohydraté (voir rubrique 2, « TEPMETKO contient du lactose »), macrogol, triacétine, oxyde de fer rouge (E172) et dioxyde de titane (E171) dans le pelliculage.

### **Comment se présente TEPMETKO et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de TEPMETKO sont de couleur blanc-rose, de forme ovale, biconvexe, mesurent environ 18 × 9 mm et portent l'inscription « M » en relief sur une face et aucune inscription sur l'autre. Chaque boîte contient 60 comprimés, conditionnés dans une plaquette transparente constituée d'une pellicule composite multicouche et d'un feuillet de couverture en aluminium.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

### **Fabricant**

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Allemagne

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.