

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPMETKO 225 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 225 mg di tepotinib (come cloridrato idrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 4,4 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, di colore bianco-rosa, di forma ovale, biconvessa, dalle dimensioni di circa 18 x 9 mm, con impressa su un lato la lettera "M" e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TEPMETKO in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (*METex14*) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di terapie antitumorali.

Prima di iniziare il trattamento con TEPMETKO, è necessario confermare la presenza di alterazioni associate a skipping di *METex14* mediante un metodo di analisi validato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Posologia

La dose raccomandata è di 450 mg di tepotinib (2 compresse) da assumere una volta al giorno. Il trattamento deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico.

Se viene saltata una dose giornaliera, il paziente può assumerla il giorno stesso non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva non sia prevista entro 8 ore.

Modifica della dose per reazioni avverse

Una dose ridotta pari a 225 mg (1 compressa), una volta al giorno, è raccomandata per la gestione delle reazioni avverse. Nella tabella seguente sono riportate raccomandazioni dettagliate per la modifica della dose.

Reazione avversa	Severità	Modifica della dose
Malattia polmonare interstiziale (ILD) (vedere paragrafo 4.4)	Qualsiasi grado	Sospendere TEPMETKO in caso di sospetta ILD. Interrompere definitivamente TEPMETKO in caso di ILD confermata.
Aumento di ALT e/o AST senza aumento della bilirubina totale (vedere paragrafo 4.4)	ALT e/o AST da >5 a ≤ 20 x ULN	Sospendere TEPMETKO fino al ritorno ai valori basali di ALT/AST. In caso di ritorno ai valori basali entro 7 giorni, riprendere il trattamento con TEPMETKO alla stessa dose; altrimenti riprendere il trattamento con TEPMETKO a una dose ridotta.
	ALT e/o AST >20 x ULN	Interrompere definitivamente TEPMETKO.
Aumento di ALT e/o AST con aumento della bilirubina totale, in assenza di colestasi o emolisi (vedere paragrafo 4.4)	ALT e/o AST >3 x ULN con bilirubina totale >2 x ULN	Interrompere definitivamente TEPMETKO.
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o superiore	Ridurre TEPMETKO a 225 mg, fino al miglioramento della reazione avversa a \leq grado 2. È possibile anche considerare un'interruzione temporanea del trattamento con TEPMETKO non superiore a 21 giorni.

ULN = limite superiore della norma

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina: 30-89 mL/min) non è raccomandato alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). La farmacocinetica e la sicurezza di tepotinib in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di TEPMETKO in pazienti con compromissione renale severa non è raccomandato.

Le stime della funzionalità renale basate sulla creatinina sierica (clearance della creatinina o velocità di filtrazione glomerulare stimato) devono essere interpretate con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) o moderata (classe Child-Pugh B) non è raccomandato alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). La farmacocinetica e la sicurezza di tepotinib in pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di TEPMETKO non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa.

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tepotinib nei pazienti pediatrici di età < 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

TEPMETKO è per uso orale. Le compresse (o la compressa) devono essere somministrate con cibo e devono essere deglutite intere per assicurare la somministrazione della dose completa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Verifica della presenza di alterazioni associate a skipping di METex14

Per rilevare la presenza di alterazioni che causano skipping dell'esone 14 di MET (METex14) su campioni di tessuto o di plasma, è importante scegliere un test ben validato e robusto al fine di evitare risultati falsamente negativi o falsamente positivi. Per le caratteristiche dei test utilizzati negli studi clinici, vedere paragrafo 5.1.

Malattia polmonare interstiziale e polmonite

In pazienti trattati con tepotinib in monoterapia al regime posologico raccomandato sono state segnalate malattia polmonare interstiziale (ILD) o reazioni avverse ILD-simili, ivi inclusa la polmonite, anche fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali sintomi polmonari indicativi di reazioni ILD-simili. Il trattamento con TEPMETKO deve essere sospeso e i pazienti devono essere esaminati tempestivamente per ricercare una diagnosi alternativa o un'etiologia specifica della malattia polmonare interstiziale. In caso di malattia polmonare interstiziale confermata, il trattamento con TEPMETKO deve essere interrotto definitivamente, e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

Monitoraggio degli enzimi epatici

In pazienti trattati con tepotinib in monoterapia al regime posologico raccomandato è stato segnalato un aumento di ALT e/o AST (vedere paragrafo 4.8).

Il monitoraggio degli enzimi epatici (ALT e AST) e della bilirubina dovrà essere effettuato prima dell'inizio del trattamento con TEPMETKO e, in seguito, secondo indicazione clinica. In caso di aumento al grado ≥ 3 (ALT e/o AST > 5 volte l'ULN), si raccomanda un aggiustamento della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Prolungamento dell'intervallo QTc

In un numero limitato di pazienti, è stato segnalato il prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti a rischio di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc, inclusi quelli con disturbi noti dell'equilibrio elettrolitico o che assumono medicinali concomitanti di cui siano noti effetti di prolungamento del QTc, si raccomanda un monitoraggio secondo indicazione clinica (ad es. ECG, elettroliti).

Tossicità embrio-fetale

Tepotinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza. Nelle donne in età fertile si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con TEPMETKO. Le donne in età fertile e gli uomini la cui partner sia in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Interazioni con altri medicinali

L'uso concomitante di TEPMETKO con forti induttori di CYP e P-gp o con duplici forti inibitori di CYP3A e P-gp deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Interpretazione dei risultati degli esami di laboratorio

Studi *in vitro* suggeriscono che tepotinib o il suo metabolita principale inibiscono le proteine di trasporto dei tubuli renali OCT2 (trasportatore 2 di cationi organici) e MATE 1 e 2 (trasportatori per l'estruzione multifarmaco e di tossine 1 e 2) (vedere paragrafo 5.2). La creatinina è un substrato di questi trasportatori, e gli aumenti osservati dei livelli di creatinina (vedere paragrafo 4.8) potrebbero essere determinati dall'inibizione della secrezione tubulare attiva invece che da un traumatismo renale. In considerazione di questo effetto, le stime della funzionalità renale basate sulla creatinina sierica (clearance della creatinina o velocità di filtrazione glomerulare stimato) devono essere interpretate con cautela. In caso di aumento della creatinina ematica durante il trattamento, si raccomanda di eseguire un'ulteriore valutazione della funzione renale per escludere una compromissione renale.

Contenuto di lattosio

TEPMETKO contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su tepotinib

Induttori di CYP e P-gp

Tepotinib è un substrato della glicoproteina P (P-gp) (vedere paragrafo 5.2). I forti induttori di P-gp potrebbero avere il potenziale di ridurre l'esposizione a tepotinib. Anche i forti induttori di CYP potrebbero ridurre l'esposizione a tepotinib. L'uso concomitante di forti induttori di CYP e P-gp (ad es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina, erba di San Giovanni) deve essere evitato.

Duplici forti inibitori di CYP3A e P-gp, e inibitori di P-gp

L'effetto di forti inibitori di CYP3A o P-gp su TEPMETKO non è stato clinicamente studiato. Tuttavia, i dati sul metabolismo ed *in vitro* suggeriscono che l'uso concomitante di medicinali che siano forti inibitori di CYP3A e inibitori di P-gp possono aumentare l'esposizione a tepotinib (vedere paragrafo 5.2), determinando un possibile aumento dell'incidenza e della severità delle reazioni avverse a tepotinib. L'uso concomitante di TEPMETKO con duplici inibitori forti di CYP3A e P-gp (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) deve essere evitato. Anche con inibitori di P-gp che non siano forti inibitori di CYP3A (ad es. chinidina, verapamil) non è possibile escludere un aumento dell'esposizione a tepotinib. Pertanto, in caso di uso concomitante, si raccomanda cautela e il monitoraggio di eventuali reazioni avverse.

Agenti antiacido

La somministrazione concomitante di omeprazolo a stomaco pieno non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sul profilo farmacocinetico di tepotinib, somministrato in dose singola da 450 mg, e dei suoi metaboliti [rapporto della media geometrica per tepotinib: 110% per AUC_{inf} (IC al 90%: 102-119) e 104% per C_{max} (IC al 90%: 93-117); è stato osservato un effetto simile sui metaboliti].

Effetti di tepotinib su altri medicinali

Substrati di P-gp

Tepotinib è un inibitore della P-gp. In seguito alla somministrazione di 450 mg di tepotinib per via orale, una volta al giorno per 8 giorni, l'AUC di dabigatran etexilato, substrato sensibile della P-gp, è aumentata del 50% circa e la C_{max} è aumentata del 40% circa. In caso di somministrazione concomitante, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di dabigatran etexilato. Si raccomanda cautela e il monitoraggio di eventuali reazioni avverse ad altre sostanze dipendenti da P-gp con indice terapeutico ristretto (ad es. digossina, aliskiren, everolimus, sirolimus) qualora somministrate in concomitanza a TEPMETKO.

Substrati di BCRP

Tepotinib può inibire il trasporto dei substrati della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP) *in vitro* (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda il monitoraggio di eventuali reazioni avverse ai substrati sensibili di BCRP (ad es. rosuvastatina, metotrexato, topotecan) qualora somministrati in concomitanza a TEPMETKO.

Substrati di OCT e MATE

Sulla base dei dati *in vitro*, tepotinib o il suo metabolita potrebbero avere il potenziale di alterare l'esposizione dei substrati dei trasportatori OCT1 e 2 e MATE1 e 2 (vedere paragrafo 5.2). La metformina è l'esempio clinicamente più rilevante di substrato di questi trasportatori. Si raccomanda il monitoraggio degli effetti clinici della metformina qualora somministrata in concomitanza a TEPMETKO.

Substrati di CYP3A4

In seguito a somministrazioni multiple di 450 mg di tepotinib per via orale una volta al giorno non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di midazolam, substrato sensibile del CYP3A4.

Contraccettivi ormonali

Attualmente non è noto se tepotinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Nelle donne in età fertile si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con TEPMETKO.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose. Le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti di sesso maschile la cui partner sia in età fertile devono usare metodi contraccettivi di barriera durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Non esistono dati clinici relativi all'uso di tepotinib in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati negli animali, tepotinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza.

TEPMETKO non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con tepotinib. Le donne in età fertile e gli uomini la cui partner sia in età fertile devono essere informati del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non esistono dati riguardanti l'escrezione di tepotinib o dei suoi metaboliti nel latte materno, né gli effetti sul lattante o sulla lattazione. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativamente agli effetti di tepotinib sulla fertilità. Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti in ratti e cani non hanno evidenziato alterazioni morfologiche degli organi riproduttivi maschili e femminili, a eccezione di una riduzione secretoria delle vescicole seminali nei ratti maschi esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TEPMETKO non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni, in una percentuale $\geq 20\%$ dei soggetti esposti a tepotinib alla dose raccomandata nell'indicazione di riferimento, sono state edema (77,3% dei pazienti), prevalentemente edema periferico (65,6%), nausea (30,2%), ipoalbuminemia (28,5%), diarrea (27,8%) e aumento della creatinina (27,1%).

Le reazioni avverse gravi più comuni in una percentuale $\geq 1\%$ dei pazienti sono state edema periferico (3,1%), edema generalizzato (2,1%) e ILD (1,4%).

La percentuale di pazienti che hanno manifestato eventi avversi che hanno richiesto l'interruzione definitiva del trattamento è stata pari al 23,7%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento in una percentuale $\geq 1\%$ dei pazienti sono state edema periferico (4,5%), edema (1,0%), edema genitale (1,0%) e ILD (1,0%).

La percentuale di pazienti che hanno manifestato eventi avversi che hanno richiesto l'interruzione temporanea del trattamento è stata pari al 49,1%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione temporanea del trattamento in una percentuale $\geq 2\%$ dei pazienti sono state edema periferico (18,6%), aumento della creatinina (5,8%), edema generalizzato (3,8%), edema (3,8%), aumento di ALT (2,7%), nausea (2,7%) e aumento dell'amilasi (2,1%).

La percentuale di pazienti che ha manifestato eventi avversi che hanno richiesto una riduzione della dose è stata pari al 34,0%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose in una percentuale $\geq 2\%$ dei pazienti sono state edema periferico (15,1%), aumento della creatinina (3,1%), edema generalizzato (2,7%) ed edema (2,4%).

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte nell'elenco che segue riflettono l'esposizione a tepotinib in 484 pazienti con diversi tumori solidi arruolati in cinque studi in aperto, nel corso dei quali i pazienti sono stati trattati con tepotinib in monoterapia a una dose di 450 mg, somministrata una volta al giorno. La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla frequenza degli eventi avversi per qualsiasi causa identificati in 291 pazienti esposti a tepotinib alla dose raccomandata nell'indicazione di riferimento, mentre la frequenza delle variazioni dei parametri di laboratorio è definita sulla base di un peggioramento di almeno 1 grado rispetto al basale, o di un passaggio a grado ≥ 3 . La durata mediana del trattamento è stata di 27,6 settimane (range: 0-220).

È possibile che le frequenze riportate non siano interamente attribuibili solo a tepotinib, e che vi abbia contribuito una malattia sottostante o la somministrazione concomitante di altri medicinali.

La severità delle reazioni avverse è stata valutata in base ai criteri CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), come da definizione seguente: grado 1 = lieve, grado 2 = moderata, grado 3 = severa, grado 4 = pericolosa per la vita e grado 5 = fatale.

La frequenza è definita secondo la terminologia seguente:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Molto raro ($< 1/10\ 000$)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni avverse in pazienti con NSCLC con alterazioni associate a skipping di METex14 (VISION)

Classificazione per sistemi e organi/Reazione avversa	TEPMETKO N = 291		
	Categoria di frequenza	Qualsiasi grado %	Grado ≥ 3 %
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>			
Riduzione dell'albumina *	Molto comune	76	7,9
<u>Patologie cardiache</u>			
Prolungamento del QT *	Comune	2,1	
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>			
Reazioni ILD-simili ^{a*}	Comune	2,7	0,3

Classificazione per sistemi e organi/Reazione avversa	TEPMETKO N = 291		
	Categoria di frequenza	Qualsiasi grado %	Grado ≥ 3 %
<u>Patologie gastrointestinali</u>			
Nausea	Molto comune	30	1,0
Diarrea	Molto comune	28	0,3
Aumento dell'amilasi *	Molto comune	23	4,5
Aumento della lipasi *	Molto comune	18	4,5
Vomito	Molto comune	14	1,0
<u>Patologie epatobiliari</u>			
Aumento della fosfatasi alcalina (ALP) *	Molto comune	48	1,7
Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) *	Molto comune	43	4,1
Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) *	Molto comune	34	3,1
<u>Patologie renali e urinarie</u>			
Aumento della creatinina *	Molto comune	55	0,3
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>			
Edema ^{b*}	Molto comune	77	13

* Ulteriori informazioni sulla singola reazione avversa sono fornite di seguito.

a include i termini malattia polmonare interstiziale, polmonite, insufficienza respiratoria acuta

b include i termini edema periferico, edema, edema generalizzato, edema genitale, edema facciale, edema localizzato, edema periorbitale, tumefazione periferica, edema scrotale

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Malattia polmonare interstiziale

In 8 pazienti (2,7%), sono state segnalate malattia polmonare interstiziale (ILD) o reazioni ILD-simili, compreso 1 caso di grado 3 o superiore; si sono verificati casi gravi in 4 pazienti (1,4%) e 1 caso è risultato fatale. Il trattamento è stato interrotto definitivamente in 5 pazienti e temporaneamente in 3 pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza di ILD è stato di 9,4 settimane. Per le raccomandazioni cliniche, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Aumento degli enzimi epatici

L'aumento di ALT e/o AST ha portato all'interruzione definitiva del trattamento in 1 paziente e raramente ha richiesto l'interruzione temporanea (3,1%) o la riduzione della dose (0,7%) di tepotinib. Il tempo mediano alla prima insorgenza di aumento dei valori di ALT e/o AST di qualsiasi grado segnalato come evento avverso dagli sperimentatori è stato di 6,1 settimane e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 4,9 settimane. L'82% dei pazienti si è ristabilito da tutti gli eventi. Per le raccomandazioni cliniche, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

L'aumento di ALP non ha richiesto riduzioni della dose né l'interruzione temporanea o definitiva del trattamento. L'aumento osservato di ALP non è stato associato a colestasi. Il tempo mediano alla prima insorgenza di aumento dei valori di ALP di qualsiasi grado segnalato come evento avverso dagli sperimentatori è stato di 4,4 settimane e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 11 settimane. Il 60% pazienti si è ristabilito da tutti gli eventi.

Edema

L'edema periferico è stato l'evento segnalato con maggiore frequenza (nel 65,6% dei pazienti), seguito da edema (9,3%) e da edema generalizzato (5,8%). Il tempo mediano all'insorgenza di edema di qualsiasi grado è stato di 9,0 settimane e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 69 settimane. Il 17% dei pazienti si è ristabilito da tutti gli eventi. Il 7,2% dei pazienti ha manifestato edema con conseguente interruzione definitiva del trattamento, di questi, il 4,5% presentava edema periferico. L'edema ha portato all'interruzione temporanea del trattamento nel 26% dei pazienti e alla riduzione della dose nel 21% dei pazienti. L'edema periferico è stata la causa più frequente di interruzione temporanea del trattamento e di riduzione della dose (rispettivamente 19% e 15%). Gli eventi di edema generalizzato hanno richiesto una riduzione della dose nel 2,7% dei pazienti, l'interruzione temporanea del trattamento nel 3,8% e l'interruzione definitiva nello 0,7%.

Aumento della creatinina

L'aumento della creatinina ha portato all'interruzione definitiva del trattamento in 2 pazienti (0,7%), all'interruzione temporanea del trattamento nel 5,8% dei pazienti e a una riduzione della dose nel 3,1% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza di aumento della creatinina segnalato come evento avverso dagli sperimentatori è stato di 3,1 settimane e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 11 settimane. Il 61% dei pazienti si è ristabilito da tutti gli eventi. Si ritiene che gli incrementi della creatinina osservati siano dovuti principalmente all'inibizione della secrezione tubulare renale (vedere paragrafo 4.4).

Ipoalbuminemia

L'ipoalbuminemia è risultata di lunga durata, ma non ha portato all'interruzione definitiva del trattamento e raramente ha richiesto la riduzione della dose (1,0%) e l'interruzione temporanea del trattamento (1,4%). Il tempo mediano all'insorgenza di ipoalbuminemia di qualsiasi grado segnalata come evento avverso dagli sperimentatori è stato di 9,4 settimane e non è stato possibile stimare il tempo mediano alla risoluzione. Il 27% dei pazienti si è ristabilito da tutti gli eventi.

Aumento dell'amilasi o della lipasi

Gli aumenti dell'amilasi o della lipasi segnalati come eventi avversi dagli sperimentatori sono stati asintomatici e non associati a pancreatite. Il 3,1% dei pazienti ha dovuto interrompere temporaneamente il trattamento, ma non è stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento o una riduzione della dose. Il tempo mediano all'insorgenza di aumento dei valori di lipasi/amilasi di qualsiasi grado è stato di 12 settimane e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 5,9 settimane. Il 65% dei pazienti si è ristabilito da tutti gli eventi.

Prolungamento dell'intervallo QTc

È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTcF fino a >500 ms in 6 pazienti (2,1%), e un prolungamento dell'intervallo QTcF di almeno 60 ms rispetto al basale in 15 pazienti (5,2%) (vedere paragrafo 4.4). Questi casi sono stati isolati e asintomatici, e non se ne conosce la significatività clinica.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Anziani

Dei 291 pazienti con alterazioni associate a skipping di *MET*ex14 inclusi nello studio VISION e trattati con 450 mg di tepotinib una volta al giorno, il 78% aveva un'età ≥ 65 anni e l'8% aveva un'età ≥ 85 anni. L'incidenza di eventi di grado ≥ 3 aumentava con l'età. Gli eventi gravi correlati al trattamento erano più frequenti nei pazienti di età ≥ 75 anni e < 85 anni (19,8%) o in quelli di età ≥ 85 anni (20,8%) rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni (7,8%), sebbene il confronto sia limitato a causa delle ridotte dimensioni del campione di pazienti di età ≥ 85 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Tepotinib è stato valutato a dosi fino a 1 261 mg, ma l'esperienza con dosi superiori alla dose terapeutica raccomandata è limitata.

I sintomi del sovradosaggio dovrebbero verosimilmente rientrare nello spettro delle reazioni avverse note (vedere paragrafo 4.8). Non esiste un antidoto specifico per TEPMETKO. Il trattamento del sovradosaggio è diretto ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EX21

Meccanismo d'azione

Tepotinib è una piccola molecola inibitore reversibile di MET di tipo I competitivo per l'ATP (adenosina trifosfato). Tepotinib blocca la fosforilazione di MET e le vie di segnalazione a valle MET-dipendenti, come la via della fosfatidilinositolo 3-chinasi/protein-chinasi B (PI3K/Akt) e la via delle proteine chinasi attivate dai mitogeni/chinasi regolate da segnali extracellulari (MAPK/ERK), in modo dose-dipendente.

Tepotinib ha dimostrato una marcata attività antitumorale in tumori con attivazione dell'oncogene *MET*, quali alterazioni associate a skipping di *METex14*.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

È stato osservato un incremento concentrazione-dipendente dell'intervallo QTc nell'analisi della concentrazione-QTc. Alla dose raccomandata, non sono stati rilevati considerevoli incrementi medi (vale a dire >20 ms) dell'intervallo QTc in pazienti con diversi tumori solidi. L'effetto di tepotinib sul QTc a esposizioni sovraterapeutiche non è stato valutato. Vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Rilevazione dello stato di skipping di *METex14*

Negli studi clinici, per identificare le alterazioni associate a skipping di *METex14* sono state utilizzate tecniche di sequenziamento di nuova generazione su RNA (o DNA, nel caso di 1 paziente) estratto da tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina (FFPE), oppure su DNA libero circolante estratto dal plasma. Inoltre, per i pazienti in Giappone, era disponibile un metodo che utilizzava la reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa su RNA, specifico per rilevare le alterazioni con skipping di *METex14* in campioni di tessuto fresco congelato.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tepotinib è stata valutata nel corso di uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto (VISION) condotto in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, con alterazioni associate a skipping di *METex14* (n = 275). I pazienti presentavano un performance status (PS) di 0-1 secondo la scala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), erano naïve al trattamento oppure avevano avuto progressione della malattia dopo un massimo di 2 linee di terapia sistemica precedenti. È stata consentita la partecipazione di pazienti neurologicamente stabili con metastasi a carico del sistema nervoso centrale. Sono stati esclusi i pazienti con alterazioni associate ad attivazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) o della chinasi del linfoma anaplastico (ALK). I pazienti hanno ricevuto tepotinib come terapia di prima linea (50%), seconda linea (32%) o linea successiva (18%).

I pazienti che hanno ricevuto tepotinib per la terapia di seconda linea o di linea successiva (n = 138) avevano un'età mediana di 71 anni (intervallo: 41-89), il 51% era di sesso femminile e il 49% di sesso maschile. I pazienti erano prevalentemente bianchi (55%), seguiti dagli asiatici (38%), alcuni non erano mai stati fumatori (54%), altri erano ex fumatori (29%). La maggior parte dei pazienti aveva un'età ≥ 65 anni (75%) e il 36% dei pazienti aveva un'età ≥ 75 anni. La maggioranza dei pazienti (96%) presentava malattia allo stadio IV e l'80% presentava istologia di adenocarcinoma. Il 13% dei pazienti aveva metastasi cerebrali stabili. L'86% dei pazienti era stato trattato con una precedente terapia antitumorale a base di platino e il 53% dei pazienti con immunoterapia antitumorale, di cui il 37% con immunoterapia come monoterapia. La rilevazione dello skipping di *METex14* è stata effettuata in modo prospettico tramite analisi nel tessuto tumorale per il 43% dei pazienti e tramite analisi nel plasma per il 36% dei pazienti; il 21% dei pazienti è risultato positivo con entrambi i metodi.

I pazienti hanno ricevuto 450 mg di tepotinib una volta al giorno fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. La durata mediana del trattamento è stata di 6,67 mesi (intervallo: 0,03-50,60).

La misura primaria dell'esito di efficacia era rappresentata dalla risposta obiettiva confermata (risposta completa oppure parziale), valutata da parte di un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) in base ai criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), versione 1.1. Tra gli ulteriori parametri di misurazione dell'esito di efficacia figuravano la durata della risposta e la sopravvivenza libera da progressione, valutate da parte dell'IRC, nonché la sopravvivenza globale.

Esiti clinici nello studio VISION valutati da parte di un IRC

Parametro di efficacia	Popolazione complessiva N = 275	Pazienti trattati in precedenza N = 138
Tasso di risposta obiettiva (ORR), %^α [IC al 95%]	49,1 [43,0-55,2]	44,2 [35,8-52,9]
Durata mediana della risposta (mDoR), mesi^β [IC al 95%]	13,8 [9,9-19,4]	11,1 [8,4-18,5]

IRC = comitato di revisione indipendente, IC = intervallo di confidenza

^α Include soltanto la risposta parziale

^β Stima del prodotto limite (Kaplan-Meier), IC del 95% per la mediana con il metodo Brookmeyer-Crowley

L'esito di efficacia si è dimostrato indipendente dalla modalità di analisi (su campioni di plasma o tessuto tumorale) utilizzata per determinare la presenza di skipping di *METex14*. I risultati di efficacia si sono rivelati costanti nei sottogruppi per terapia precedente, presenza di metastasi cerebrali o età.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TEPMETKO in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

È stata osservata una biodisponibilità assoluta media pari al 71,6% per una singola dose da 450 mg di tepotinib somministrata a stomaco pieno; il tempo mediano per raggiungere la C_{max} è stato di 8 ore (intervallo: 6-12 ore).

In presenza di cibo (colazione standard ad alto contenuto di grassi e calorie), l'AUC di tepotinib risultava aumentata di circa 1,6 volte e la C_{max} di 2 volte.

Distribuzione

Nel plasma umano, tepotinib risulta altamente legato alle proteine (98%). Il volume medio di distribuzione (V_z) di tepotinib dopo somministrazione di una dose di tracciante per via endovenosa (media geometrica e coefficiente geometrico di variazione percentuale, geoCV%) è risultato pari a 574 L (14,4%).

Studi *in vitro* indicano che tepotinib è un substrato della glicoproteina P (P-gp) (vedere paragrafo 4.5).

Biotrasformazione

Complessivamente, il metabolismo rappresenta una via di eliminazione principale ma nessuna delle vie metaboliche, considerata singolarmente, è responsabile per oltre il 25% dell'eliminazione di tepotinib. È stato identificato un solo principale metabolita plasmatico circolante, MSC2571109A, che contribuisce solo in minima parte all'efficacia complessiva di tepotinib nell'uomo.

Studi d'interazione farmacocinetica in vitro

Effetti di tepotinib su altri trasportatori: A concentrazioni clinicamente rilevanti, tepotinib o il suo principale metabolita circolante sono inibitori di P-gp, BCRP, OCT1 e 2, e MATE1 e 2. A concentrazioni clinicamente rilevanti, tepotinib non rappresenta un rischio per OATP (polipeptide trasportatore di anioni organici) 1B1 e OATP1B3 o per il trasportatore di anioni organici (OAT) 1 e 3.

Effetti di tepotinib sull'UDP-glucuronosiltransferasi (UGT): A concentrazioni clinicamente rilevanti, tepotinib è un inibitore di UGT1A9, ma la rilevanza clinica non è nota. A concentrazioni clinicamente rilevanti, tepotinib e il suo principale metabolita circolante non sono inibitori delle altre isoforme (UGT1A1/3/4/6 e 2B7/15/17).

Effetti di tepotinib sugli enzimi del CYP 450: A concentrazioni clinicamente rilevanti, né tepotinib né il suo principale metabolita circolante presentano un rischio di inibizione di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1. Tepotinib o il suo principale metabolita circolante non sono induttori del CYP1A2 e 2B6.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione endovenosa di dosi singole, è stata osservata una clearance sistemica totale (media geometrica e geoCV%) pari a 12,8 L/h.

Dopo somministrazione di una singola dose radiomarcata di 450 mg di tepotinib per via orale, tepotinib è risultato essere escreto principalmente tramite le feci (il 78% circa della dose è stato recuperato nelle feci). L'escrezione urinaria rappresenta una via di eliminazione minore.

L'escrezione biliare di tepotinib è un'importante via di eliminazione. Tepotinib in forma immodificata rappresentava rispettivamente il 45% e il 7% della dose radioattiva totale rinvenuta nelle feci e nelle urine. Il principale metabolita circolante rappresentava solo il 3% circa della dose radioattiva totale nelle feci.

Tepotinib ha un'emivita effettiva di circa 32 h. Dopo somministrazioni giornaliere multiple di 450 mg di tepotinib, l'accumulo mediano è risultato pari a 2,5 volte per C_{max} e 3,3 volte per AUC_{0-24h} .

Dipendenza dalla dose e dal tempo

L'esposizione a tepotinib aumenta in modo quasi proporzionale alla dose lungo l'intervallo di dosi clinicamente rilevanti fino a 450 mg. La farmacocinetica di tepotinib non varia rispetto al tempo.

Popolazioni speciali

Un'analisi cinetica di popolazione non ha dimostrato alcun effetto clinicamente significativo dell'età (fascia: 18-89 anni), dall'etnia, del sesso o del peso corporeo sulla farmacocinetica di tepotinib. I dati relativi a etnie diverse da quella caucasica o asiatica sono limitati.

Compromissione renale

Non è stata osservata alcuna variazione clinicamente significativa in termini di esposizione in pazienti con compromissione renale lieve e moderata. I pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min) non sono stati inclusi negli studi clinici.

Compromissione epatica

In seguito a una singola dose orale da 450 mg, l'esposizione a tepotinib si è dimostrata simile in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A), ed è risultata leggermente inferiore (del 13% in termini di AUC e del 29% in termini di C_{max}) in pazienti con compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B) rispetto ai soggetti sani. Sulla base delle concentrazioni di tepotinib libero, l'AUC è risultata essere superiore del 13% e del 24%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata, rispetto a soggetti sani. La farmacocinetica di tepotinib non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica o tossicità a dosi ripetute.

Genotossicità

Non sono stati riscontrati effetti mutageni o genotossici di tepotinib nel corso di studi *in vitro* e *in vivo*. Tuttavia, alla dose massima possibile utilizzata per il test dei micronuclei *in vivo* nei ratti, l'esposizione sistemica stimata è risultata quasi 3 volte inferiore all'esposizione plasmatica clinica. Il principale metabolita circolante ha dimostrato di non essere mutageno.

Potenziale cancerogeno

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale cancerogeno di tepotinib.

Tossicità della riproduzione

Nell'ambito di un primo studio sullo sviluppo embrio-fetale, tepotinib cloridrato idrato è stato somministrato per via orale a coniglie gravide a dosi di 50, 150 e 450 mg/kg/die durante il periodo dell'organogenesi. Effetti tossici severi sulle madri hanno portato all'interruzione della dose da 450 mg/kg (pari al 61% circa dell'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata di TEPMETKO da 450 mg una volta al giorno, sulla base dell'AUC). Nel gruppo trattato con 150 mg/kg (pari al 40% circa dell'esposizione nell'uomo alla dose clinica di 450 mg), si sono verificati due casi di aborto e uno di morte prematura. A dosi ≥ 150 mg/kg/die, il peso corporeo fetale medio risultava ridotto. È stato osservato un aumento dose-dipendente di malformazioni scheletriche, tra cui malrotazione delle zampe anteriori e/o posteriori, con deformazione concomitante della scapola e/o malposizionamento della clavicola e/o del calcagno e/o dell'astragalo, a dosi di 50 mg/kg (pari al 14% circa dell'esposizione nell'uomo alla dose clinica di 450 mg) e 150 mg/kg/die.

Nell'ambito di un secondo studio sullo sviluppo embrio-fetale, tepotinib cloridrato idrato è stato somministrato per via orale a coniglie gravide a dosi di 0,5, 5 e 25 mg/kg/die durante il periodo dell'organogenesi. Sono stati osservati due casi di malformazione fetale con malrotazione delle zampe posteriori: uno nel gruppo trattato con 5 mg/kg (pari allo 0,21% circa dell'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata di TEPMETKO da 450 mg una volta al giorno, sulla base dell'AUC), e uno nel gruppo trattato con 25 mg/kg (pari all'1,3% circa dell'esposizione nell'uomo alla dose clinica di 450 mg), insieme a un'incidenza generalmente aumentata di feti con iperestensione delle zampe posteriori.

Non sono stati condotti studi di fertilità su tepotinib per valutare una possibile compromissione della fertilità. Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti in ratti e cani non hanno evidenziato alterazioni morfologiche degli organi riproduttivi maschili e femminili, a eccezione di una riduzione secretoria delle vescicole seminali nei ratti maschi nel corso di uno studio di tossicità a dosi ripetute pari a 450 mg/kg/die (equivalente all'esposizione nell'uomo alla dose clinica di 450 mg), della durata di 4 settimane.

Valutazione del rischio ambientale

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che tepotinib ha il potenziale di essere molto persistente e tossico per l'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Macrogol
Triacetina
Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/polivinilcloruro-polietilene-polivinilidencloruro-polietilene-polivinilcloruro (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Confezione da 60 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1596/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TEPMETKO 225 mg compresse rivestite con film
tepotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 225 mg di tepotinib (come cloridrato idrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1596/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tepmetko

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPMETKO 225 mg compresse
tepotinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

TEPMETKO 225 mg compresse rivestite con film tepotinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TEPMETKO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere TEPMETKO
3. Come prendere TEPMETKO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TEPMETKO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TEPMETKO e a cosa serve

TEPMETKO contiene il principio attivo tepotinib e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "inibitori delle protein chinasi" che sono utilizzati per trattare il cancro.

TEPMETKO è utilizzato per trattare pazienti adulti con cancro del polmone che si è diffuso in altre parti del corpo o che non può essere rimosso con la chirurgia. Questo medicinale viene somministrato quando le cellule del cancro presentano un'alterazione del gene *MET* (fattore di transizione mesenchimale-epiteliale) e il trattamento precedente non ha contribuito ad arrestare la malattia.

Un'alterazione del gene *MET* può portare alla produzione di una proteina anomala, che, di conseguenza, può causare una crescita cellulare incontrollata e il cancro. Bloccando l'azione della proteina anomala, TEPMETKO può rallentare o arrestare la crescita del cancro, e potrebbe anche contribuire a ridurre le dimensioni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere TEPMETKO

Non prenda TEPMETKO

- se è allergico al tepotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

Problemi polmonari o respiratori

A volte TEPMETKO può causare difficoltà respiratorie improvvise, che possono associarsi a febbre e tosse. Informi immediatamente il medico in caso di nuova comparsa o peggioramento dei sintomi (vedere paragrafo 4), che potrebbero essere segni di una malattia polmonare grave (malattia polmonare interstiziale) che richiede un intervento medico immediato. Il medico potrebbe aver bisogno di trattarla con altri medicinali e di interrompere il trattamento con TEPMETKO.

Monitoraggio della funzione del fegato

Il medico la sottoporrà a esami del sangue per controllare la funzione del fegato prima di iniziare il trattamento con TEPMETKO e, secondo necessità, durante il trattamento.

Monitoraggio della funzione cardiaca

Se necessario, il medico potrebbe sottoporla a ECG durante il trattamento, per controllare se TEPMETKO influenza il suo ritmo cardiaco.

Contracezione

Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza perché può causare danni al nascituro. I pazienti di entrambi i sessi devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose. Il medico le darà indicazioni sui metodi contraccettivi più adatti. Vedere più avanti "Gravidanza".

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e TEPMETKO

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

I seguenti medicinali possono influenzare il funzionamento di TEPMETKO:

- carbamazepina – usata per trattare crisi epilettiche (attacchi) o dolore neuropatico
- fenitoina – usata per trattare crisi epilettiche (attacchi)
- rifampicina – usata per trattare la tubercolosi (TB)
- erba di San Giovanni – un prodotto erboristico usato per trattare la depressione
- itraconazolo o ketoconazolo – usati per trattare le infezioni fungine
- ritonavir, saquinavir o nelfinavir – usati per trattare l'infezione da HIV
- chinidina o verapamil – usati per trattare il battito cardiaco irregolare

TEPMETKO può influenzare il funzionamento dei seguenti medicinali e/o aumentarne gli effetti indesiderati:

- dabigatran – usato per prevenire l'ictus o la trombosi venosa/embolia polmonare
- digossina – usata per trattare il battito cardiaco irregolare o altri problemi cardiaci
- aliskiren – usato per trattare l'ipertensione
- everolimus – usato per trattare il cancro
- sirolimus – usato per prevenire il rigetto d'organo nei pazienti trapiantati
- rosuvastatina – usata per trattare elevati livelli di grassi nel sangue
- metotrexato – usato per trattare le malattie infiammatorie o il cancro
- topotecan – usato per trattare il cancro
- metformina – usata per trattare il diabete

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non prenda TEPMETKO se è in gravidanza o sospetta una gravidanza, se non su consiglio del medico. Questo medicinale può causare danni al nascituro. Prima di iniziare il trattamento con TEPMETKO si raccomanda di eseguire un test di gravidanza.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Se è una donna in grado di avere figli, deve usare metodi contraccettivi efficaci per evitare una gravidanza durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose. Informi il medico se prende contraccettivi ormonali (ad es. la "pillola"), perché avrà bisogno di usare un secondo metodo contraccettivo durante questo periodo.

Se è un uomo, deve usare un metodo contraccettivo di barriera per evitare una gravidanza della sua partner durante il trattamento con TEPMETKO e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Il medico la informerà sui metodi contraccettivi adatti.

Allattamento

Non è noto se TEPMETKO possa passare al bambino attraverso il latte materno. Interrompa l'allattamento durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

TEPMETKO non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

TEPMETKO contiene lattosio

TEPMETKO contiene 4,4 mg di lattosio monoidrato in ciascuna compressa. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere TEPMETKO

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è di 2 compresse di TEPMETKO, da prendere per via orale una volta al giorno. Potrà continuare a prendere questo medicinale ogni giorno fino a quando ne trarrà beneficio e non si manifesteranno effetti indesiderati non tollerabili. In caso di effetti indesiderati non tollerabili, il medico potrebbe consigliarle di ridurre la dose a 1 compressa al giorno, o di interrompere il trattamento per qualche giorno.

Prenda le compresse con il cibo o poco dopo un pasto, le deglutisca intere e senza masticarle. Ciò assicurerà che la dose completa entri nell'organismo.

Se prende più TEPMETKO di quanto deve

L'esperienza sul sovradosaggio di TEPMETKO è limitata. Molto probabilmente i sintomi di un sovradosaggio saranno simili a quelli elencati sotto "Possibili effetti indesiderati" (vedere paragrafo 4). Se ha preso più TEPMETKO di quanto avrebbe dovuto, si rivolga al medico.

Se dimentica di prendere TEPMETKO

Se dimentica una dose di TEPMETKO, la prenda non appena se ne ricorda. Se la dose successiva è prevista entro 8 ore, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Problemi polmonari o respiratori

Informi immediatamente il medico in caso di nuova comparsa o peggioramento di sintomi quali difficoltà respiratorie improvvise, tosse oppure febbre. Questi sintomi possono essere segni di una grave malattia dei polmoni (malattia polmonare interstiziale) che richiede un intervento medico immediato ed è un effetto indesiderato comune (può interessare fino a 1 persona su 10).

Altri effetti indesiderati

Si rivolga al medico se manifesta un qualsiasi altro effetto indesiderato, tra cui:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Gonfiore causato dall'accumulo di liquidi nel corpo (edema)
- Nausea o vomito
- Diarrea
- Livelli aumentati di creatinina nel sangue (segno di possibili problemi ai reni)
- Livelli aumentati di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi o fosfatasi alcalina nel sangue (segno di possibili problemi al fegato)
- Livelli aumentati di amilasi o lipasi nel sangue (segno di possibili problemi digestivi)
- Livelli ridotti di albumina (una proteina) nel sangue

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Cambiamento nell'attività elettrica del cuore osservato all'ECG (prolungamento del QT)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TEPMETKO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TEPMETKO

- Il principio attivo è tepotinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 225 mg di tepotinib (come cloridrato idrato).
- Gli altri componenti sono mannitolo, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato e cellulosa microcristallina nel nucleo della compressa, e ipromellosa, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2, “TEPMETKO contiene lattosio”), macrogol, triacetina, ossido di ferro rosso (E172) e titanio diossido (E171) nel film di rivestimento.

Descrizione dell’aspetto di TEPMETKO e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di TEPMETKO sono di colore bianco-rosa, di forma ovale, biconvesse, dalle dimensioni di circa 18x9 mm, con impresse su un lato la lettera “M” e lisce sull’altro. Ogni confezione contiene 60 compresse in blister trasparente, composto da un foglio sagomato in composito multistrato, con copertura in alluminio.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.