

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

TEPMETKO 225 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 225 mg de tepotinib (sob a forma de cloridrato hidratado).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 4,4 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película rosa esbranquiçado, oval, biconvexo, com aproximadamente 18 x 9 mm de tamanho, com “M” gravado numa face e liso na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TEPMETKO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com alterações que resultam em *skipping* no exão 14 do gene do fator de transição epitélio-mesênquima (*METex14*), que necessitem de tratamento sistémico após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia contendo platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas oncológicas.

Antes do início do tratamento com TEPMETKO, a presença de alterações *skipping* no *METex14* deve ser confirmada por um método de teste validado (ver secções 4.4 e 5.1).

Posologia

A dose recomendada é de 450 mg de tepotinib (2 comprimidos) uma vez por dia. O tratamento deve continuar enquanto for observado benefício clínico.

Se uma dose diária for esquecida, pode ser tomada assim que o doente se lembrar no mesmo dia, a menos que a dose seguinte deva ser tomada nas próximas 8 horas.

Modificação da dose para reações adversas

O nível de redução da dose recomendado para o controlo de reações adversas é de 225 mg (1 comprimido) por dia. Na tabela a seguir são fornecidas recomendações detalhadas para a modificação da dose.

Reação adversa	Intensidade	Modificação da dose
Doença pulmonar intersticial (DPI) (ver secção 4.4)	Qualquer grau	Suspender TEPMETKO, em caso de suspeita de DPI. Descontinuar TEPMETKO permanentemente, em caso de confirmação de DPI.
Aumento da ALT e/ou AST sem aumento da bilirrubina total (ver secção 4.4)	ALT e/ou AST superior a 5 vezes até 20 vezes o LSN	Suspender TEPMETKO até recuperação para os valores iniciais de ALT/AST. Se recuperar para os valores iniciais no prazo de 7 dias, retomar TEPMETKO com a mesma dose; caso contrário, retomar TEPMETKO com uma dose reduzida.
	ALT e/ou AST superior a 20 vezes o LSN	Descontinuar TEPMETKO permanentemente.
Aumento da ALT e/ou AST com aumento da bilirrubina total, na ausência de colestase ou hemólise (ver secção 4.4)	ALT e/ou AST superior a 3 vezes o LSN com bilirrubina total superior a 2 vezes o LSN	Descontinuar TEPMETKO permanentemente.
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3 ou superior	Reduzir TEPMETKO para 225 mg até a reação adversa recuperar para Grau \leq 2. Pode também ser considerada uma interrupção temporária de TEPMETKO durante, no máximo, 21 dias.

LSN=limite superior da normalidade

Populações especiais

Compromisso renal

Não é recomendado o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina entre 30 ml/min e 89 ml/min) (ver secção 5.2). A farmacocinética e a segurança de tepotinib em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) não foram estudadas. A utilização de TEPMETKO em doentes com compromisso renal grave não é, por conseguinte, recomendada.

As estimativas da função renal que dependem da creatinina sérica (depuração da creatinina ou taxa de filtração glomerular estimada) devem ser interpretadas com cautela (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é recomendado o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh Classe A) ou moderado (Child Pugh Classe B) (ver secção 5.2). A farmacocinética e a segurança de tepotinib em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh Classe C) não foram estudadas. A utilização de TEPMETKO em doentes com compromisso hepático grave não é, por conseguinte, recomendada.

Idosos

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de tepotinib em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

TEPMETKO destina-se a ser administrado por via oral. Os comprimidos devem ser tomados com alimentos e devem ser engolidos inteiros, para garantir que toda a dose é administrada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação da presença de alterações *skipping* no METex14

Ao detetar a presença de alterações que provocam *skipping* no METex14 utilizando amostras com base no tecido ou no plasma, é importante que seja escolhido um teste robusto e bem validado para evitar resultados falsos negativos ou falsos positivos. Para as características dos testes utilizados nos estudos clínicos, ver secção 5.1.

Doença pulmonar intersticial e pneumonite

Foram reportados casos de doença pulmonar intersticial (DPI) ou de reações adversas semelhantes a DPI, incluindo pneumonite, em doentes que receberam tepotinib em monoterapia com o regime posológico recomendado, podendo os mesmos ser fatais (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas pulmonares indicativos de reações semelhantes a DPI. TEPMETKO deve ser suspenso e os doentes imediatamente avaliados quanto a diagnósticos alternativos ou etiologia específica da doença pulmonar intersticial. TEPMETKO tem de ser descontinuado permanentemente caso a doença pulmonar intersticial seja confirmada e o doente deve ser devidamente tratado.

Monitorização das enzimas hepáticas

Foram reportados aumentos da ALT e/ou AST em doentes que receberam tepotinib em monoterapia com o regime posológico recomendado (ver secção 4.8).

As enzimas hepáticas (ALT e AST) e a bilirrubina deve ser monitorizadas antes do início do tratamento com TEPMETKO e, posteriormente, conforme clinicamente indicado. Se ocorrerem aumentos de Grau 3 ou superior (ALT e/ou AST superior a 5 vezes o LSN), recomenda-se o ajuste ou a descontinuação da dose (ver secção 4.2).

Prolongamento do QTc

Foi reportado prolongamento do QTc num número limitado de doentes (ver secção 4.8). Em doentes em risco de desenvolver o prolongamento do QTc, incluindo doentes com distúrbios eletrolíticos conhecidos ou a tomar concomitantemente medicamentos conhecidos por terem efeitos de prolongamento do QTc, recomenda-se monitorização conforme clinicamente indicado (p. ex., ECG, eletrólitos).

Toxicidade embriofetal

O tepotinib pode causar efeitos nefastos nos fetos, quando é administrado a mulheres grávidas. Recomenda-se a realização de um teste de gravidez nas mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com TEPMETKO. As mulheres com potencial para engravidar e os homens com parceiras com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose (ver secção 4.6).

Interações medicamentosas

A utilização concomitante de TEPMETKO com indutores potentes das CYP e da gp-P ou inibidores potentes duplos da CYP3A e da gp-P deve ser evitada (ver secção 4.5).

Interpretação de análises laboratoriais

Estudos *in vitro* sugerem que o tepotinib ou o seu metabolito principal inibem as proteínas transportadoras tubulares renais, nomeadamente, o transportador de cationes orgânicos (OCT) 2 e os transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1 e 2 (ver secção 5.2). A creatinina é um substrato destes transportadores e os aumentos observados na creatinina (ver secção 4.8) podem ser o resultado da inibição da secreção tubular ativa e não de lesão renal. As estimativas da função renal que dependem da creatinina sérica (depuração da creatinina ou taxa de filtração glomerular estimada) devem ser interpretadas com cautela, tendo em conta este efeito. No caso de aumento da creatinina sérica durante o tratamento, recomenda-se avaliação adicional da função renal para excluir compromisso renal.

Teor em lactose

TEPMETKO contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no tepotinib

Indutores das CYP e da gp-P

O tepotinib é um substrato da glicoproteína P (gp-P) (ver secção 5.2). Os indutores potentes da gp-P podem ter o potencial para diminuir a exposição ao tepotinib. Os indutores potentes das CYP podem também diminuir a exposição ao tepotinib. A utilização concomitante de indutores potentes das CYP e da gp-P (p. ex., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão) deve ser evitada.

Inibidores potentes duplos da CYP3A e da gp-P e inibidores da gp-P

O efeito de inibidores potentes da CYP3A ou inibidores da gp-P em TEPMETKO não foi estudado clinicamente. Contudo, o metabolismo e dados *in vitro* sugerem que a utilização concomitante de medicamentos que são inibidores potentes da CYP3A e inibidores da gp-P pode aumentar a exposição ao tepotinib (ver secção 5.2), o que poderá aumentar a incidência e a intensidade das reações adversas de tepotinib. A utilização concomitante de TEPMETKO com inibidores potentes duplos da CYP3A e da gp-P (p. ex., itraconazol, cetoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) deve ser evitada. Igualmente, para os inibidores da gp-P que não são inibidores potentes da CYP3A (p. ex., quinidina, verapamilo), não pode ser excluído um aumento da exposição ao tepotinib. Por conseguinte, aconselha-se precaução e monitorização quanto a reações adversas, no caso de utilização concomitante.

Agentes redutores da acidez

A coadministração de omeprazol no estado prandial não teve um efeito clinicamente relevante no perfil farmacocinético de uma dose única de 450 mg de tepotinib e dos seus metabolitos (rácio da média geométrica para o tepotinib de 110% para a AUC_{inf} [IC de 90%: 102; 119] e de 104% para a C_{max} [IC de 90%: 93; 117]; foi observado um efeito semelhante para os metabolitos).

Efeitos do tepotinib noutros medicamentos

Substratos da gp-P

O tepotinib é um inibidor da gp-P. A administração de 450 mg de tepotinib uma vez por dia por via oral durante 8 dias aumentou a AUC para o substrato sensível da gp-P, o dabigatranato etexilato, em aproximadamente 50% e a C_{max} em aproximadamente 40%. Poderá ser necessário ajustar a dose do dabigatranato etexilato no caso de utilização concomitante. Recomenda-se precaução e a monitorização quanto a reações adversas de outras substâncias dependentes da gp-P com uma margem terapêutica estreita (p. ex., digoxina, aliscireno, everolímus, sirolímus) durante a coadministração com TEPMETKO.

Substratos da BCRP

O tepotinib pode inibir o transporte de substratos da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) *in vitro* (ver secção 5.2). Recomenda-se a monitorização quanto a reações adversas de substratos sensíveis da BCRP (p. ex., rosuvastatina, metotrexato, topotecano) durante a coadministração com TEPMETKO.

Substrato dos OCT e dos MATE

Com base em dados *in vitro*, o tepotinib ou o seu metabolito podem ter o potencial para alterar a exposição de substratos dos transportadores OCT1 e 2 e MATE1 e 2 (ver secção 5.2). O exemplo mais clinicamente relevante de substratos destes transportadores é a metformina. Recomenda-se a monitorização dos efeitos clínicos da metformina durante a coadministração com TEPMETKO.

Substratos da CYP3A4

Múltiplas administrações de 450 mg de tepotinib uma vez por dia por via oral não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética do substrato sensível da CYP3A4, o midazolam.

Contraceptivos hormonais

Desconhece-se atualmente se o tepotinib pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais sistémicos. Por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais sistémicos devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose (ver secção 4.6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Recomenda-se a realização de um teste de gravidez nas mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com TEPMETKO.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose. As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais sistémicos devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose (ver secção 4.5).

Os homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos de barreira durante o tratamento com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose.

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a utilização de tepotinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base no mecanismo de ação e em achados em animais, o tepotinib pode causar efeitos nefastos nos fetos, quando é administrado a mulheres grávidas.

TEPMETKO não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com tepotinib. As mulheres com potencial para engravidar ou os homens com parceiras com potencial para engravidar devem ser alertados acerca do potencial risco para o feto.

Amamentação

Não existem dados sobre a excreção de tepotinib ou dos seus metabolitos no leite humano ou sobre os seus efeitos nos lactentes ou na produção de leite. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em seres humanos sobre o efeito do tepotinib na fertilidade. Não foram observadas alterações morfológicas nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, exceto a secreção reduzida em vesículas seminais de ratos macho para uma exposição clínica humana comparável (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TEPMETKO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em $\geq 20\%$ dos doentes expostos ao tepotinib com a dose recomendada na indicação-alvo são edema (77,3% dos doentes), principalmente edema periférico (65,6%), náuseas (30,2%), hipoalbuminemia (28,5%), diarreia (27,8%) e aumento da creatinina (27,1%).

As reações adversas graves mais frequentes em $\geq 1\%$ dos doentes são edema periférico (3,1%), edema generalizado (2,1%) e DPI (1,4%).

A percentagem de doentes que tiveram acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação permanente do tratamento é de 23,7%. As reações adversas mais frequentes que resultaram na descontinuação permanente do tratamento em $\geq 1\%$ dos doentes são edema periférico (4,5%), edema (1,0%), edema genital (1,0%) e DPI (1,0%).

A percentagem de doentes que tiveram acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação temporária do tratamento é de 49,1%. As reações adversas mais frequentes que resultaram na descontinuação temporária do tratamento em $\geq 2\%$ dos doentes são edema periférico (18,6%), aumento da creatinina (5,8%), edema generalizado (3,8%), edema (3,8%), aumento da ALT (2,7%), náuseas (2,7%) e aumento da amilase (2,1%).

A percentagem de doentes que tiveram acontecimentos adversos que resultaram na redução da dose é de 34,0%. As reações adversas mais frequentes que resultaram na redução da dose em $\geq 2\%$ dos doentes são edema periférico (15,1%), aumento da creatinina (3,1%), edema generalizado (2,7%) e edema (2,4%).

Lista de reações adversas

As reações adversas descritas na lista a seguir refletem a exposição ao tepotinib em 484 doentes com diversos tumores sólidos incluídos em cinco estudos em regime aberto, nos quais os doentes receberam tepotinib como agente único com uma dose de 450 mg uma vez por dia. As frequências das reações adversas baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos por todas as causas identificados em 291 doentes expostos ao tepotinib com a dose recomendada na indicação-alvo, enquanto que as frequências das alterações de parâmetros laboratoriais se baseiam num agravamento em relação ao início do estudo de, pelo menos, 1 grau e em alterações para grau ≥ 3 . A mediana da duração do tratamento foi de 27,6 semanas (intervalo de 0 a 220).

As frequências apresentadas poderão não ser totalmente atribuíveis ao tepotinib, mas poderão conter contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados concomitantemente.

A gravidade das reações adversas foi avaliada com base na escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), definindo grau 1 = ligeiro, grau 2 = moderado, grau 3 = grave, grau 4 = potencialmente fatal e grau 5 = morte.

As seguintes definições aplicam-se à terminologia da frequência utilizada daqui em diante:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

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

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Reações adversas em doentes com CPNPC com alterações *skipping* no METex14 (VISION)

Classe de sistemas de órgãos/reação adversa	TEPMETKO N=291		
	Categoria de frequência	Todos os graus %	Grau ≥ 3 %
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>			
Diminuição da albumina *	Muito frequentes	76	7,9
<u>Cardiopatias</u>			
Prolongamento do QT*	Frequentes	2,1	
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>			
Reações semelhantes a DPI ^{a*}	Frequentes	2,7	0,3
<u>Doenças gastrointestinais</u>			
Náuseas	Muito frequentes	30	1,0
Diarreia	Muito frequentes	28	0,3
Aumento da amilase *	Muito frequentes	23	4,5
Aumento da lipase *	Muito frequentes	18	4,5
Vómitos	Muito frequentes	14	1,0

Classe de sistemas de órgãos/reação adversa	TEPMETKO N=291		
	Categoria de frequência	Todos os graus %	Grau ≥ 3 %
<u>Afeções hepatobiliares</u>			
Aumento da fosfatase alcalina (ALP) *	Muito frequentes	48	1,7
Aumento da alanina aminotransferase (ALT) *	Muito frequentes	43	4,1
Aumento da aspartato aminotransferase (AST) *	Muito frequentes	34	3,1
<u>Doenças renais e urinárias</u>			
Aumento da creatinina *	Muito frequentes	55	0,3
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>			
Edema ^{b*}	Muito frequentes	77	13

* É fornecida a seguir informação adicional sobre a respetiva reação adversa.

a inclui os termos doença pulmonar intersticial, pneumonite, insuficiência respiratória aguda

b inclui os termos edema periférico, edema, edema generalizado, edema genital, edema da face, edema localizado, edema periorbital, inchaço periférico, edema do escroto

Descrição de reações adversas selecionadas

Doença pulmonar intersticial

Foi reportada doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações semelhantes a DPI em 8 (2,7%) doentes, incluindo 1 caso de Grau 3 ou superior; ocorreram casos graves em 4 doentes (1,4%) e 1 caso foi fatal. O tratamento foi descontinuado permanentemente em 5 doentes e temporariamente em 3 doentes. O tempo mediano até ao início de DPI foi de 9,4 semanas. Para recomendações clínicas, ver secções 4.2 e 4.4.

Aumento das enzimas hepáticas

Os aumentos da ALT e/ou AST resultaram na descontinuação permanente do tratamento num doente e resultaram raramente na descontinuação temporária (3,1%) ou na redução da dose (0,7%) de tepotinib. O tempo mediano até ao início do aumento da ALT e/ou AST de qualquer grau, notificado como sendo um acontecimento adverso pelos investigadores, foi de 6,1 semanas e o tempo mediano até à resolução foi de 4,9 semanas; 82% dos doentes recuperaram de todos os acontecimentos. Para recomendações clínicas, ver secções 4.2 e 4.4.

O aumento da ALP não resultou em reduções da dose ou em descontinuações temporárias ou permanentes do tratamento. O aumento observado da ALP não foi associado a colestase. O tempo mediano até ao início do aumento da ALP de qualquer grau, notificado como sendo um acontecimento adverso pelos investigadores, foi de 4,4 semanas e o tempo mediano até à resolução foi de 11 semanas; 60% dos doentes recuperaram de todos os acontecimentos.

Edema

Os acontecimentos reportados com mais frequência foram edema periférico (65,6% dos doentes), seguido de edema (9,3%) e edema generalizado (5,8%). O tempo mediano até ao aparecimento de edema de qualquer grau foi de 9,0 semanas e a mediana do tempo até à resolução foi de 69 semanas; 17% dos doentes recuperaram de todos os acontecimentos. A percentagem de doentes que tiveram acontecimentos de edema que resultaram na descontinuação permanente do tratamento foi de 7,2%, dos quais 4,5% tiveram edema periférico. Ocorreu descontinuação temporária do tratamento em 26% dos doentes e 21% dos doentes tiveram reduções da dose devido a edema. Com mais frequência, o edema periférico resultou em descontinuação temporária do tratamento e em reduções da dose (19% e 15%, respetivamente). Acontecimentos de edema generalizado resultaram em redução da dose em 2,7% dos doentes, em descontinuação temporária do tratamento em 3,8% e em descontinuação permanente em 0,7%.

Aumento da creatinina

O aumento da creatinina resultou na descontinuação permanente do tratamento em 2 (0,7%) doentes, na descontinuação temporária do tratamento em 5,8% dos doentes e na redução da dose em 3,1% dos doentes. O tempo mediano até ao início do aumento da creatinina, notificado como sendo um acontecimento adverso pelos investigadores, foi de 3,1 semanas e o tempo mediano até à resolução foi de 11 semanas; 61% dos doentes recuperaram de todos os acontecimentos. Pensa-se que os aumentos da creatinina observados ocorrem principalmente devido à inibição da secreção tubular renal (ver secção 4.4).

Hipoalbuminemia

A hipoalbuminemia aparentava ser de longa duração, mas não resultou em descontinuação permanente do tratamento. A redução da dose (1,0%) e a descontinuação temporária (1,4%) foram raras. O tempo mediano até ao aparecimento de hipoalbuminemia de qualquer grau, notificado como sendo um acontecimento adverso pelos investigadores, foi de 9,4 semanas e não foi possível estimar o tempo mediano até à resolução; 27% dos doentes recuperaram de todos os acontecimentos.

Aumento da amilase ou da lipase

Os aumentos da amilase ou da lipase notificados como sendo um acontecimento adverso pelos investigadores, foram assintomáticos e não foram associados a pancreatite. Ocorreu descontinuação temporária do tratamento em 3,1% dos doentes e não ocorreram descontinuações permanentes do tratamento ou reduções da dose. O tempo mediano até ao início do aumento da lipase/amilase de qualquer grau foi de 12 semanas e o tempo mediano até à resolução foi de 5,9 semanas; 65% dos doentes recuperaram de todos os acontecimentos.

Prolongamento do QTc

Foi observado prolongamento do QTcF para > 500 ms em 6 doentes (2,1%) e um prolongamento do QTcF de, pelo menos, 60 ms em relação ao início do estudo em 15 doentes (5,2%) (ver secção 4.4). Os casos foram isolados e assintomáticos; desconhece-se o significado clínico.

Informação adicional sobre populações especiais

Idosos

Dos 291 doentes com alterações *skipping* no *MET*ex14 no estudo VISION que receberam 450 mg de tepotinib uma vez por dia, 78% tinham idade igual ou superior a 65 anos e 8% tinham idade igual ou superior a 85 anos. A ocorrência de acontecimentos de grau ≥ 3 aumentou com a idade. Os acontecimentos graves relacionados com o tratamento foram mais frequentes nos doentes com idade ≥ 75 anos e < 85 anos (19,8%) ou naqueles com idade ≥ 85 anos (20,8%) comparativamente aos doentes com menos de 65 anos (7,8%), embora esta comparação esteja limitada pelo tamanho reduzido da amostra de doentes com ≥ 85 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Peço-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

O tepotinib foi estudado com doses de até 1 261 mg, mas a experiência com doses superiores à dose terapêutica recomendada é limitada.

É de esperar que os sintomas de sobredosagem estejam dentro da gama de reações adversas conhecidas (ver secção 4.8). Não existe um antídoto específico para TEPMETKO. O tratamento de uma sobredosagem é dirigido aos sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros inibidores das tirosinacinasas, código ATC: L01EX21

Mecanismo de ação

O tepotinib, uma pequena molécula, é um inibidor tipo I reversível do MET, ATP (adenosina trifosfato)-competitivo. O tepotinib bloqueia a fosforilação do MET e a sinalização a jusante dependente do MET, tais como as vias da fosfatidilinositol 3-cinase/proteína cinase B (PI3K/Akt) e a da proteína cinase ativada por mitogénio/cinase regulada por sinal extracelular (MAPK/ERK) de uma forma dependente da dose.

O tepotinib demonstrou atividade antitumoral pronunciada em tumores com ativação oncogénica do *MET*, tais como alterações *skipping* no *MET*ex14.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Na análise concentração-QTc, foi observado um aumento do intervalo QTc dependente da concentração. Na dose recomendada, não foram detetados grandes aumentos médios do QTc (ou seja, > 20 ms) em doentes com diversos tumores sólidos. O efeito do tepotinib no QTc com exposições supratrapêuticas não foi avaliado. Ver secções 4.4 e 4.8.

Deteção do estado de skipping no METex14

Em estudos clínicos, a identificação de alterações *skipping* no METex14 foi realizada através de sequenciação de nova geração (NGS) utilizando ARN ou ADN (1 doente) extraído de tecido tumoral fixado em formalina e embebido em parafina (FFPE – *formalin-fixed paraffin embedded*) ou utilizando ADN livre de células circulantes no plasma. Adicionalmente, estava disponível para os doentes no Japão um método específico para a deteção de alterações *skipping* no METex14, a partir de amostras de tecido fresco congelado, baseado na reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) de ARN.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tepotinib foi avaliada num estudo multicêntrico, em regime aberto, de braço único (VISION) em doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com alterações *skipping* no METex14 (n = 275). Os doentes tinham um estado de *performance* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) de 0 a 1 e nunca tinham recebido tratamento ou tinham progredido com até 2 linhas anteriores de tratamento sistémico. Foram permitidos com metástases no sistema nervoso central neurologicamente estáveis. Foram excluídos doentes com alterações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou da cinase do linfoma anaplásico (ALK). Os doentes receberam tepotinib como terapêutica em primeira linha (50%), em segunda linha (32%) ou em linha mais avançada (18%).

Os doentes que receberam tepotinib para a terapêutica de segunda linha ou de linha mais avançada (n = 138) tinham uma idade mediana de 71 anos (intervalo de 41 a 89), 51% eram do sexo feminino e 49% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era branca (55%), seguindo-se doentes asiáticos (38%) e os doentes nunca tinham fumado (54%) ou eram ex-fumadores (29%). A maioria dos doentes tinha ≥ 65 anos de idade (75%) e 36% dos doentes tinham ≥ 75 anos de idade. A maioria (96%) dos doentes tinha doença de estágio IV e 80% tinham histologia de adenocarcinoma. Treze por cento dos doentes tinham metástases cerebrais estáveis. Oitenta e seis por cento (86%) dos doentes tinham recebido terapia antineoplásica prévia contendo platina e 53% dos doentes tinham recebido imunoterapia antineoplásica prévia, incluindo 37% dos doentes que tinham recebido imunoterapia em monoterapia. O *skipping* no METex14 foi detetado prospetivamente através de testes em tecido tumoral em 43% dos doentes e de testes em plasma em 36% dos doentes; 21% dos doentes testaram positivo com ambos os métodos.

Os doentes receberam 450 mg de tepotinib uma vez por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana da duração do tratamento foi de 6,67 meses (intervalo de 0,03 a 50,60).

O parâmetro primário de avaliação de eficácia foi a resposta objetiva confirmada (resposta completa ou resposta parcial), de acordo com os *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1) e conforme avaliado por uma Comissão de Revisão Independente (CRI). Os parâmetros adicionais de avaliação de eficácia incluíram a duração da resposta e a sobrevivência livre de progressão avaliadas pela CRI, bem como a sobrevivência global.

Resultados clínicos no estudo VISION segundo a avaliação da CRI

Parâmetro da eficácia	População geral N = 275	Doentes previamente tratados N = 138
Taxa de resposta objetiva (ORR), % ^α [IC de 95%]	49,1 [43,0; 55,2]	44,2 [35,8; 52,9]
Mediana da duração da resposta (mDoR), meses ^β [IC de 95%]	13,8 [9,9; 19,4]	11,1 [8,4; 18,5]

CRI = Comissão de Revisão Independente, IC = intervalo de confiança

^α Inclui apenas resposta parcial

^β Estimativas do limite de produtos (Kaplan-Meier), IC de 95% para a mediana utilizando o método de Brookmeyer e Crowley

O resultado da eficácia foi independente da modalidade de teste (no plasma ou em amostras tumorais) utilizado para estabelecer o estado de *skipping* do *MET*ex14. Foram observados resultados de eficácia consistentes nos subgrupos por terapêutica anterior, presença de metástases cerebrais ou idade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TEPMETKO em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Foi observada uma biodisponibilidade absoluta média de 71,6% para uma dose única de 450 mg de tepotinib administrada no estado prandial; a mediana do tempo até à C_{max} foi de 8 horas (intervalo de 6 a 12 horas).

A presença de alimentos (pequeno-almoço *standard* com elevado teor de gordura e de calorias) aumentou a AUC do tepotinib em cerca de 1,6 vezes e a C_{max} para o dobro.

Distribuição

No plasma humano, o tepotinib tem uma elevada ligação às proteínas (98%). O volume de distribuição médio (V_z) do tepotinib após uma dose intravenosa com marcador (média geométrica e CV% geométrico) foi de 574 l (14,4%).

Estudos *in vitro* indicam que o tepotinib é um substrato da glicoproteína P (gp-P) (ver secção 4.5).

Biotransformação

Globalmente, o metabolismo é uma via principal de eliminação, mas nenhuma via metabólica isolada foi responsável por mais de 25% da eliminação do tepotinib. Foi identificado um único metabolito *major* em circulação no plasma, o MSC2571109A. Existe apenas uma pequena contribuição do metabolito *major* em circulação para a eficácia global do tepotinib nos humanos.

Estudos de interação farmacocinética in vitro

Efeitos do tepotinib noutros transportadores: o tepotinib ou o seu metabolito *major* em circulação inibem a gp-P, a BCRP, o OCT1 e 2 e o MATE1 e 2 para concentrações clinicamente relevantes. Para concentrações clinicamente relevantes, o tepotinib não representa qualquer risco para o polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP) 1B1 e o OATP1B3 ou o transportador de aniões orgânicos (OAT) 1 e 3.

Efeitos do tepotinib na UDP-glucuronosiltransferase (UGT): o tepotinib é um inibidor da UGT1A9 para concentrações clinicamente relevantes, mas desconhece-se a relevância clínica. O tepotinib ou o seu metabolito *major* em circulação não são inibidores de outras isoformas (UGT1A1/3/4/6 e 2B7/15/17) para concentrações clinicamente relevantes.

Efeitos do tepotinib nas enzimas do CYP 450: para concentrações clinicamente relevantes, nem o tepotinib nem o seu metabolito *major* em circulação representam um risco de inibição da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e da CYP2E1. O tepotinib ou o seu metabolito *major* em circulação não induzem a CYP1A2 e a 2B6.

Eliminação

Após a administração intravenosa de doses únicas, foi observada uma depuração sistémica total (média geométrica e CV% geométrico) de 12,8 l/h.

Após a administração oral de uma única dose de 450 mg de tepotinib radiomarcado, o tepotinib foi excretado principalmente nas fezes (aproximadamente 78% da dose foi recuperada nas fezes), com a excreção urinária a representar uma via de excreção menor.

A excreção biliar do tepotinib é uma das vias de eliminação principais. O tepotinib inalterado representou 45% e 7% da dose radioativa total nas fezes e na urina, respetivamente. O metabolito *major* em circulação foi responsável por apenas 3% da dose radioativa total nas fezes.

A semivida efetiva para o tepotinib é de aproximadamente 32 h. Após múltiplas administrações diárias de 450 mg de tepotinib, a mediana de acumulação foi de 2,5 vezes para a C_{max} e de 3,3 vezes para a AUC_{0-24h} .

Dependência da dose e do tempo

A exposição ao tepotinib aumenta aproximadamente em proporção com a dose dentro do intervalo de doses clinicamente relevantes, até 450 mg. A farmacocinética do tepotinib não se alterou em relação ao tempo.

Populações especiais

Uma análise da cinética populacional não demonstrou um efeito clinicamente significativo da idade (intervalo dos 18 aos 89 anos), raça, sexo ou peso corporal na farmacocinética do tepotinib. Os dados referentes a outras etnias, que não caucasianos ou asiáticos, são limitados.

Compromisso renal

Não se constatou qualquer alteração clinicamente significativa na exposição em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado. Não foram incluídos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) nos estudos clínicos.

Compromisso hepático

Após uma dose oral única de 450 mg, a exposição ao tepotinib foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) e foi ligeiramente inferior (AUC 13% inferior e C_{max} 29% inferior) em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B) comparativamente a indivíduos saudáveis. Com base nas concentrações de tepotinib não ligado, a AUC foi cerca de 13% e 24% superior em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente, comparado com indivíduos saudáveis. A farmacocinética do tepotinib não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh Classe C).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança ou toxicidade de dose repetida.

Genotoxicidade

Não foram observados efeitos mutagénicos ou genotóxicos do tepotinib em estudos *in vitro* e *in vivo*. Contudo, a dose máxima exequível utilizada no teste do micronúcleo *in vivo* em ratos forneceu uma estimativa da exposição sistémica quase 3 vezes inferior à exposição plasmática clínica. O metabolito *major* em circulação demonstrou ser não mutagénico.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico do tepotinib.

Toxicidade reprodutiva

Num primeiro estudo oral de desenvolvimento embriofetal, coelhas prenhas receberam doses de 50 mg, 150 mg e 450 mg de cloridrato hidratado de tepotinib por kg por dia durante a organogénese. A dose de 450 mg por kg (aproximadamente 61% da exposição humana com a dose recomendada de 450 mg de TEPMETKO uma vez por dia baseada na AUC) foi descontinuada devido a efeitos tóxicos maternos graves. No grupo de 150 mg por kg (aproximadamente 40% da exposição humana com a dose clínica de 450 mg), dois animais abortaram e um animal morreu prematuramente. O peso corporal fetal médio diminuiu com doses ≥ 150 mg por kg por dia. Foi observado um aumento dependente da dose de malformações esqueléticas, incluindo má rotação das patas dianteiras e/ou traseiras com a ocorrência concomitante de deformação da omoplata e/ou mau posicionamento da clavícula e/ou do calcâneo e/ou astrágalo com 50 mg por kg (aproximadamente 14% da exposição humana com a dose clínica de 450 mg) e com 150 mg por kg por dia.

No segundo estudo de desenvolvimento embriofetal, coelhas prenhas receberam doses orais de 0,5 mg, 5 mg e 25 mg de cloridrato hidratado de tepotinib por kg por dia durante a organogénese. Foram observados dois fetos malformados com má rotação dos membros traseiros: um no grupo de 5 mg por kg (aproximadamente 0,21% da exposição humana com a dose recomendada de 450 mg de TEPMETKO uma vez por dia baseada na AUC) e um no grupo de 25 mg por kg (aproximadamente 1,3% da exposição humana com a dose clínica de 450 mg), juntamente com uma incidência aumentada generalizada de fetos com hiperextensão dos membros traseiros.

Não foram realizados estudos de fertilidade com o tepotinib para avaliar o possível compromisso da fertilidade. Não foram observadas alterações morfológicas nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, exceto a secreção reduzida em vesículas seminais em ratos macho num estudo de 4 semanas de toxicidade de dose repetida com 450 mg por kg por dia (comparável à exposição humana com a dose clínica de 450 mg).

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o tepotinib tem o potencial para ser muito persistente e tóxico para o ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina

Película de revestimento

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Macrogol
Triacetina
Óxido de ferro vermelho (E172)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/poli(cloreto de vinilo)-polietileno-poli(cloreto de vinilideno)-polietileno-poli(cloreto de vinilo) (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Apresentação de 60 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento poderá representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1596/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TEPMETKO 225 mg comprimidos revestidos por película
tepotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 225 mg de tepotinib (sob a forma de cloridrato hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para obter informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1596/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tepmetko

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

TEPMETKO 225 mg comprimidos
tepotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Europe B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TEPMETKO 225 mg comprimidos revestidos por película tepotinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TEPMETKO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar TEPMETKO
3. Como tomar TEPMETKO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TEPMETKO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TEPMETKO e para que é utilizado

TEPMETKO contém a substância ativa tepotinib. Pertence a um grupo de medicamentos chamados “inibidores da proteína cinase”, que são utilizados para o tratamento do cancro.

TEPMETKO é utilizado para tratar adultos com cancro do pulmão que se tenha espalhado para outras partes do corpo ou que não pode ser removido por cirurgia. Este medicamento é administrado quando as células cancerígenas possuem uma alteração no gene *MET* (fator de transição epitélio-mesênquima) e o tratamento prévio não tiver ajudado a parar a sua doença.

Uma alteração no gene *MET* pode resultar na produção de uma proteína anormal, a qual pode, por sua vez, causar um crescimento celular descontrolado e cancro. Ao bloquear a ação da proteína anormal, TEPMETKO poderá atrasar ou parar o crescimento do cancro. Poderá também ajudar a diminuir o tamanho dos tumores.

2. O que precisa de saber antes de tomar TEPMETKO

Não tome TEPMETKO

- se tem alergia ao tepotinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se tiver alguma dúvida.

Problemas respiratórios ou pulmonares

TEPMETKO pode, por vezes, causar dificuldades respiratórias súbitas que podem surgir associadas a febre e tosse. Informe o seu médico imediatamente se desenvolver quaisquer sintomas novos ou agravamento de sintomas (ver secção 4), pois podem ser sinais de uma doença grave dos pulmões (doença pulmonar intersticial) que precisa da assistência médica imediata. O seu médico poderá precisar de o tratar com outros medicamentos e de interromper o seu tratamento com TEPMETKO.

Monitorização da função hepática

O seu médico vai pedir análises ao sangue para verificar quão bem está o seu fígado a funcionar antes de ser tratado com TEPMETKO, e conforme necessário durante o tratamento.

Monitorização da função cardíaca

O seu médico poderá pedir um ECG, conforme necessário durante o tratamento, para verificar se TEPMETKO afeta o seu ritmo cardíaco.

Contraceção

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez pois pode ser prejudicial para os fetos. Os homens e as mulheres devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose. O seu médico irá aconselhá-lo sobre os métodos de contraceção adequados. Ver “Gravidez” a seguir.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não foi estudado em doentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e TEPMETKO

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos poderão afetar a forma como TEPMETKO atua:

- carbamazepina – utilizada para tratar ataques epiléticos (convulsões) ou dor nos nervos
- fenitoína – utilizada para tratar ataques epiléticos (convulsões)
- rifampicina – utilizada para tratar a tuberculose (TB)
- hipericão – um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão
- itraconazol ou cetoconazol – utilizados para tratar infeções fúngicas
- ritonavir, saquinavir ou nelfinavir – utilizados para tratar infeções pelo VIH
- quinidina ou verapamilo – utilizados para tratar o batimento cardíaco irregular

TEPMETKO poderá afetar a forma como os seguintes medicamentos atuam e/ou aumentar os efeitos indesejáveis destes medicamentos:

- dabigatrano – utilizado para prevenir o AVC ou trombose venosa/embolia pulmonar
- digoxina – utilizada para tratar o batimento cardíaco irregular e outros problemas do coração
- aliscireno – utilizado para tratar a tensão arterial alta
- everolímus – utilizado para tratar o cancro
- sirolímus – utilizado para prevenir a rejeição de órgãos em doentes transplantados
- rosuvastatina – utilizada para tratar níveis elevados de gordura no sangue
- metotrexato – utilizado para tratar doenças inflamatórias e cancro
- topotecano – utilizado para tratar cancro
- metformina – utilizada para tratar a diabetes

Gravidez e amamentação

Gravidez

Não tome TEPMETKO se estiver grávida ou suspeitar que está grávida, salvo indicação do seu médico. Este medicamento pode ser prejudicial para o feto. Recomenda-se a realização de um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com TEPMETKO.

Contraceção masculina e feminina

Se é uma mulher e pode ter filhos, tem de utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar engravidar durante o tratamento com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose. Fale com o seu médico se toma contraceptivos hormonais (p. ex., “a pílula”), pois vai precisar de um segundo método contraceptivo durante esse período.

Se é um homem, tem de utilizar um método contraceptivo de barreira para evitar que a sua parceira engravide enquanto está a ser tratado com TEPMETKO e, pelo menos, 1 semana após a última dose.

O seu médico irá aconselhá-lo acerca dos métodos contraceptivos adequados.

Amamentação

Desconhece-se se TEPMETKO pode passar para o bebé através do leite materno. Pare de amamentar o seu bebé enquanto estiver a ser tratada com este medicamento e, pelo menos, 1 semana após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de TEPMETKO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

TEPMETKO contém lactose

TEPMETKO contém 4,4 mg de lactose mono-hidratada em cada comprimido. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar TEPMETKO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 2 comprimidos de TEPMETKO tomados por via oral (pela boca) uma vez por dia. Poderá continuar a tomar este medicamento diariamente enquanto lhe for benéfico e desde que não tenha efeitos indesejáveis intoleráveis. No caso de efeitos indesejáveis intoleráveis, o seu médico poderá aconselhá-lo a reduzir a dose para 1 comprimido por dia ou a interromper o tratamento durante alguns dias.

Tome os comprimidos com alimentos ou logo a seguir a uma refeição, engula-os inteiros e não os mastigue. Isso irá garantir que a dose inteira entra no seu organismo.

Se tomar mais TEPMETKO do que deveria

A experiência com sobredosagem de TEPMETKO é limitada. Muito provavelmente, os sintomas de sobredosagem serão semelhantes aos mencionados na secção sobre efeitos indesejáveis possíveis (ver secção 4). Se tomar mais TEPMETKO do que deveria, fale com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar TEPMETKO

Caso se tenha esquecido de uma dose de TEPMETKO, tome-a assim que se lembrar. Se faltarem 8 horas ou menos para a dose seguinte, omita a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Problemas respiratórios ou pulmonares

Informe o seu médico imediatamente se desenvolver quaisquer sintomas novos ou agravamento de sintomas, tais como dificuldade súbita em respirar, tosse ou febre. Estes podem ser sinais de uma doença dos pulmões grave (doença pulmonar intersticial) que precisa de assistência médica imediata. Este efeito indesejável é frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se tiver quaisquer outros efeitos indesejáveis. Estes podem incluir:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Inchaço causado pela acumulação de líquido no corpo (edema)
- Sentir-se enjoado (náuseas) ou ter vômitos
- Diarreia
- Níveis elevados de creatinina no sangue (um sinal de possíveis problemas de rins)
- Níveis elevados de alanina aminotransferase, de aspartato aminotransferase ou de fosfatase alcalina no sangue (um sinal de possíveis problemas de fígado)
- Níveis elevados de amilase ou lipase no sangue (um sinal de possíveis problemas digestivos)
- Níveis reduzidos da proteína albumina no sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Alterações na atividade elétrica do coração observada no ECG (prolongamento do QT)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TEPMETKO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TEPMETKO

- A substância ativa é o tepotinib. Cada comprimido revestido por película contém 225 mg de tepotinib (sob a forma de cloridrato hidratado).
- Os outros componentes são manitol, sílica coloidal anidra, crospovidona, estearato de magnésio e celulose microcristalina no núcleo do comprimido e hipromelose, lactose mono-hidratada (ver secção 2, “TEPMETKO contém lactose”), macrogol, triacetina, óxido de ferro vermelho (E172) e dióxido de titânio (E171) na película de revestimento.

Qual o aspeto de TEPMETKO e conteúdo da embalagem

TEPMETKO comprimidos revestidos por película são comprimidos rosa esbranquiçados, ovais, biconvexos, com aproximadamente 18 x 9 mm de tamanho, com “M” gravado numa face e lisos na outra. Cada embalagem contém 60 comprimidos num blister transparente, que é composto por multicamadas e selado com película de alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.