



TEPMETKO®
cloridrato de tepotinibe monoidratado

Merck S/A
Bula para o profissional de saúde
Comprimidos revestidos 250 mg

TEPMETKO®

cloridrato de tepotinibe monoidratado

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 250 mg. Embalagem com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de tepotinibe monoidratado – 250 mg (equivalente a 225 mg de tepotinibe).

Excipientes: manitol, dióxido de silício, crospovidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol, triacetina, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TEPMETKO® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado (CPNPC), portando alterações em salto no gene do receptor de tirosina quinase *MET*, no éxon 14 (*skipping alterations*) (*METex14*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do tepotinibe foi avaliada em um estudo multicêntrico de braço único, aberto (VISION) em pacientes adultos com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, portando alterações em salto (*skipping alterations*) no *METex14* (n = 313). Foram incluídos pacientes com Status de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 a 1 e sem tratamento prévio ou que haviam progredido em até 2 linhas com terapias sistêmicas anteriores. Pacientes neurologicamente estáveis com metástases do sistema nervoso central eram permitidos. Foram excluídos pacientes com alterações de ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou linfoma anaplásico quinase (ALK).

Os pacientes tinham uma idade mediana de 72 anos (41 a 94), sendo a maioria com idade ≥ 65 anos (79%) e 41% dos pacientes tinham idade ≥ 75 anos, 51% eram do sexo feminino e 49% do sexo masculino. A maioria dos pacientes era da raça branca (62%), seguida pelos asiáticos (34%), e nunca fumaram (49%) ou eram ex-fumantes (45%).

A maioria dos pacientes apresentava doença em estágio IV (94%), 81% com histologia de adenocarcinoma. Treze por cento dos pacientes apresentavam metástases cerebrais estáveis. Os pacientes receberam tepotinibe como terapia de primeira linha (52%) ou segunda linha ou linha mais tardia (48%).

A alteração em salto (*skipping alteration*) no *METex14* foi testada prospectivamente por sequenciamento de próxima geração em tecido tumoral (à base de RNA) e/ou plasma (à base de ctDNA).

Os pacientes receberam 500 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A duração mediana do tratamento foi de 7,5 meses (faixa de 0,03 a 72 meses).

O desfecho primário de eficácia foi a resposta objetiva confirmada (resposta completa ou resposta parcial) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1), avaliados por um Comitê de Revisão Independente (IRC). Desfechos de eficácia adicionais incluíram duração da resposta e sobrevida livre de progressão avaliada pelo IRC, bem como a sobrevida global.

Tabela 1. Resultados clínicos no estudo VISION pela avaliação do IRC

Parâmetro de eficácia	Total (N=313)	Sem tratamento prévio (N=164)	Previamente tratados (N=149)
Taxa de resposta objetiva			
Taxa de resposta geral, n (%)	161 (51,4)	94 (57,3)	67 (45,0)
[IC de 95%]	(45,8, 57,1)	(49,4, 65,0)	(36,8, 53,3)
Resposta completa, n (%)	1 (0,3)	1 (0,6)	0
Resposta parcial, n (%)	160 (51,1)	93 (56,7)	67 (45,0)
Duração da resposta			
Mediana, meses ^a	18,0	46,4	12,6
[IC de 95%]	(12,4, 46,4)	(13,8, ne)	(9,5, 18,5)
≥ 6 meses, % de respondentes	65,8	66,0	65,7
≥ 9 meses, % de respondentes	49,7	51,1	47,8
≥ 12 meses, % de respondentes	38,5	40,4	35,8
Sobrevida livre de progressão			
Mediana, meses ^a	11,2	12,6	11,0
[IC de 95%]	(9,5, 13,8)	(9,7, 17,7)	(8,2, 13,7)
Sobrevida global			
Mediana, meses ^a	19,6	21,3	19,3
[IC de 95%]	(16,2, 22,9)	(14,2, 25,9)	(15,6, 22,3)

IRC = Comitê de Revisão Independente, IC = intervalo de confiança

ne = não estimado

^a O estimador limite-produto (Kaplan-Meier), IC de 95% para a mediana usando o método de Brookmeyer e Crowley

O resultado da eficácia foi independente da modalidade de teste (biópsia líquida ou biópsia de tecido tumoral) usada para estabelecer o status de alterações em salto (*skipping alterations*) no *MET*ex14. Foram observados resultados consistentes de eficácia em subgrupos por terapia anterior, presença de metástase cerebral ou idade.

Referências

Paik PK, et al. Tepotinib in Non–Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020 May 29 (VISION study).*

*Dados atualizados na seção “Resultados de Eficácia” pelo corte em novembro de 2022.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Demonstrou-se que a ativação oncogênica de MET promove a proliferação, sobrevivência, migração e invasão de células cancerígenas e a angiogênese tumoral, e está envolvida na resistência às terapias contra o câncer.

O tepotinibe é um inibidor (pequena molécula) adenosina trifosfato (ATP) tipo I-competitivo, seletivo, potente e reversível de MET. O tepotinibe bloqueia a fosforilação de MET e a sinalização *downstream* dependente de MET, como as vias da fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B e da proteína quinase ativada por mitogênio/quinase regulada por sinal extracelular de maneira dose-dependente.

O tratamento de células tumorais suscetíveis com tepotinibe inibiu a proliferação, crescimento independente da ancoragem e migração de células tumorais dependentes de MET. O tratamento de camundongos portadores de tumor com tepotinibe levou à inibição efetiva e sustentada da fosforilação de MET e a uma alteração nos biomarcadores farmacodinâmicos, indicando inibição da proliferação e aumento da apoptose das células tumorais, bem como a redução da angiogênese tumoral.

O tepotinibe inibiu o crescimento tumoral em vários modelos de tumores derivados de diversos tipos de câncer. A atividade antitumoral do tepotinibe foi particularmente pronunciada em tumores com ativação oncogênica de *MET*, como as alterações em salto (*skipping alterations*) no *MET*ex14. Além disso, o tratamento com tepotinibe preveniu a formação de metástases.

O tratamento com tepotinibe também levou à regressão dos modelos de metástase cerebral intracraniana estabelecidos a partir de modelos xenográficos derivados de pacientes com CPNPC com ativação oncogênica de *MET*. As concentrações não ligadas de tepotinibe no tecido cerebral de ratos no estado de equilíbrio foram aproximadamente 25% das concentrações correspondentes no plasma.

A contribuição do principal metabólito circulante para a atividade antitumoral do tepotinibe é considerada como sendo desprezível.

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros inibidores da proteína quinase.
Código ATC: L01EX21

Farmacodinâmica

Eletrofisiologia cardíaca

Em uma análise de exposição-QTc, o potencial de prolongamento do intervalo QTcF do tepotinibe foi avaliado em 392 pacientes com vários tumores sólidos após doses diárias únicas ou múltiplas de cloridrato de tepotinibe monoidratado, variando de 30 a 1.400 mg. O tepotinibe não prolongou o intervalo QTcF em uma extensão clinicamente relevante.

Farmacocinética

Absorção

Foi observada uma biodisponibilidade absoluta média de 71,6% para uma dose única de 500 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado administrada no estado alimentado; o tempo mediano para C_{max} foi de 8 horas (faixa de 6 a 12 horas).

A presença de alimentos (café da manhã com alto teor de gordura e alto teor calórico) aumentou a AUC do tepotinibe em cerca de 1,6 vezes e a C_{max} em 2 vezes.

Distribuição

No plasma humano, o tepotinibe é altamente ligado a proteínas (98%). O volume médio de distribuição (V_z) do tepotinibe após uma dose intravenosa de marcador (média geométrica e geoCV%) foi de 574 L (14,4%).

Estudos in vitro indicam que o tepotinibe é um substrato da glicoproteína P (gp-P). Embora não se espere que os inibidores de gp-P alterem a exposição ao tepotinibe em uma extensão clinicamente relevante, fortes indutores de gp-P podem ter o potencial de diminuir a exposição do tepotinibe.

Biotransformação

O metabolismo não é a principal via de eliminação. Nenhuma via metabólica foi responsável por mais de 25% da eliminação do tepotinibe. Apenas um metabolito plasmático circulante importante foi identificado. Existe apenas uma pequena contribuição do principal metabolito circulante para a eficácia geral do tepotinibe em humanos.

Eliminação

Após administração intravenosa de doses únicas, foi observada uma depuração sistêmica total (média geométrica e geoCV%) de 12,8 L/h.

O tepotinibe é principalmente excretado pelas fezes (aproximadamente 85% de recuperação total da radioatividade), sendo a excreção urinária uma via de excreção menor. Após uma administração oral única de uma dose radiomarcada de 500 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado, o tepotinibe inalterado representou 45% e 7% da radioatividade total nas fezes e na urina, respectivamente. O principal metabolito circulante representou apenas cerca de 3% da radioatividade total nas fezes.

A meia-vida eficaz do tepotinibe é de aproximadamente 32 h. Após várias administrações diárias de 500 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado, o acúmulo mediano foi de 2,5 vezes para a C_{max} e de 3,3 vezes para a AUC 0-24h.

Dependência de dose e tempo

A exposição ao cloridrato de tepotinibe monoidratado aumenta proporcionalmente à dose no intervalo de doses clinicamente relevantes até 500 mg. A farmacocinética do tepotinibe não mudou em relação ao tempo.

Populações especiais

Uma análise cinética populacional não mostrou nenhum efeito da idade (18 a 89 anos), raça, gênero ou peso corporal na farmacocinética do tepotinibe.

Insuficiência renal

Não houve alteração clinicamente significativa na exposição em pacientes com insuficiência renal leve e moderada. Pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min) não foram incluídos nos estudos clínicos.

Insuficiência hepática

Após uma dose oral única de 500 mg, a exposição ao cloridrato de tepotinibe monoidratado foi semelhante em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh) e foi levemente menor (-13% AUC e -29% C_{max}) em pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações plasmáticas livres de tepotinibe estavam em uma faixa semelhante em indivíduos saudáveis, pacientes com comprometimento hepático leve e em pacientes com comprometimento hepático moderado. A farmacocinética do tepotinibe não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático severo (Child Pugh Classe C).

Estudos de interação farmacocinética

Estudos clínicos

Efeito dos indutores de CYP3A/gp-P no tepotinibe: Em participantes saudáveis, a coadministração de uma dose única de 500 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado com o indutor forte de CYP3A carbamazepina (300 mg duas vezes ao dia por 14 dias) diminuiu a AUC_{inf} de tepotinibe em 35% e C_{max} em 11% em comparação com a administração de tepotinibe sozinho.

Efeito dos inibidores de CYP3A/gp-P no tepotinibe: Em participantes saudáveis, a coadministração de uma dose única de 500 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado com o inibidor forte de CYP3A itraconazol (200 mg uma vez ao dia por 11 dias) aumentou a AUC_{inf} de tepotinibe em 22%, sem alteração na C_{max} de tepotinibe em comparação com a administração de tepotinibe sozinho.

Efeito do tepotinibe em substratos de CYP3A4: Várias administrações de 500 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado por via oral uma vez ao dia não tiveram efeito clinicamente relevante na farmacocinética do substrato sensível de CYP3A4, midazolam.

Efeito do tepotinibe em substratos da gp-P: O tepotinibe é um inibidor da gp-P. Várias administrações de cloridrato de tepotinibe monoidratado 500 mg por via oral uma vez ao dia tiveram um efeito leve na farmacocinética do substrato da gp-P sensível, etexilato de dabigatrana, aumentando sua AUC_t em aproximadamente 50% e a C_{max} em aproximadamente 40%.

Efeito de agentes redutores de ácido no tepotinibe: A administração concomitante de omeprazol não teve efeito acentuado no perfil farmacocinético do tepotinibe e seus metabólitos quando administrado em condições de alimentação.

Estudos *in vitro*

Efeitos do tepotinibe em outros transportadores: O tepotinibe ou seu principal metabólito circulante inibe BCRP, OCT 2 e MATE 2 em concentrações clinicamente relevantes. Em concentrações clinicamente relevantes, o tepotinibe representa um risco remoto para a bomba de exportação de sal biliar (BSEP), embora não apresente risco para o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) B3, transportador de ânions orgânicos (OAT) 1 e 3.

Efeitos do tepotinibe em UDP-glicuronosiltransferase (UGT): O risco perpetrador do tepotinibe ou seu principal metabólito circulante em UGT 1A1, 1A9 e 2B17 é considerado improvável, embora seja excluído das outras isoformas (UGT1A3/4/6 e 2B7/15).

Efeito do tepotinibe nas enzimas de CYP 450: Em concentrações clinicamente relevantes, nem o tepotinibe nem o principal metabólito circulante representam risco de inibição de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1. O tepotinibe ou seu principal metabólito circulante não induz CYP1A2 e 2B6.

Segurança não clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida oral foram realizados em ratos até 26 semanas e cães até 39 semanas.

Parâmetros hepatobiliares aumentados concomitantemente com colangite e pericolangite acentuadas foram observados em cães a partir de doses de 30 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado por kg por dia (aproximadamente 18% da exposição humana na dose

recomendada de TEPMETKO® 500 mg uma vez ao dia com base na AUC). Enzimas hepáticas levemente aumentadas foram observadas em ratos começando com doses de 15 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado por kg por dia (aproximadamente 3% da exposição humana na dose recomendada de TEPMETKO® 500 mg uma vez ao dia com base na AUC). Foram observados vômitos e diarreia em cães a partir de 2,5 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado por kg por dia e a exposições aproximadamente 0,3% da exposição humana na dose recomendada de 500 mg de TEPMETKO® com base na AUC. Todas as alterações mostraram-se reversíveis ou demonstradas indicações de reversibilidade ou melhoras.

Um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi estabelecido em 45 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado por kg por dia no estudo de 26 semanas em ratos e em 10 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado por kg por dia no estudo de 39 semanas em cães (ambos equivalentes a aproximadamente 4% da exposição humana na dose recomendada de 500 mg de TEPMETKO® com base na AUC).

Genotoxicidade

Não foram observados efeitos mutagênicos ou genotóxicos do tepotinibe em estudos *in vitro* e *in vivo*. O principal metabólito circulante também demonstrou não ser mutagênico.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico do tepotinibe.

Toxicidade de reprodução

Em um primeiro estudo de desenvolvimento embriofetal oral, coelhos prenhes receberam doses de 50, 150 e 450 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado por kg por dia durante a organogênese. A dose de 450 mg/kg foi descontinuada devido a efeitos tóxicos maternos severos. No grupo de 150 mg por kg, dois animais foram abortados e um animal morreu prematuramente. O peso corporal fetal médio diminuiu em doses ≥ 150 mg por kg por dia. Um aumento dependente da dose de malformações esqueléticas, incluindo rotações incorretas dos membros dianteiros e/ou traseiros com escápula deformada concomitante e/ou clavícula mal posicionada e/ou clavícula e calcânea e/ou tálus, foram observados em 50 e 150 mg por kg por dia.

No segundo estudo de desenvolvimento embriofetal, coelhos prenhes receberam doses orais de 0,5, 5 e 25 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado por kg por dia durante a organogênese. Foram observados dois fetos malformados com membros posteriores com má rotação (um no grupo de 5 mg/kg (aproximadamente 0,21% da exposição humana na dose recomendada de TEPMETKO® 500 mg uma vez ao dia com base na AUC) e um no grupo de 25 mg/kg), juntamente com uma incidência geralmente aumentada de fetos com hiperextensão dos membros posteriores.

Não foram realizados estudos de fertilidade de tepotinibe para avaliar o possível comprometimento da fertilidade. Não foram observadas alterações morfológicas nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença pulmonar intersticial / Pneumonite

Doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas semelhantes à DPI foram relatadas em 8 pacientes (2,6%) com CPNPC avançado com alterações em salto (*skipping alterations*) no METex14 que receberam tepotinibe em monoterapia no regime posológico recomendado (n=313), incluindo 1 caso de grau 3 ou superior; casos graves ocorreram em 4 pacientes (1,3%), sendo 1 caso fatal.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de reações semelhantes à DPI (ex.: dispneia, tosse, febre). TEPMETKO® deve ser suspenso e os pacientes devem ser imediatamente investigados para diagnóstico alternativo ou etiologia específica da doença pulmonar intersticial. TEPMETKO® deve ser permanentemente descontinuado se a doença pulmonar intersticial for confirmada e o paciente deve ser tratado adequadamente (vide “Modificação de dose para reações adversas”).

Aumento de ALT e/ou AST

Foi relatado aumento de ALT e/ou AST (vide “Descrição das reações adversas selecionadas”). Aumentos de ALT e/ou AST foram na maioria não graves e de grau baixo. O aumento de ALT e/ou AST não levou à descontinuação permanente do medicamento do estudo e raramente determinou a descontinuação temporária ou redução da dose.

Com base nos valores laboratoriais, foi observada piora nos níveis basais para grau 1 ou superior em 49,5% dos pacientes para ALT e 39,9% dos pacientes para AST no estudo VISION. Ocorreu piora para grau 3 ou superior em 4,9% dos pacientes para ALT e 3,6% dos pacientes para AST.

As enzimas hepáticas (ALT e AST) e a bilirrubina devem ser monitoradas antes do início do TEPMETKO® e, posteriormente, conforme indicação clínica. Se ocorrerem aumentos de grau 3 ou superior, é recomendada modificação da dose (vide “Modificação de dose para reações adversas”).

Toxicidade embriofetal

TEPMETKO® pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (vide “Gravidez e lactação”).

Mulheres com potencial para engravidar ou pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser avisados do risco potencial para o feto.

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TEPMETKO® e por pelo menos 1 semana após a última dose.

Pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem usar contracepção de barreira durante o tratamento com TEPMETKO® e por pelo menos 1 semana após a última dose.

Interpretação de testes laboratoriais

Estudos não clínicos sugerem que o tepotinibe ou seu principal metabólito inibem as proteínas transportadoras tubulares renais, nomeadamente, o transportador de cátions orgânicos OCT 2 e os transportadores de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas (MATE) 1 e 2 (vide “Farmacocinética”). A creatinina é um substrato desses transportadores, e os aumentos observados na creatinina (vide “Reações adversas”) podem ser o resultado da inibição da secreção tubular ativa em vez de lesão renal. Estimativas da função renal que dependem da

creatinina sérica (depuração de creatinina ou taxa de filtração glomerular estimada) devem ser interpretados com cautela, considerando esse efeito.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

TEPMETKO® não influencia a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção: Contém lactose (4,37 mg de lactose monoidratada/comprimido). Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Contracepção em homens e mulheres

O teste de gravidez é recomendado em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com TEPMETKO®.

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TEPMETKO® e por pelo menos 1 semana após a última dose.

Pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem usar contracepção de barreira durante o tratamento com TEPMETKO® e por pelo menos 1 semana após a última dose.

Gravidez

Não há dados clínicos sobre o uso de TEPMETKO® em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram teratogenicidade (vide “Segurança não clínica”). Com base no mecanismo de ação e achados em animais, o TEPMETKO® pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas.

TEPMETKO® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da paciente exija tratamento com tepotinibe. Mulheres com potencial para engravidar ou pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser avisados do risco potencial para o feto.

Lactação

Não existem dados sobre a secreção de tepotinibe ou seus metabólitos no leite humano ou sobre seus efeitos nos lactentes ou produção de leite. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TEPMETKO®.

Fertilidade

Não existem dados em humanos sobre o efeito de TEPMETKO® na fertilidade. Não foram observadas alterações morfológicas nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães (vide “Segurança não clínica”).

Categoria de risco D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substratos de gp-P

O tepotinibe pode inibir o transporte de substratos sensíveis de gp-P (vide “Farmacocinética”). O monitoramento dos efeitos clínicos de substâncias dependentes de gp-

P com um índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina) é recomendado durante a administração concomitante com TEPMETKO®.

Substratos de BCRP

O tepotinibe pode inibir o transporte de substratos sensíveis da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) (vide “Farmacocinética”). O monitoramento dos efeitos clínicos de substratos sensíveis ao BCRP é recomendado durante a administração concomitante com TEPMETKO®.

Metformina

Com base em dados *in vitro*, o tepotinibe ou seu metabólito podem ter o potencial de alterar a exposição à metformina coadministrada em humanos pela inibição de sua excreção renal mediada por transportadores de cátions orgânicos (OCT) 1 e 2 e transportadores de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas (MATE) 1 e 2 (vide “Farmacocinética”). É recomendado o monitoramento dos efeitos clínicos da metformina durante a administração concomitante com TEPMETKO®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e conservar na embalagem original para proteger da umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento: comprimidos revestidos branco-rosados, ovais e biconvexos, com a gravação “M” em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Seleção de pacientes para alterações em salto (*skipping alterations*) no METex14

As alterações em salto (*skipping alterations*) no METex14 devem ser confirmadas por um método de teste validado, usando ácidos nucleicos isolados de amostras de plasma ou tecido tumoral.

Dosagem recomendada

A dose recomendada de TEPMETKO® é de 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia com alimentos (equivalente a 450 mg de tepotinibe). O paciente deve administrar o TEPMETKO® aproximadamente no mesmo horário todos os dias. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Se uma dose diária for omitida, ela pode ser tomada assim que lembrada no mesmo dia, a menos que a próxima dose deva ser administrada em 8 horas.

Se ocorrer vômito após tomar uma dose de TEPMETKO®, os pacientes devem tomar a próxima dose no horário programado seguinte.

Modificação de dose para reações adversas

A redução da dose recomendada de TEPMETKO® para o tratamento das reações adversas é de 250 mg por via oral uma vez ao dia. As modificações de dosagem recomendadas de TEPMETKO® para reações adversas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Recomendação de modificação de dose e/ou descontinuação permanente decorrente de reações adversas

Reação adversa	Severidade	Modificação na dose
Doença Pulmonar Intersticial (DPI) / Pneumonite	Qualquer grau	Suspender TEPMETKO® na suspeita de DPI. Descontinuar permanentemente TEPMETKO® caso DPI seja confirmada.
Aumento de ALT e/ou AST, sem aumento de bilirrubina total	Grau 3	Suspender TEPMETKO® até recuperação dos níveis basais de ALT/AST. Caso a recuperação dos níveis basais ocorra no período de 7 dias, retomar TEPMETKO® com a mesma dose; caso contrário, retomar TEPMETKO® com uma dose reduzida.
	Grau 4	Descontinuar TEPMETKO® permanentemente.
Aumento de ALT e/ou AST, com aumento de bilirrubina total na ausência de colestase ou hemólise	ALT e/ou AST maior do que 3 vezes o limite superior normal (ULN), com bilirrubina total maior do que 2 vezes o ULN	Descontinuar TEPMETKO® permanentemente.
Outras reações adversas	Grau 3 ou superior	Reduzir TEPMETKO® para 250 mg até que a reação adversa regride para Grau 2 ou inferior.
		Uma interrupção temporária do tratamento com TEPMETKO® por não mais de 21 dias também pode ser considerada.

Insuficiência renal

Não é recomendado ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (depuração de creatinina de 30 a 89 mL/min) (vide “Farmacocinética”). A farmacocinética e a segurança do tepotinibe em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min) não foram estudadas; portanto, não é recomendado o uso de TEPMETKO® nesse grupo de pacientes.

Insuficiência hepática

Não é recomendado ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child Pugh) ou moderada (Classe B de Child Pugh) (vide “Farmacocinética”). A farmacocinética e a segurança do tepotinibe em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child Pugh) não foram estudadas; portanto, não é recomendado o uso de TEPMETKO® nesse grupo de pacientes.

Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com 65 anos ou mais (vide “Farmacocinética”). Dos 313 pacientes com alterações em salto (*skipping alterations*) no METex14 no estudo VISION que receberam 500 mg de cloridrato de tepotinibe monoidratado uma vez ao dia, 79% tinham 65 anos ou mais e 8% tinham 85 anos ou mais.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do TEPMETKO® em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas; portanto, não é recomendado o uso de TEPMETKO® nesse grupo de pacientes.

Administração

TEPMETKO® é administrado por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança do TEPMETKO® reflete a exposição ao tepotinibe em 313 pacientes com CPNPC avançado portando alterações em salto (*skipping alterations*) no METex14 incluídas no estudo clínico principal (VISION). As características dos pacientes no estudo VISION foram: idade mediana de 72 anos (faixa: 41 a 94 anos); idade inferior a 65 anos 21%; 49% do sexo masculino, 51% do sexo feminino; 62% brancos, 34% asiáticos. A duração mediana da exposição neste estudo foi de 7,5 meses (faixa de 0 a 72 meses).

As reações adversas mais comuns observadas no estudo VISION foram edema, principalmente edema periférico (72,5% dos pacientes), hipoalbuminemia (32,9%), náusea (31%) e aumento da creatinina (29,1%). As reações adversas graves mais comuns relatadas foram edema periférico (3,2%) e edema generalizado (1,9%).

O edema periférico foi a causa mais frequente de descontinuação permanente do tratamento (5,4%), descontinuação temporária do tratamento (19,8%) ou redução da dose (15,7%).

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muito rara ($<1/10.000$).

Tabela 3. Reações adversas em pacientes com CPNPC que apresentavam alterações em salto (*skipping alterations*) no METex14 (VISION)

		TEPMETKO® N=313	
Classe de sistema de órgãos/Reação adversa	Frequência	Todos os graus n (%)	Grau ≥ 3 n (%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Edema ^a	Muito comum	255 (81,5)	49 (15,7)
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito comum	97 (31,0)	4 (1,3)
Diarreia	Muito comum	90 (28,8)	2 (0,6)
Vômito	Muito comum	45 (14,4)	3 (1,0)
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Hipoalbuminemia ^b	Muito comum	106 (33,9)	20 (6,4)
Distúrbios hepatobiliares			
Aumento da alanina aminotransferase (ALT)	Muito comum	57 (18,2)	10 (3,2)
Aumento da aspartato aminotransferase (AST)	Comum	43 (13,7)	6 (1,9)
Aumento da fosfatase alcalina (ALP)	Comum	35 (11,2)	1 (0,3)

Investigações			
Aumento da creatinina ^c	Muito comum	95 (30,4)	4 (1,3)
Aumento de amilase ^d	Comum	36 (11,5)	10 (3,2)
Aumento da lipase	Comum	29 (9,3)	11 (3,5)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Doença pulmonar intersticial (DPI)* ^e	Comum	8 (2,6%)	1 (0,3)

* DPI por Avaliação Integrada

a inclui os termos edema periférico, edema, edema generalizado, edema genital, edema facial, edema localizado, edema periorbital, edema periférico, edema escrotal

b inclui os termos hipoalbuminemia, albumina sanguínea diminuída

c inclui os termos creatinina sanguínea aumentada, hipercreatinemia

d amilase aumentada, hiperamilasemia

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Aumento de enzimas hepáticas

Aumentos da ALP foram principalmente não graves e assintomáticos em estudos clínicos. O aumento da ALP não levou a nenhuma redução da dose, descontinuação temporária ou permanente. O aumento de ALP observado não foi associado à colestase. Com base nos valores laboratoriais, foi observada piora nos níveis basais para grau 1 ou superior em 51,6% dos pacientes com ALP no estudo VISION. Ocorreu piora para grau 3 ou superior em 1,6% dos pacientes.

Aumento da creatinina

Considera-se que os aumentos observados na creatinina ocorram devido à competição da secreção tubular renal (vide “Advertências e precauções”).

Com base em valores laboratoriais, foram reportadas alterações de pelo menos um grau na creatinina para 59,9% dos pacientes; três pacientes teve uma mudança no aumento de creatinina para grau 3.

Aumento de amilase ou lipase

Aumentos na amilase ou lipase foram geralmente assintomáticos e não estavam associados à pancreatite, podendo ser manejados sem redução da dose.

Com base nos valores laboratoriais, foi observada piora nos níveis basais para grau 1 ou superior em 24,9% dos pacientes para amilase e 21,2% dos pacientes para lipase no estudo VISION. Ocorreu piora para grau 3 ou superior em 5,3% dos pacientes para amilase e 5,3% dos pacientes para lipase.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O cloridrato de tepotinibe monoidratado foi investigado em doses de até 1.400 mg. Os sintomas de superdosagem não foram identificados. Não existe tratamento específico no caso de superdosagem com tepotinibe. Em caso de superdosagem, TEPMETKO[®] deve ser suspenso e iniciado tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0414

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza - CRF-RJ nº 23277

Fabricado por:

Merck Healthcare KGaA

Darmstadt – Alemanha

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevideu – Uruguai

Importado por **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/05/2023.



TEPMETKO - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/05/2023		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/05/2023		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Resultados de eficácia / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos 250 mg
16/01/2023	0045183/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/01/2023	0045183/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: Símbolo marcário no nome comercial do medicamento VPS: Características farmacológicas / Interações medicamentosas / Símbolo marcário no nome comercial do medicamento	VP/VPS	Comprimidos revestidos 250 mg
14/10/2021	4064478/21-5	10458 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2020	3249196/20-4	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	DOU 28/06/2021 (Resolução - RE 2.488/2021)	Versão inicial de lançamento.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 250 mg