República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Disposición

Número: DI-2025-153-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Enero de 2025

Referencia: EX-2024-89849565-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-89849565-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO MERCK S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto, rótulos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TEPMETKO / TEPOTINIB; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 225 mg; aprobada por Certificado Nº 59.602.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO MERCK S.A propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada TEPMETKO / TEPOTINIB; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 225 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-141881504-APN-DERM#ANMAT, los nuevos rótulos obrantes en los documentos IF-2024-141881258-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-141880494-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-141881694-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 59.602 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto, rótulos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-89849565-APN-DGA#ANMAT

lp

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2025.01.07 15:42:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Enriqueta Maria Pearson
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.01.07 15:42:22 -03:00

Proyecto de Prospecto
(Información para prescribir)

TEPMETKO
Tepotinib 225 mg
Comprimidos recubiertos

Industria alemana. **Venta bajo receta archivada**

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:
Fase Interna (gránulos)
Tepotinib* ..... 225,00 mg
manitol..... 372,00 mg
celulosa microcristalina..... 33,33 mg
crospovidona..... 8,00 mg
estearato de magnesio..... 3,33 mg
Fase exterior (núcleo del comprimido)
manitol..... 83,33 mg
crospovidona..... 16,67 mg
estearato de magnesio..... 16,67 mg
dióxido de silicio coloidal..... 8,33 mg
celulosa microcristalina..... 41,67 mg
Recubrimiento:
Opadry II rosa (33G240013)..... 20,83 mg
compuesto por
hipromelosa..... 8,33 mg
dióxido de titanio..... 5,17 mg
lactosa monohidrato..... 4,37 mg
polietilenglicol..... 1,67 mg
triacetina..... 1,25 mg
óxido de hierro rojo..... 0,03 mg

*(225mg de fracción activa / base libre de Tepotinib como clorhidrato de tepotinib monohidratado 250 mg)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, otros inhibidores de la proteína quinasa

Código ATC L01EX21

DESCRIPCIÓN

Tepotinib es un compuesto antineoplásico. Tepotinib es un inhibidor Tipo I, reversible, que compite con la adenosina trifosfato (ATP). Se trata de un inhibidor, disponible por vía oral, del receptor tirosina quinasa del factor de transición epitelio-mesenquimático (relacionado con proteínas: MET; relacionado con genes: *MET*).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INDICACIÓN

Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico que albergan alteraciones por omisión ("skipping") del exón 14 en la secuencia de MET (transición epitelio-mesenquimática).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Tepotinib es un inhibidor de quinasa dirigido a MET, incluidas las variantes con alteraciones por omisión del exon 14 (METex14). Tepotinib inhibe la fosforilación de MET dependiente e independiente del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y las vías de señalización corriente abajo dependientes del MET. Tepotinib también inhibió los receptores de melatonina 2 e imidazolina 1 a concentraciones clínicamente alcanzables. *In vitro*, tepotinib inhibió la proliferación de células tumorales, el crecimiento independiente del anclaje y la migración de células tumorales MET dependientes. En ratones implantados con líneas celulares tumorales con activación oncogénica del MET, incluyendo las alteraciones por omisión del *MET*ex14, tepotinib inhibió el crecimiento tumoral, condujo a la inhibición sostenida de la fosforilación MET, y, en un modelo, disminuyó la formación de metástasis.

Efectos farmacodinámicos

Respuesta a exposición

Las relaciones exposición-respuesta a tepotinib y el transcurso de tiempo de la respuesta farmacodinámica no se han caracterizado completamente.

Electrofisiología cardíaca

En la dosis recomendada, no se detectaron grandes aumentos medios en QTc (es decir, > 20 ms) en pacientes con varios tumores sólidos. Se observó un aumento dependiente de la concentración en el intervalo QTc. El efecto QTc del tepotinib a exposiciones clínicas elevadas no ha sido evaluado.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de tepotinib se evaluó en pacientes con cáncer a los que se les administró 450 mg una vez al día, a menos que se especificara lo contrario. La exposición a tepotinib ($AUC_{0\text{-}12h}$ y $C_{max)}$ aumenta proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 27mg (0,06 veces la dosis diaria recomendada) a 450 mg. En la dosis recomendada, la media geométrica (coeficiente de variación [CV] %) de C_{max} en estado estacionario fue de 1.291 ng/mL (48,1%) y la $AUC_{0\text{-}24h}$ fue de 27.438 ng·h/mL (51,7%). El aclaramiento oral de tepotinib no cambió con el tiempo. La mediana de acumulación fue de 2,5 veces para la $C_{máx.}$ y 3,3 veces el $AUC_{0\text{-}24h}$ después de múltiples dosis diarias de tepotinib.

Absorción

La mediana de $T_{máx}$ de tepotinib es de 8 horas (rango de 6 a 12 horas). La media geométrica (CV%) de biodisponibilidad absoluta de TEPMETKO en el estado de alimentación fue del 71,6% (10,8%) en sujetos sanos.

Efecto de los Alimentos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La $AUC_{0\text{-}INF}$ media de tepotinib aumentó en 1,6 veces y la C_{max} aumentó en 2 veces, después de la administración de una comida alta en grasas y calorías (aproximadamente 800 a 1.000 calorías, 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500 a 600 calorías de grasa). La mediana de T_{max} pasó de 12 horas a 8 horas.

Distribución

La media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente (V_z/F) de tepotinib es de 1,038 L (24,3%). La unión a proteínas de tepotinib es del 98% y es independiente de la concentración de fármacos en exposiciones clínicamente relevantes.

Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) de tepotinib es de 23,8 L/h (87,5 %) y la vida media es de 32 horas después de la administración oral de TEPMETKO en pacientes con cáncer.

Metabolismo

Tepotinib es principalmente metabolizado por CYP3A4 y CYP2C8. Se ha identificado un metabolito plasmático circulante principal (M506).

Excreción

Después de una única administración oral de una dosis radiomarcada de 450 mg de tepotinib, aproximadamente el 85% de la dosis se recuperó en heces (45% sin cambios) y 13,6% en orina (7% sin cambios). El principal metabolito circulante M506 representó aproximadamente el 40,4% de la radiactividad total en plasma.

Poblaciones Específicas

No se observaron efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de tepotinib en función de la edad (18 a 89 años), raza/etnia (blanco, negro, asiático, japonés e hispano), sexo, peso corporal (35,5 a 136 kg), deterioro renal leve a moderado (CLcr 30 a 89 ml/min), o deterioro hepático leve a moderado (Child-Pugh A y B). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) y la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) en la farmacocinética del tepotinib.

Estudios de Interacción Farmacológica

Estudios Clínicos

Efecto de inductores de CYP y de la gp-P en tepotinib: en participantes sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de tepotinib con carbamazepina (300 mg dos veces al día durante 14 días), un inductor potente, disminuyó el AUCinf de tepotinib en un 35 % y la Cmax de tepotinib en un 11 % en comparación con la administración de tepotinib en monoterapia.

Efecto de inhibidores de CYP3A e inhibidores de la gp-P en tepotinib: en participantes sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de tepotinib con itraconazol (200 mg una vez al día durante 11 días), un inhibidor potente de CYP3A, aumentó el AUCinf del tepotinib en un 22 % sin variación de la Cmax de tepotinib en comparación con la administración de tepotinib en monoterapia.

Efecto de tepotinib en sustratos de la enzima CYP3A4: La administración múltiple de 450 mg de tepotinib por vía oral una vez al día no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del midazolam, un sustrato sensible de la enzima CYP3A4.

Efecto de tepotinib en sustratos de la gp-P: Tepotinib es un inhibidor de la gp-P. La múltiple administración de 450 mg de tepotinib por vía oral una vez al día tuvo un

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

efecto leve en el sustrato sensible a la gp-P dabigatrán etexilato, aumentando su AUC en aproximadamente el 50 %, y la Cmax en aproximadamente el 40 %.

Efecto de reductores de la secreción ácida en tepotinib: la administración concomitante de omeprazol con alimentos no tuvo un efecto clínicamente importante en el perfil farmacocinético de una dosis única de tepotinib de 450 mg y sus metabolitos.

Estudios In-Vitro:

Efectos de tepotinib en otros transportadores: Tepotinib o su metabolito circulante principal inhiben la BCRP, OCT1 y 2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y MATE1 y 2 a concentraciones clínicamente relevantes. A concentraciones clínicamente relevantes, tepotinib representa un riesgo remoto para la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), mientras que no presenta ningún riesgo para el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B3 o los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3.

Efectos de tepotinib en la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT): Tepotinib y su metabolito circulante principal, M506, no son inhibidores de UGT1A1, 1A9, 2B17, 1ª3/4/6 y 2B7/15 a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de tepotinib en las enzimas CYP 450: Tepotinib es un sustrato de CYP3A4 y CYP2C8. Tepotinib y M506 no inhiben CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Selección de pacientes para alteraciones por omisión de METex14

Seleccione pacientes para el tratamiento con TEPMETKO en función de la presencia de alteraciones por omisión del exon 14 de MET en muestras de plasma o tumorales. La prueba de la presencia de alteraciones por omisión del exon 14 de MET en muestras plasmáticas se recomienda sólo en pacientes para los que no se puede obtener una biopsia del tumor. Si no se detecta una alteración en una muestra plasmática, reevalúe la viabilidad de la biopsia para realizar pruebas de tejido tumoral.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de TEPMETKO es de 450 mg por vía oral una vez al día con alimentos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Indique a los pacientes que tomen su dosis de TEPMETKO aproximadamente a la misma hora todos los días y que traguen los comprimidos enteros. No se debe masticar, triturar ni partir los comprimidos.

Aconseje a los pacientes que no compensen una dosis omitida dentro de las 8 horas posteriores a la siguiente dosis programada.

Si se producen vómitos después de tomar una dosis de TEPMETKO, aconseje a los pacientes que tomen la siguiente dosis a la hora programada.

Modificaciones de dosis por reacciones adversas

La reducción de dosis recomendada de TEPMETKO para el tratamiento de reacciones adversas es de 225 mg por vía oral una vez al día.

Interrumpa permanentemente TEPMETKO en pacientes que no puedan tolerar 225 mg por vía oral una vez al día.

Las modificaciones de dosis recomendadas de TEPMETKO para reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de TEPMETKO por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (ILD) /neumonitis	Cualquier grado	Suspenda TEPMETKO si se sospecha de ILD. Interrumpa permanentemente TEPMETKO si se confirma ILD.
Aumento de ALT y/o AST sin aumento de bilirrubina total	Grado 3	Suspenda TEPMETKO hasta la recuperación del valor inicial de ALT/AST. Si se recupera el valor inicial en 7 días, reanude TEPMETKO a la misma dosis; de lo contrario reanude TEPMETKO a una dosis reducida.
	Grado 4	Interrumpa permanentemente TEPMETKO
Aumento de ALT y/o AST con aumento de la bilirrubina total en ausencia de colestasis o hemólisis	ALT y/o AST superior a 3 veces ULN (límite superior de la normalidad) con bilirrubina total superior a 2 veces ULN	Interrumpa permanentemente TEPMETKO
Aumento de la bilirrubina total sin aumento simultáneo de ALT y/o AST	Grado 3	Suspenda TEPMETKO hasta la recuperación de la bilirrubina inicial. Si se recupera al valor inicial en 7 días, reanude TEPMETKO en una dosis reducida; de lo contrario, interumpa permanentemente
	Grado 4	Interrumpa permanentemente TEPMETKO
Otras reacciones adversas	Grado 2	Mantenga el nivel de dosis. Si no es tolerable, considere suspender TEPMETKO hasta que se resuelva, luego reanude TEPMETKO en una dosis reducida.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Grado 3	Suspenda TEPMETKO hasta que se resuelva, luego reanude TEPMETKO en una dosis reducida.
	Grado 4	Interrumpa permanentemente TEPMETKO

Si el paciente no puede tragar, los comprimidos se pueden dispersar en 30 ml de agua sin gas. No se deben usar ni añadir otros líquidos. Los comprimidos se deben poner en un vaso con agua sin triturarlos, y se debe remover el líquido hasta que los comprimidos se dispersen en pequeños fragmentos, lo cual puede llevar varios minutos (los comprimidos no se disolverán completamente). La dispersión debe tomarse en el plazo de 1 hora. Se debe enjuagar el vaso con 30 ml adicionales para asegurarse de que no queden residuos en el vaso y beber el líquido inmediatamente.

Si se requiere la administración a través de una sonda nasogástrica (con un calibre de al menos 8 French), los comprimidos se deben dispersar en 30 ml de agua sin gas tal como se ha descrito anteriormente. Los 30 ml de líquido deben administrarse en el plazo de 1 hora conforme a las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica. Se debe enjuagar inmediatamente dos veces con 30 ml cada vez para asegurarse de que no queden residuos en el vaso o la jeringa y de que se administre la dosis completa

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de TEPMETKO.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La administración debe iniciarse sólo después de obtener el consentimiento del paciente (o del de su familia) basado en una explicación completa de los beneficios y riesgos del tratamiento con TEPMETKO.

Enfermedad pulmonar intersticial

La ILD/neumonitis, que puede ser fatal, se produjo en pacientes tratados con TEPMETKO. La ILD/neumonitis se produjo en el 2,2% de los pacientes tratados con TEPMETKO, y un paciente experimentó un evento de grado 3 o superior; este evento causó la muerte. Cuatro pacientes (0,9%) interrumpieron el tratamiento con TEPMETKO debido a ILD/neumonitis.
Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares nuevos o que empeoren indicativos de ILD/neumonitis (p.ej., disnea, tos, fiebre). Suspenda inmediatamente TEPMETKO en pacientes con sospecha de ILD/neumonitis e interrumpa permanentemente si no se identifican otras causas potenciales de ILD/neumonitis.

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad se produjo en pacientes tratados con TEPMETKO. Se produjo un aumento de alanina aminotransferasa (ALT)/aumento de aspartato aminotransferasa (AST) en el 13% de los pacientes tratados con TEPMETKO. Se produjo un aumento de ALT/AST de grado 3 o 4 en el 4,2% de los pacientes. En un paciente (0,2%) se produjo una reacción adversa fatal de insuficiencia hepática. Tres pacientes (0,7%) interrumpieron TEPMETKO debido a un aumento de ALT/AST. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de un aumento de ALT/AST de grado 3 o superior fue de 30 días (rango de 1 a 178).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Monitoree las pruebas de función hepática (incluidas ALT, AST y bilirrubina total) antes del inicio de TEPMETKO, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego una vez al mes o según esté clínicamente indicado, con pruebas más frecuentes en pacientes que desarrollen aumento de transaminasas o bilirrubina. Según la gravedad de la reacción adversa, suspenda, reduzca la dosis o interrumpa permanentemente TEPMETKO.

Toxicidad embrio-fetal

Según los resultados de estudios en animales y su mecanismo de acción, TEPMETKO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración oral de tepotinib a conejas gestantes durante el período de organogénesis dio lugar a malformaciones (teratogenicidad) y anomalías a exposiciones menores que la exposición humana basada en el área bajo la curva (AUC) en la dosis clínica diaria de 450 mg. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con capacidad de reproducción o a los hombres con parejas femeninas con capacidad de reproducción que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TEPMETKO y durante una semana después de la dosis final.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Interacciones farmacocinéticas

Sustratos gp-P: Tepotinib puede inhibir el transporte de sustratos sensibles a gp-P. Se recomienda monitorear los efectos clínicos de las sustancias dependientes de P-gp con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina) durante la administración concomitante con TEPMETKO.

Sustratos de la BCRP:Tepotinib puede inhibir el transporte de sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas de los sustratos sensibles de la BCRP durante la administración concomitante con TEPMETKO.

Metformina:Según los datos in vitro, tepotinib o su metabolito pueden tener la capacidad de alterar la exposición a la metformina coadministrada en humanos mediante la inhibición de la excreción renal de la metformina o la captación hepática mediada por OCT1 y 2 y MATE1 Y 2. Se recomienda vigilar los efectos clínicos de la metformina durante la administración concomitante con TEPMETKO

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Tepotinib. Tepotinib y su principal metabolito circulante no fueron mutagénicos in vitro en el ensayo de mutación reversa bacteriana (Ames) ni en el ensayo de linfoma de ratón. In vivo, tepotinib no fue genotóxico en una prueba de micronúcleos en rata.

No se han realizado estudios de fertilidad con tepotinib. No hubo cambios morfológicos en los órganos reproductivos masculinos o femeninos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los resultados de los estudios en animales y el mecanismo de acción, TEPMETKO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de TEPMETKO en mujeres embarazadas. La administración

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

oral de tepotinib a conejas gestantes durante el período de organogénesis resultó en malformaciones (teratogenicidad) y anomalías en exposiciones maternas menores que la exposición humana basada en el área bajo la curva (AUC) en la dosis clínica diaria de 450 mg. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal, las conejas gestantes recibieron dosis orales de 0,5; 5; 25; 50; 150 o 450 mg/kg de clorhidrato de tepotinib hidratado diariamente durante la organogénesis. Se produjo una toxicidad materna grave en la dosis de 450 mg/kg (aproximadamente 0,75 veces la exposición humana en la dosis clínica de 450 mg). A 150 mg/kg (aproximadamente 0,5 veces la exposición humana por AUC en la dosis clínica de 450 mg), dos animales abortaron y un animal murió prematuramente; también se redujo el peso corporal fetal medio. Se produjo un aumento dependiente de la dosis de malformaciones esqueléticas, incluyendo mala rotación de patas delanteras y/o traseras con escápula deforme concomitante y/o clavícula y/o calcáneo y/o astrálago malposicionados, a dosis ≥ 5 mg/kg (aproximadamente 0,003 veces la exposición humana por AUC en la dosis clínica de 450 mg); también hubo una incidencia de espina bífida a nivel de dosis de 5 mg/kg.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la secreción de tepotinib o sus metabolitos en la leche materna o sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con TEPMETKO y durante una semana después de la dosis final.

Mujeres y hombres con capacidad de reproducción

Según datos en animales, TEPMETKO puede causar malformaciones en dosis menores que la exposición humana en base al AUC en la dosis clínica de 450mg.

Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo en mujeres con capacidad de reproducción antes de iniciar TEPMETKO.

Anticoncepción

Mujeres: Aconseje a las mujeres con capacidad de reproducción que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TEPMETKO y durante una semana después de la dosis final.

Hombres: Aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad de reproducción que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TEPMETKO y durante una semana después de la dosis final.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TEPMETKO en patiens pediátricos.

Uso geriátrico

De 255 pacientes con alteraciones por omisión de *MET*ex14 en VISION que recibieron 450 mg de TEMETKO una vez al día, el 79% tenía 65 años o más, y el 43% tenía 75

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

años o más. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la seguridad o eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes más jóvenes.

Deterioro renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado (aclaramiento de creatinina [CLcr] 30 a 89 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault). No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes con deterioro renal grave (CLcr < 30 mL/min).

Deterioro hepático

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Clase A según Child-Pugh) o moderado (Clase B según Child-Pugh). No se ha estudiado la farmacocinética ni la seguridad de tepotinib en pacientes con deterioro hepático grave (Clase C según Child-Pugh).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

TEPMETKO no influye en la capacidad de conducir y utilizar máquinas

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle en otra sección del prospecto:

- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad combinada refleja la exposición a TEPMETKO en 448 pacientes con tumores sólidos incluidos en cinco estudios abiertos de una sola rama que recibieron TEPMETKO como agente único a una dosis de 450 mg una vez por día. Esto incluyó a 255 pacientes con NSCLC positivo para alteraciones por omisión de *MET*ex14, que recibieron TEPMETKO en VISIÓN. Entre los 448 pacientes que recibieron TEPMETKO, el 32% estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 12% estuvo expuesto durante más de un año.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TEPMETKO 450 mg una vez al día en 255 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico con alteraciones por omisión de *MET*ex14 en VISIÓN.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 45% de los pacientes que recibieron TEPMETKO. Las reacciones adversas serias en > 2% de los pacientes incluyeron derrame pleural (7%), neumonía (5%), edema (3,9%), disnea (3,9%), deterioro general de la salud (3,5%), embolia pulmonar (2%) y dolor musculoesquelético (2%). Se produjeron reacciones adversas fatales en un paciente (0,4%) debido a neumonitis, un paciente (0,4%) debido a insuficiencia hepática, y un paciente (0,4%) debido a disnea por sobrecarga de líquidos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se produjo la interrupción permanente debido a una reacción adversa en el 20% de los pacientes que recibieron TEPMETKO. Las reacciones adversas más frecuentes (> 1%) que llevaron a la interrupción permanente de TEPMETKO fueron edema (5%), derrame pleural (2%), disnea (1,6%), deterioro general de la salud (1,6%) y neumonitis (1,2%).

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 44% de los pacientes que recibieron TEPMETKO. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en > 2% de los pacientes que recibieron TEPMETKO incluyeron edema (23%), aumento de la creatinina en sangre (6%), derrame pleural (4,3%), aumento de ALT (3,1%) y neumonía (2,4%).

Se produjeron reducciones de dosis debido a una reacción adversa en el 30% de los pacientes que recibieron TEPMETKO. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en > 2% de los pacientes que recibieron TEPMETKO incluyeron edema (19%), derrame pleural (2,7%) y aumento de la creatinina en sangre (2,7%).

Las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) en los pacientes que recibieron TEPMETKO fueron edema, fatiga, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético, y disnea. Las anomalías de laboratorio de grado 3 a 4 más comunes (≥ 2 %) fueron disminución de linfocitos, disminución de albúmina, disminución del sodio, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de la amilasa, aumento de ALT, aumento de AST y disminución de la hemoglobina.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas en VISION.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 2 Reacciones adversas en ≥ 10% de los pacientes con NSCLC con alteraciones por omisión de *MET*ex14 que recibieron TEPMETKO en VISION.

Clase de órganos y sistemas/Reacción adversa	TEPMETKO N=255	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Edema[a]	70	9
Fatiga[b]	27	1,6
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	27	0,8
Diarrea	26	0,4
Dolor abdominal [c]	16	0,8
Estreñimiento	16	0
Vómitos[d]	13	1,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético[e]	24	2,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea[f]	20	2
Tos[g]	15	0,4
Derrame pleural	13	5
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	16	1,2
Infecciones e infestaciones		
Neumonía[h]	11	3,9

[a] El edema incluye edema ocular, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema genital, edema periférico, hinchazón periférica, edema periorbitario y edema escrotal.
[b]La fatiga incluye astenia y fatiga.
[c] El dolor abdominal incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, dolor gastrointestinal y dolor hepático.
[d] Los vómitos incluyen arcadas y vómitos.
[e]El dolor musculoesquelético incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades y dolor espinal.
[f]La disnea incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
[g]La tos incluye tos y tos productiva.
[h]La neumonía incluye neumonía, neumonía por aspiración y neumonía bacteriana.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en < 10% de los pacientes que recibieron TEPMETKO incluyeron ILD/neumonitis, erupción cutánea, fiebre, mareos, prurito y dolor de cabeza.

La Tabla 3 resume las anomalías de laboratorio observadas en VISION.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 3 Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron desde la evaluación basal en pacientes que recibieron TEPMETKO en VISION.

Anomalías de laboratorio	TEPMETKO*	
	Grados 1 a 4 (%)	Grados 3 a 4 (%)
Química		
Disminución de la albúmina	76	9
Aumento de la creatinina	55	0,4
Aumento de la fosfatasa alcalina aminotransferasa	50	1,6
Aumento de la alanina aminotransferasa	44	4,1
Aumento de aspartato aminotransferasa	35	2,5
Disminución del sodio	31	8
Aumento del potasio	25	1,6
Aumento de la gamma-glutamiltransferasa	24	5
Aumento de la amilasa	23	4,6
Hematología		
Disminución de linfocitos	48	11
Disminución de la hemoglobina	27	2
Disminución de las leucocitos	23	0,8

*El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 207 a 246 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Una anomalía de laboratorio clínicamente relevante en < el 20% de los pacientes que recibieron TEPMETKO fue un aumento de la lipasa en el 18% de los pacientes, incluído un 3,7% de grados 3 a 4.

Aumento de la creatinina

Se observó un aumento de la mediana de la creatinina sérica del 31% 21 días después del inicio del tratamiento con TEPMETKO. Los aumentos de creatinina sérica persistieron durante todo el tratamiento y fueron reversibles al finalizar el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

SOBREDOSIFICACION

Tepotinib ha sido investigado a dosis de hasta 1.261 mg. No se han identificado síntomas de sobredosis. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis de tepotinib. En caso de sobredosis, debe suspenderse la administración de TEPMETKO e iniciarse un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Precauciones especiales para el almacenamiento

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Almacenar TEPMETKO a temperatura ambiente entre 15°C y 25 °C y proteger de la humedad. Conservar en el envase original.

Presentaciones

Comprimido recubierto de color blanco-rosado, ovalado, biconvexo, con una "M" grabada relieve en un lado y liso en el otro. El tamaño del envase es de 60 comprimidos - 6 blísteres con 10 comprimidos cada uno.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la Información para el Paciente.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis

Informe a los pacientes sobre el riesgo de ILD/neumonitis grave o fatal. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su médico inmediatamente para informar síntomas respiratorios nuevos o que empeoren.

Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que deberán someterse a pruebas de laboratorio para controlar la función hepática. Aconseje a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico para detectar signos y síntomas de disfunción hepática.

Toxicidad embriofetal

Informe a hombres y mujeres con capacidad de reproducción que TEPMETKO puede causar daño fetal.

Aconseje a las mujeres con capacidad de reproducción que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante y por una semana después de la dosis final de TEPMETKO.

Aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad de reproducción que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TEPMETKO y durante una semana después de la dosis final de TEPMETKO.

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con TEPMETKO y durante una semana después de la dosis final.

Interacciones entre fármacos

Aconseje a los pacientes que informen a su médico sobre todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos recetados, los medicamentos de venta libre y los productos herbarios.

Dosificación y administración

Indique a los pacientes que tomen 450 mg de TEPMETKO una vez al día con alimentos.

Dosis omitida

Informe a los pacientes que la dosis omitida de TEPMETKO se puede tomar tan pronto como se acuerde el mismo día, a menos que la siguiente dosis sea dentro de las 8 horas. Si se producen vómitos después de tomar una dosis de TEPMETKO, aconseje a los pacientes que tomen la siguiente dosis a la hora programada.

Eficacia clínica y seguridad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La eficacia de TEPMETKO se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico, de una sola rama no aleatorizado y de múltiples cohortes (VISION, NCT02864992). Los pacientes elegibles debían tener NSCLC avanzado o metastásico que albergara alteraciones de *MET*ex14, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tipo salvaje y quinasa de linfoma anaplásico (ALK) en estado negativo, al menos una lesión medible según lo definido por Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1, y un ECOG de 0 a 1. Los pacientes con metástasis sintomáticas del SNC, enfermedad cardíaca no controlada clínicamente significativa o que recibieron tratamiento con cualquier inhibidor del MET o del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) no eran elegibles para el estudio.

La identificación de las alteraciones por omisión del *MET*ex14 se determinó prospectivamente utilizando laboratorios centrales que empleaban un ensayo clínico basado en PCR o NGS (next generation sequencing) utilizando muestras de tejido (58%) y/o de plasma (65%).

Los pacientes recibieron TEPMETKO 450 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida del resultado de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) evaluados por un Comité de Revisión Independiente (BIRC). Una medida de resultado de eficacia adicional fue la duración de la respuesta (DOR) por BIRC.

La población de eficacia incluyó 69 pacientes sin tratamiento previo y 83 pacientes tratados previamente. La mediana de edad era de 73 años (rango de 41 a 94 años); 48% mujeres; 71% blancos, 25% asiáticos; el 27% tenía el Estado de Rendimiento (PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, y el 73% tenía un PS ECOG 1; el 43% nunca había fumado; 86% tenía adenocarcinoma; el 98% tenía enfermedad metastásica; y el 10% tenía metástasis del SNC. Entre los pacientes tratados previamente, el 89% recibió quimioterapia previa basada en platino.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia en el estudio VISION

Parámetro de eficacia	**Sin tratamiento previo N=69**	**Tratado previamente N=83**
Tasa de respuesta objetiva [a,b]	43 (32; 56)	43 (33, 55)
Mediana de duración de la respuesta, meses [C] (IC del 95%)	10,8 (6,9; NE)	11,1 (9,5; 18,5)
Pacientes con DOR ≥ 6 meses, %	67	75
Pacientes con DOR ≥ 9 meses, %	30	50

CI= Intervalo de confianza, NE=No estimable

[a] Revisión del Comité de Revisión Independiente (BIRC)
[b] Respuestas confirmadas

[c] Estimaciones de límite de producto (Kaplan-Meier), IC del 95% para la mediana utilizando el método Brookmeyer y Crowley.

Advertencia para este y todos los medicamentos

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicina autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No. 59.602

Elaborado por *: Merck Healthcare KGaA. Frankfurter Strasse 250. D-64293 Darmstadt, Alemania

Acondicionado por: Ares Trading S.A., Ruta 8 km 17.500 Edificio Merck Serono, Montevideo. Uruguay.

Importado y distribuido por: Merck S.A., Tronador 4890, Buenos Aires.

Directora Técnica: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Servicio al Cliente: 0-800-777777-8

Última revisión: Agosto 2024

Aprobado por Disposición N°

Fuente: UK CCDS 6.0 & 7.0

**Los elaboradoes se pueden modificar de acuerdo con la ruta de suministro aprobada.*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2024-141881504-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Diciembre de 2024

Referencia: EX-2024-89849565- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.12.27 13:54:29 -03:00

Marcelo Adrian Estrin
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.12.27 13:54:30 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO (ESTUCHE)

TEPMETKO
Tepotinib 225 mg
Comprimidos recubiertos

Industria alemana. **Venta bajo receta archivada**

Composición: Cada comprimido recubierto contiene Tepotinib*225,00 mg, manitol, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, Opadry II rosa (33G240013) *compuesto por (*hipromelosa, dióxido de titanio, lactosa monohidratada, polietilenglicol, Triacetina, Óxido de hierro rojo. *(225 mg de fracción activa / base libre de tepotinib como clorhidrato de tepotinib monohidratado 250 mg)

Almacenar a temperatura ambiente entre 15 °C y 25 °C y proteger de la humedad.

Conservar en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 59.602

Elaborado por *: Merck Healthcare KGaA. Frankfurter Strasse 250. D-64293 Darmstadt, Alemania

Acondicionado por: Ares Trading S.A., . Ruta 8 km 17.500 Edificio Merck Serono, Montevideo. Uruguay.

Importado y distribuido por: Merck S.A., Tronador 4890, Buenos Aires.

Directora Técnica: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Servicio de Atención al Cliente: 0-800-777777-8

Lote:….

Vto:…

* ***Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.***

IF-2024-141880494-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2024-141880494-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Diciembre de 2024

Referencia: EX-2024-89849565- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.12.27 13:53:00 -03:00

Marcelo Adrian Estrin
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.12.27 13:53:01 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

TEPMETKO®

Tepotinib 225 mg
Comprimidos recubiertos

Industria alemana **Venta bajo receta archivada**

Lea toda esta Información para el paciente atentamente antes de empezar a utilizar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

- Conserve esta Información para el paciente. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado exclusivamente a usted. No lo suministre a otras personas. Puede ser perjudicial para ellos, aún si sus síntomas son los mismos que los suyos.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en esta información para el paciente.

¿Qué contiene esta información para el paciente?

1. Qué debe saber antes de tomar TEPMETKO®
2. Qué es TEPMETKO® y para qué se utiliza
3. Cómo tomar TEPMETKO®
4. Cómo conservar TEPMETKO®
5. Posibles efectos secundarios
6. Contenido del envase y otra información

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

1. Qué debe saber antes de tomar TEPMETKO®

Antes de recibir TEPMETKO, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- tiene o ha tenido problemas pulmonares o respiratorios distintos del cáncer de pulmón
- tiene o ha tenido problemas hepáticos
- está embarazada o planea quedar embarazada. TEPMETKO® puede dañar a su feto.

Mujeres que podrían quedar embarazadas:

- Su médico podría hacer una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con TEPMETKO®.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento y durante 1 semana después de la dosis final de TEPMETKO®. Hable con su médico acerca de los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted.

Los hombres con parejas femeninas que puedan quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TEPMETKO® y durante 1 semana después de la dosis final de TEPMETKO®.

- Mujeres que están amamantando o planean amamantar: no se sabe si TEPMETKO® pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante 1 semana después de la dosis final de TEPMETKO®.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

No tome TEPMETKO®

- si es alérgico al tepotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Niños y adolescentes
TEPMETKO® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años. No se sabe si TEPMETKO® es seguro y eficaz en niños.

Conducir y usar máquinas
TEPMETKO® no influye en la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

TEPMETKO® contiene lactosa
TEPMETKO® contiene 4,37 mg de lactosa monohidrato en cada comprimido. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con su médico antes de tomar este medicamento.

2. ¿Qué es TEPMETKO® y para qué se utiliza?

TEPMETKO® es un medicamento recetado utilizado para tratar a adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que:

- se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico), y
- cuyos tumores tienen un gen de transición epitelial-mesenquimal anormal (*MET*).

IF-2024-141881694-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Su médico realizará una prueba para asegurarse de que TEPMETKO® es adecuado para usted.

3. Cómo tomar TEPMETKO®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es 2 comprimidos de TEPMETKO por vía oral una vez al día.

En caso de efectos adversos, es posible que su médico le indique que reduzca la dosis a 1 comprimido diario, que interrumpa el tratamiento durante varios días o permanentemente.

Tome los comprimidos con alimentos o poco después de una comida, tráguelos enteros y no los mastique.

Si tiene problemas para tragar los comprimidos, puede mezclarlos con agua:

- Ponga los comprimidos en un vaso sin triturarlos.
- Añada 30 ml (equivalentes a dos cucharadas) de agua sin gas: no use ningún otro líquido.
- Agite el agua hasta que los comprimidos se desintegren en fragmentos muy pequeños, lo cual puede llevar unos minutos: los comprimidos no se disolverán completamente.
- En caso de ser necesario, puede beber el líquido en el plazo de una hora, luego de agitar nuevamente.
- Para asegurarse de que ha tomado todo el medicamento, enjuague bien el vaso con otros 30 ml de agua y beba el contenido inmediatamente

Si toma más TEPMETKO® de lo que debería

No se han identificado síntomas de sobredosis con TEPMETKO®. Si ha tomado más TEPMETKO® de lo que debería, consulte a su médico.

Si olvida tomar TEPMETKO®

Si olvida una dosis de TEPMETKO®, tómela tan pronto como lo recuerde. Si su siguiente dosis es dentro de las próximas de 8 horas, saltee la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual programada.

Si vomita después de tomar una dosis de TEPMEKTO®, tome la siguiente dosis a la hora habitual programada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, diríjase al Hospital más cercano o póngase en contacto con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

4. ¿Cómo conservar TEPMETKO®?

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja plegable y en el blíster después de EXP. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Conserve TEPMETKO® a temperatura ambiente entre 15°C y 25°C. Guárdelo en el envase original para protegerlo de la humedad.

5. Posibles efectos secundarios

TEPMETKO® puede causar **efectos secundarios graves,** incluyendo:

Problemas pulmonares: TEPMETKO® puede causar hinchazón (inflamación) de los pulmones grave o potencialmente fatal durante el tratamiento que puede provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si presenta síntomas de problemas pulmonares nuevos o que empeore, incluidos:

- dificultad para respirar
- falta de aire
- tos
- fiebre

Problemas hepáticos: TEPMETKO® puede causar resultados hepáticos anormales en los análisis de sangre. Su médico le hará análisis de sangre para controlar su función hepática antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con TEPMETKO®. Informe a su médico de inmediato si presenta algún signo y/o síntoma de problemas hepáticos, entre ellos:

- su piel o la parte blanca de los ojos se vuelve amarilla
- orina oscura o de "color té"
- heces de color claro (deposiciones)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- confusión
- cansancio
- pérdida de apetito durante varios días o más
- náuseas y vómitos
- dolor, molestia o sensibilidad en el lado derecho del área del estómago (abdomen)
- debilidad
- hinchazón en el área del estómago

Los efectos adversos más frecuentes *(más de 1 de cada 10)* de TEPMETKO® incluyen

- hinchazón en la cara u otras partes del cuerpo
- cansancio
- náuseas
- diarrea
- dolor muscular y articular
- falta de aire

Su médico puede cambiar su dosis, interrumpir temporalmente o interrumpir permanentemente el tratamiento con TEPMETKO® si presenta efectos secundarios graves durante el tratamiento.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TEPMETKO®. Llame a su médico para obtener consejo sobre los efectos secundarios.

Notificación de los efectos secundarios

Si usted tiene algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en esta Información para el paciente. Al informar sobre los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que figura en la página web web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

6. **Contenido del envase y otra información**

Qué contiene TEPMETKO®

- El principio activo es tepotinib. Cada comprimido contiene 225 mg.
- Los demás componentes son manitol, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal en el núcleo del comprimido e hipromelosa, dióxido de titanio, lactosa monohidrato, polietilenglicol, triacetina, óxidos de hierro rojo en el recubrimiento.

Aspecto de TEPMETKO® y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de TEPMETKO son de color blanco-rosado, ovalados y biconvexos con una "M" en relieve en un lado y lisos en el otro lado. Cada envase contiene 60 comprimidos en blísteres de aluminio/cloruro de polivinilo-polietileno-cloruro de polivinilideno-polietileno-cloruro de polivinilo

Advertencia para este y todos los medicamentos

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Utilice únicamente con receta médica y bajo supervisión médica. No vuelva a usar este medicamento sin la autorización de su médico.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 59.602

Elaborado por *: Merck Healthcare KGaA. Frankfurter Strasse 250. D-64293 Darmstadt, Alemania

Acondicionado por: Ares Trading S.A., . Ruta 8 km 17,500 Edificio Merck Serono, Montevideo. Uruguay.

Importado y distribuido por: Merck S.A., Tronador 4890, Buenos Aires.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Atención al Cliente: 0-800-777777-8

Última revisión: Agosto de 2024

Aprobado por Disposición N°

Fuente: CCDS 6.0 & 7.0

**Los elaboradores se ajustarán de acuerdo a la ruta de suministro seleccionada.*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2024-141881694-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Diciembre de 2024

Referencia: EX-2024-89849565- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.12.27 13:54:46 -03:00

Marcelo Adrian Estrin
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.12.27 13:54:46 -03:00

TEPMETKO®

Tepotinib 225 mg*

Uso oral

SAC Argentina 0800-777-777-8 **Merck**

Lote:

Fab:

Exp.:

*: el diseño del aluminio del blíster adicionalmente podrá contener información correspondiente a la autorización en otros países incluyendo texto en portugués.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2024-141881258-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Diciembre de 2024

Referencia: EX-2024-89849565- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.12.27 13:54:09 -03:00

Marcelo Adrian Estrin
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.12.27 13:54:10 -03:00