

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

QINLOCK 50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de ripretinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 179 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido ovalado de color blanco a blanquecino, de aproximadamente 9 × 17 mm, con la inscripción «DC1» en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

QINLOCK está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumor avanzado del estroma gastrointestinal (GIST) que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de quinasa, como imatinib.

4.2 Posología y forma de administración

QINLOCK debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de medicamentos contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada es de 150 mg de ripretinib (tres comprimidos de 50 mg) una vez al día, a la misma hora, con o sin alimentos.

Si el paciente olvida una dosis de QINLOCK y han transcurrido 8 horas o menos desde la hora prevista, se le debe indicar que la tome lo antes posible y que tome la siguiente dosis a la hora programada. Si un paciente olvida una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora prevista, se le debe indicar que no tome la dosis olvidada y que se limite a reanudar la pauta posológica habitual al día siguiente.

En caso de vómitos después de la administración de QINLOCK, el paciente no debe tomar una dosis de sustitución y deberá reanudar la pauta posológica al día siguiente a la hora habitual.

El tratamiento con QINLOCK debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

Ajustes de la posología

Pueden ser necesarias interrupciones o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad de cada paciente. La reducción de la dosis recomendada para las reacciones adversas es de 100 mg por vía oral, una vez al día.

QINLOCK debe suspenderse de forma permanente en pacientes que no puedan tolerar 100 mg por vía oral una vez al día. Las modificaciones de la dosis recomendadas de QINLOCK para las reacciones adversas se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificaciones de la dosis de QINLOCK
Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar (SEPP) (ver secciones 4.4 y 4.8)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Posponer la administración hasta lograr un grado ≤ 1 o la situación basal. Si se recupera en un plazo de 7 días, reanudar el tratamiento con la misma dosis; de lo contrario, reanudarlo con una dosis reducida. • Considerar volver a aumentar la dosis si se mantiene en un grado ≤ 1 o en la situación basal durante al menos 28 días. • Si el SEPP vuelve a aparecer, posponer la administración hasta lograr un grado ≤ 1 o la situación basal y reanudar el tratamiento con una dosis reducida, independientemente del tiempo transcurrido hasta la mejoría.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Posponer la administración durante al menos 7 días o hasta lograr un grado ≤ 1 o la situación basal (máximo 28 días). Reanudar el tratamiento con una dosis reducida. • Considerar volver a aumentar la dosis si se mantiene en un grado ≤ 1 o en la situación basal durante al menos 28 días.
Hipertensión (ver secciones 4.4 y 4.8)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Si es sintomática, posponer la administración hasta que los síntomas se hayan resuelto y la presión arterial esté controlada. • Si la presión arterial se controla hasta lograr un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, reanudar el tratamiento con la misma dosis; de lo contrario, reanudarlo con una dosis reducida. • Si vuelve a aparecer hipertensión de grado 3, posponer la administración hasta que los síntomas se hayan resuelto y la presión arterial esté controlada. Reanudar el tratamiento con una dosis reducida.
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (ver secciones 4.4 y 4.8)	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Artralgia o mialgia (ver sección 4.8)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Posponer la administración hasta lograr un grado ≤ 1 o la situación basal. Si se recupera en un plazo de 7 días, reanudar el tratamiento con la misma dosis; de lo contrario, reanudarlo con una dosis reducida. • Considerar volver a aumentar la dosis si se mantiene en un grado ≤ 1 o en la situación basal durante al menos 28 días. • Si la artralgia o la mialgia vuelven a aparecer, posponer la administración hasta lograr un grado ≤ 1 o la situación basal y reanudar después el tratamiento con una dosis reducida, independientemente del tiempo transcurrido hasta la mejoría.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Posponer la administración durante al menos 7 días o hasta lograr un grado ≤ 1 o la situación basal (máximo 28 días). Reanudar el tratamiento con una dosis reducida. • Considerar volver a aumentar la dosis si se mantiene en un grado ≤ 1 o en la situación basal durante al menos 28 días.
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Posponer la administración hasta lograr un grado ≤ 1 o la situación basal (máximo 28 días) y reanudar después el

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificaciones de la dosis de QINLOCK
		tratamiento con una dosis reducida; en caso contrario, interrumpir definitivamente el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> • Considerar volver a aumentar la dosis si no vuelve a aparecer la reacción adversa durante al menos 28 días. • Si vuelve a aparecer con un grado 3 o 4, suspender definitivamente el tratamiento.

^a Clasificación según los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute versión 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Medicamentos concomitantes

Se deben evitar los medicamentos concomitantes que sean inductores potentes o moderados del CYP3A (ver las secciones 4.4 y 4.5). Si se debe administrar conjuntamente un inductor potente o moderado del CYP3A, la frecuencia de administración de QINLOCK puede incrementarse durante el periodo de administración conjunta. En el caso de los inductores potentes, la dosis puede aumentarse de 150 mg una vez al día a 150 mg dos veces al día. En el caso de pacientes que toman QINLOCK dos veces al día, si el paciente olvida una dosis y han transcurrido 4 horas o menos desde la hora prevista, se le debe indicar que tome la dosis olvidada lo antes posible y que tome la siguiente dosis a la hora programada. Si un paciente olvida una dosis y han transcurrido más de 4 horas desde la hora prevista, se le debe indicar que no tome la dosis olvidada y que se limite a reanudar la pauta posológica habitual. Se recomienda una estrecha vigilancia de la eficacia y la seguridad globales en estos pacientes.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Solo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CLcr] < 30 ml/min). No se ha establecido una dosis recomendada de QINLOCK en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha establecido una dosis recomendada de QINLOCK en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una estrecha vigilancia de la seguridad global en estos pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes de edad avanzada (> 65 años) y los más jóvenes (\leq 65 años y \geq 18 años) (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de QINLOCK en niños menores de 18 años (ver sección 5.1). No se dispone de datos.

Forma de administración

QINLOCK se administra por vía oral.

Los comprimidos deben tomarse a la misma hora cada día, con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Los médicos deben indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros y que no deben masticarlos, partirlos ni triturarlos. Los pacientes no deben ingerir los comprimidos si están rotos, agrietados o no están intactos por otro motivo, ya que no se han evaluado los posibles efectos de estas alteraciones.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)

Se observó SEPP en pacientes tratados con ripretinib (ver sección 4.8). En función de la gravedad, se debe posponer el tratamiento con ripretinib y a continuación reanudarlo con la misma dosis o con una dosis reducida (ver sección 4.2).

Hipertensión

Se observó hipertensión con ripretinib (ver sección 4.8). No se debe iniciar el tratamiento con ripretinib a menos que la presión arterial esté adecuadamente controlada. Se debe vigilar la presión arterial cuando esté clínicamente indicado. En función de la gravedad, se debe posponer el tratamiento con ripretinib y a continuación reanudarlo con la misma dosis o una dosis reducida, o suspender definitivamente el tratamiento (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardíaca

Se observó insuficiencia cardíaca (incluidas insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia ventricular izquierda aguda y disfunción diastólica) con el tratamiento con ripretinib (ver sección 4.8). La fracción de eyección se debe evaluar mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de iniciar la administración de ripretinib y durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con ripretinib en caso de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de grado 3 o 4 (ver sección 4.2). No se ha evaluado la seguridad de ripretinib en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal inferior al 50 %.

Carcinoma de células escamosas cutáneo (CCECu)

Se ha notificado CCECu en pacientes que estaban recibiendo ripretinib (ver sección 4.8). Se deben realizar evaluaciones dermatológicas cuando se inicie la administración de ripretinib y de forma rutinaria durante el tratamiento. El tratamiento de las lesiones cutáneas sospechosas debe ser la escisión y la evaluación dermatopatológica. El ripretinib debe mantenerse a la misma dosis.

Complicaciones en la curación de heridas

No se han realizado estudios formales para evaluar el efecto del ripretinib sobre la curación de heridas. Pueden producirse complicaciones en la curación de heridas en pacientes que reciben medicamentos que inhiben la vía de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Por tanto, el ripretinib tiene el potencial de afectar negativamente a la curación de las heridas.

El tratamiento con ripretinib debe suspenderse durante al menos 3 días antes y después de una cirugía menor y al menos 5 días antes y después de una cirugía mayor. Después de la cirugía se podrá reanudar el tratamiento con ripretinib si se considera desde el punto de vista clínico que la curación de la herida es adecuada.

Toxicidad embriofetal

Según los resultados de estudios en animales, el ripretinib puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas (ver secciones 4.6 y 5.3). Se recomienda aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas mientras tomen ripretinib. Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar la administración de ripretinib y durante el tratamiento. Las mujeres con capacidad reproductiva y los varones con parejas femeninas con capacidad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de la última dosis de ripretinib (ver secciones 4.6 y 5.3). No se han estudiado los efectos del ripretinib sobre los esteroides anticonceptivos. Si se utilizan esteroides anticonceptivos sistémicos, debe añadirse un método anticonceptivo de barrera.

Fototoxicidad

El ripretinib puede presentar fototoxicidad (ver sección 5.3). Se recomienda aconsejar a los pacientes que eviten o reduzcan al mínimo la exposición a la luz solar directa, a las lámparas solares y a otras fuentes de radiación ultravioleta debido al riesgo de fototoxicidad asociado al ripretinib. Se debe indicar a los pacientes que utilicen medidas como ropa protectora (mangas largas y sombrero) y un filtro solar con factor de protección solar (FPS) elevado.

Inhibidores e inductores del CYP3A

Ripretinib es sustrato del CYP3A. La administración concomitante de ripretinib con itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A y de la glucoproteína P (gp-P), produjo un aumento de la exposición plasmática de ripretinib (ver sección 4.5). Se debe tener precaución cuando se administre ripretinib con fármacos que sean inhibidores potentes del CYP3A y la gp-P.

La administración concomitante de ripretinib con rifampicina, un inductor potente del CYP3A, dio lugar a una disminución de la exposición plasmática de ripretinib. Por tanto, se debe evitar la administración crónica con ripretinib de fármacos que sean inductores potentes o moderados del CYP3A (ver secciones 4.2 y 4.5).

Información importante sobre algunos excipientes

QINLOCK contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tanto el ripretinib como su metabolito activo DP-5439 son eliminados principalmente por el CYP3A4/5 y son sustratos de la gp-P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Efecto de otros medicamentos sobre el ripretinib

Efecto de los inhibidores potentes de CYP3A y gp-P

La administración conjunta de itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A y de la gp-P) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de ripretinib en un 36 % y el $AUC_{0-\infty}$ en un 99 %. La $C_{m\acute{a}x}$ de DP-5439 no se modificó; el $AUC_{0-\infty}$ aumentó un 99 %. Los inhibidores potentes de CYP3A y gp-P (p. ej., ketoconazol, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ritonavir, posaconazol y voriconazol) deben utilizarse con precaución y debe vigilarse a los pacientes. No se recomienda el consumo de zumo de pomelo.

Efecto de los inductores del CYP3A

La administración conjunta de QINLOCK con rifampicina, un potente inductor de CYP3A, redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de ripretinib en un 18 % y el $AUC_{0-\infty}$ en un 61 %; disminuyó el $AUC_{0-\infty}$ de DP-5439 en un 57 % y aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de DP-5439 en un 37 %.

Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de QINLOCK con inductores potentes del CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, fenobarbital y hierba de San Juan) e inductores moderados del CYP3A (p. ej., efavirenz y etravirina). Si se debe administrar conjuntamente un inductor potente o moderado del CYP3A, la frecuencia de administración de QINLOCK se puede aumentar durante el periodo de administración conjunta. En el caso de los inductores potentes, la dosis puede aumentarse de 150 mg una vez al día a 150 mg dos veces al día. En el caso de pacientes que toman QINLOCK dos veces al día, si el paciente olvida una dosis y han transcurrido 4 horas o menos desde la hora prevista, se le debe indicar que tome la dosis olvidada lo antes posible y que tome la siguiente dosis a la hora programada. Si un paciente olvida una dosis y han transcurrido más de 4 horas desde la hora prevista, se le debe indicar que no tome la dosis olvidada y que se limite a reanudar la pauta posológica habitual. Monitorizar la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Efecto de los agentes reductores de ácido

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición plasmática de ripretinib y de DP-5439 cuando se administró QINLOCK junto con pantoprazol (un inhibidor de la bomba de protones).

Sistemas de transportadores de fármacos

Según los datos *in vitro*, los medicamentos que son inhibidores de la BCRP (p. ej., ciclosporina A y eltrombopag) deben utilizarse con precaución en combinación con QINLOCK, ya que hay probabilidad de aumento de las concentraciones plasmáticas de ripretinib o de DP-5439.

Efecto del ripretinib sobre otros medicamentos

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los estudios *in vitro* sugieren que el ripretinib puede inhibir el CYP2C8. QINLOCK se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos del CYP2C8 (p. ej., repaglinida y paclitaxel), ya que la administración conjunta puede dar lugar a una mayor exposición a sustratos del CYP2C8.

Se desconoce el efecto neto *in vivo* de la inhibición de CYP3A4 en la inducción de CYP3A4 sistémica y en el intestino. Se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente ripretinib con sustratos sensibles del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej., ciclosporina y tacrólimus) o que se metabolizan principalmente en el intestino (p. ej., midazolam).

Ripretinib y DP-5439 indujeron CYP2B6 *in vitro*. La administración conjunta de ripretinib con sustratos del CYP2B6 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., efavirenz) puede dar lugar a la pérdida de su eficacia.

El CYP1A2 regula por disminución el ripretinib y DP-5439 *in vitro*. La administración conjunta de ripretinib con sustratos del CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., tizanidina) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones, por lo que se recomienda realizar un seguimiento.

Se desconoce si el ripretinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que las mujeres que utilicen este tipo de anticonceptivos deben añadir un método de barrera.

Sistemas de transportadores de fármacos

Los estudios *in vitro* sugirieron que el ripretinib es un inhibidor de la gp-P y la BCRP. DP-5439 es sustrato de la gp-P y la BCRP. DP-5439 es inhibidor de la BCRP y de la proteína 1 de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE-1).

Los medicamentos que son sustratos de la gp-P con índices terapéuticos estrechos (p. ej., digoxina y dabigatrán etexilato) deben utilizarse con precaución en combinación con QINLOCK debido a la probabilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

QINLOCK debe utilizarse con precaución en combinación con sustratos de la BCRP (p. ej., rosuvastatina, sulfasalazina e irinotecán) y sustratos de MATE-1 (p. ej., metformina), ya que la administración conjunta de QINLOCK con sustratos de BCRP y MATE-1 puede dar lugar a un aumento de su exposición. No se han realizado estudios clínicos con sustratos de BCRP o MATE-1.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en varones y mujeres

Las mujeres en edad fértil y los varones con parejas femeninas con capacidad reproductiva deben ser informados de que QINLOCK puede causar daños fetales y deben garantizar el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de la última dosis de QINLOCK (ver sección 4.4).

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar la administración de QINLOCK y durante el tratamiento.

No se han estudiado los efectos de QINLOCK sobre los esteroides anticonceptivos. Añadir un método de barrera si se utilizan esteroides sistémicos para la anticoncepción.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de ripretinib en mujeres embarazadas.

Basándose en su mecanismo de acción, se sospecha que el ripretinib causa daños fetales cuando se administra durante el embarazo; además, los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver secciones 4.4 y 5.3). No se debe utilizar QINLOCK durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ripretinib.

Lactancia

Se desconoce si el ripretinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con QINLOCK y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto del ripretinib en la fertilidad humana. Según los resultados de estudios en animales, el tratamiento con QINLOCK puede afectar a la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de QINLOCK sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. En algunos pacientes se ha notificado fatiga tras la administración de QINLOCK. Si un paciente experimenta fatiga, esto puede influir en su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado (2:1) y controlado con placebo (INVICTUS), 129 participantes con un diagnóstico de GIST avanzado que no habían respondido al menos a 3 líneas de tratamiento previas aprobadas fueron aleatorizados a QINLOCK (n = 85) o a placebo (n = 44) (ver sección 5.1). En el estudio de fase I DCC-2618-01-001, se incluyó a un total de 277 pacientes con neoplasias malignas avanzadas y se trató a 218 pacientes con la dosis recomendada para la fase II de 150 mg de QINLOCK una vez al día.

La mediana de la duración del tratamiento con QINLOCK en el periodo doble ciego del estudio INVICTUS fue de 5,49 meses.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥ 25 %) en pacientes tratados con QINLOCK en la población de seguridad agrupada (n = 392) fueron fatiga (51,0 %), alopecia (50,8 %), náuseas (39,8 %), mialgia (37,8 %), estreñimiento (37,2 %), diarrea (32,7 %), SEPP (29,8 %), pérdida de peso (26,5 %) y vómitos (25,8 %).

Las reacciones adversas (≥ 10 a < 25 %) observadas en los pacientes tratados con QINLOCK en la población de seguridad agrupada (n = 392) fueron lipasa elevada (23,7 %), espasmos musculares (23,7 %), artralgia (21,2 %), dolor de cabeza (20,7 %), disnea (20,2 %), hipertensión (19,4 %), piel seca (17,6 %), dolor de espalda (15,6 %), tos (15,6 %), bilirrubina en sangre elevada (14,0 %), edema periférico (13,8 %), hipofosfatemia (12,2 %), dolor en una extremidad (12,0 %), prurito (11,0 %) y queratosis seborreica (11,0 %).

Las reacciones adversas de grado 3/4 (≥ 2 %) observadas en los pacientes tratados con QINLOCK en la población de seguridad agrupada (n = 392) fueron lipasa elevada (14,8 %), anemia (14,0 %), dolor abdominal (8,2 %), hipertensión (6,9 %), fatiga (4,1 %), hipofosfatemia (4,1 %), vómitos (2,6 %), disnea (2,0 %), diarrea (2,0 %) y bilirrubina en sangre elevada (2,0 %). Las reacciones adversas graves (≥ 1 %) observadas en los pacientes tratados con QINLOCK fueron anemia (3,8 %), disnea (2,3 %), vómitos (2,0 %), náuseas (1,8 %), fatiga (1,5 %), bilirrubina en sangre elevada (1,3 %), estreñimiento (1,0 %) y debilidad muscular (1,0 %).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad global de QINLOCK se basa en los datos agrupados de 392 pacientes (población de seguridad agrupada) que recibieron al menos una dosis de QINLOCK. Se realizaron dos estudios clínicos con QINLOCK en pacientes adultos con neoplasias malignas avanzadas que constituyen la base principal de la evaluación global de la seguridad: un estudio pivotal de fase III en pacientes adultos con GIST, el estudio DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (ver sección 5.1) y un estudio abierto, primero en humanos, en pacientes adultos con neoplasias malignas avanzadas (estudio DCC-2618-01-001).

El periodo doble ciego del estudio INVICTUS constituyó la base principal para la determinación de las reacciones adversas. Los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento que fueron al menos un 5 % mayores en el grupo de QINLOCK que en el grupo del placebo, y los que fueron al menos 1,5 veces mayores en el grupo de QINLOCK que en el grupo del placebo en el estudio INVICTUS se consideraron reacciones adversas. Los acontecimientos adversos derivados del tratamiento identificados en el estudio INVICTUS también se evaluaron en la población de seguridad agrupada (n = 392). Estos acontecimientos se consideraron reacciones adversas según la evaluación del promotor. Se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y se utiliza el término del MedDRA más adecuado para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

La gravedad de las reacciones adversas se evaluó basándose en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE), que definen el grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = potencialmente mortal y grado 5 = muerte.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y se muestran en la tabla 2. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en el estudio INVICTUS y en el estudio DCC-2618-01-001

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Muy frecuentes	Queratosis seborreica
Frecuentes	Nevo melanocítico, papiloma de la piel, carcinoma de células escamosas de la piel ^a , histiocitoma fibroso
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Neuropatía sensitiva periférica
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Insuficiencia cardiaca ^b , taquicardia
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión ^c
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos
Frecuentes	Estomatitis, dolor en la zona superior del abdomen
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia, SEPP, piel seca, prurito
Frecuentes	Hiperqueratosis, erupción maculopapular, prurito generalizado, dermatitis acneiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad
Frecuentes	Debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, edema periférico
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Disminución de peso, lipasa elevada, bilirrubina en sangre elevada
Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada

^aCarcinoma de células escamosas de la piel (carcinoma de células escamosas de la piel, queratoacantoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello)

^bInsuficiencia cardiaca (insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia cardiaca aguda, disfunción diastólica)

^cHipertensión (hipertensión, presión arterial aumentada)

Descripción de determinadas reacciones adversas

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)

En el periodo doble ciego del estudio INVICTUS se notificó SEPP en 19 de los 85 (22,4 %) pacientes del grupo de QINLOCK y en ningún paciente del grupo del placebo. El SEPP motivó la suspensión definitiva de la dosis en el 1,2 % de los pacientes, la interrupción temporal de la dosis en el 3,5 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 2,4 % de los pacientes. Todos los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada (58 % de grado 1 y 42 % de grado 2).

En la población de seguridad agrupada se produjo SEPP en el 29,8 % de los 392 pacientes, incluidas reacciones adversas de grado 3 en el 0,5 %. La mediana del tiempo hasta el inicio del primer acontecimiento y su duración fue de 8,1 semanas (intervalo: de 0,3 semanas a 112,1 semanas) y

24,3 semanas (intervalo: de 0,9 semanas a 191,7 semanas), respectivamente. Para más información, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Hipertensión

En el periodo doble ciego del estudio INVICTUS se observó una mayor incidencia de hipertensión (todos los acontecimientos, con independencia de la causalidad) en los pacientes tratados con QINLOCK (15,3 %) frente al 4,7 % de los pacientes que recibieron placebo.

En la población de seguridad agrupada se produjo hipertensión en el 19,4 % de los 392 pacientes, incluidas reacciones adversas de grado 3 en el 6,9 %. Para más información, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Insuficiencia cardiaca

En el periodo doble ciego del estudio INVICTUS se produjo insuficiencia cardiaca (todos los acontecimientos, independientemente de la causalidad) en el 1,2 % de los 85 pacientes que recibieron QINLOCK. La insuficiencia cardiaca motivó la suspensión definitiva de la dosis en el 1,2 % de los 85 pacientes que recibieron QINLOCK.

En la población de seguridad agrupada se produjo insuficiencia cardiaca en el 1,5 % de los 392 pacientes, incluidas reacciones adversas de grado 3 en el 1,0 %.

En la población de seguridad agrupada se disponía de un ecocardiograma basal y al menos uno posbasal de 299 de los 392 pacientes. Se produjo una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de grado 3 en el 4,0 % de los 299 pacientes.

Para más información, ver sección 4.4.

Neoplasias malignas cutáneas

En el periodo doble ciego del estudio INVICTUS se notificó CCECu (todos los acontecimientos, independientemente de la causalidad) en el 5,9 % de los 85 pacientes que recibieron QINLOCK. No se notificó CCECu de la piel en pacientes tratados con placebo. Para más información, ver las secciones 4.2 y 4.4.

En la población de seguridad agrupada se produjo CCECu en el 8,7 % de los 392 pacientes, incluidas reacciones adversas de grado 3 en el 0,5 %. Se produjo melanoma (todos los acontecimientos, independientemente de la causalidad) en el 0,3 % de 392 pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de QINLOCK.

En caso de sospecha de sobredosis, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con QINLOCK, un profesional médico debe iniciar el mejor tratamiento sintomático y el paciente debe permanecer en observación hasta su estabilización clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros inhibidores de la proteína quinasa; código ATC: L01EX19

Mecanismo de acción

El ripretinib es un nuevo inhibidor de la tirosina quinasa que inhibe el receptor tirosina quinasa del protooncogén KIT y la quinasa PDGFRA, incluidas la proteína natural y las mutaciones primarias y secundarias. El ripretinib también inhibe otras quinasas *in vitro*, como PDGFRB, TIE2, VEGFR2 y BRAF.

Eficacia clínica y seguridad

INVICTUS (estudio DCC-2618-03-001)

La eficacia y la seguridad de QINLOCK se evaluaron en un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo (estudio INVICTUS) en pacientes con GIST localmente avanzado o metastásico no resecable que habían sido tratados previamente, o son intolerantes al menos a 3 tratamientos antineoplásicos previos, incluido el tratamiento con imatinib, sunitinib y regorafenib. La aleatorización se estratificó según las líneas de tratamiento previas (3 frente a ≥ 4) y el estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 frente a 1 o 2).

La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación de la enfermedad mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE) utilizando los criterios RECIST 1.1 modificados, en la que los ganglios linfáticos y las lesiones óseas no eran lesiones diana y un nuevo nódulo tumoral en crecimiento progresivo dentro de una masa tumoral preexistente debe cumplir unos criterios específicos para considerarse una prueba inequívoca de progresión. Las variables secundarias de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) según la RCIE, la supervivencia global (SG) y el estado de salud notificado por el paciente, la función física y la función de rol.

Se aleatorizó a los participantes para recibir 150 mg de QINLOCK (n = 85) o placebo (n = 44) por vía oral una vez al día administrados en ciclos continuos de 28 días. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Los grupos de tratamiento individuales se desenmascararon en el momento de la progresión de la enfermedad, según la evaluación en la RCIE y se ofreció a todos los pacientes del grupo de placebo pasar al grupo de QINLOCK.

Las características demográficas eran las siguientes: mediana de edad de 60 años (de 29 a 83 años), con 79 pacientes (61,2 %) de 18 a 64 años, 32 pacientes (24,8 %) de 65 a 74 años y 18 pacientes (13,9 %) de ≥ 75 años (no se aleatorizó a ningún paciente de ≥ 85 años); varones (56,6 %); blancos (75,2 %) y estado funcional del ECOG de 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) o 2 (8,5 %). El 63 % de los pacientes había recibido 3 tratamientos previos y aproximadamente el 37 % había recibido 4 o más tratamientos previos. El 66 % de los pacientes aleatorizados para recibir placebo pasaron al grupo de QINLOCK durante el periodo abierto.

En el análisis principal (fecha de corte de los datos: 31 de mayo de 2019) se comparó QINLOCK con el placebo en el estudio INVICTUS. QINLOCK demostró ser beneficioso en todos los subgrupos de pacientes en los que se evaluó la SSP. La mediana de la SSP determinada por la RCIE (meses) (IC del 95 %) fue de 6,3 (4,6; 6,9) para QINLOCK frente a 1,0 (0,9; 1,7) para el placebo, hazard ratio (HR) (IC del 95 %) 0,15 (0,09; 0,25) valor de $p < 0,0001$. La variable secundaria TRO (%) fue de 9,4 (4,2; 18) para QINLOCK frente a 0 (0; 8) para el placebo, con un valor de p de 0,0504 y no fue estadísticamente significativo. La mediana de la SG (meses) (IC del 95 %) fue de 15,1 (12,3; 15,1) para QINLOCK frente a 6,6 (4,1; 11,6) para el placebo, con un valor p nominal de 0,0004. No se evaluó la SG para determinar su significación estadística como resultado del procedimiento de análisis secuencial para las variables secundarias de la TRO y la SG.

Los resultados de la SSP, la TRO y la SG de un corte de datos más reciente (10 de agosto de 2020) se muestran en la tabla 3 y las figuras 1 y 2. Los resultados de la SSP fueron similares entre los subgrupos en función de la edad, el sexo, la región, el estado ECOG y el número de líneas de tratamiento previas.

Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio INVICTUS (hasta el 10 de agosto de 2020)

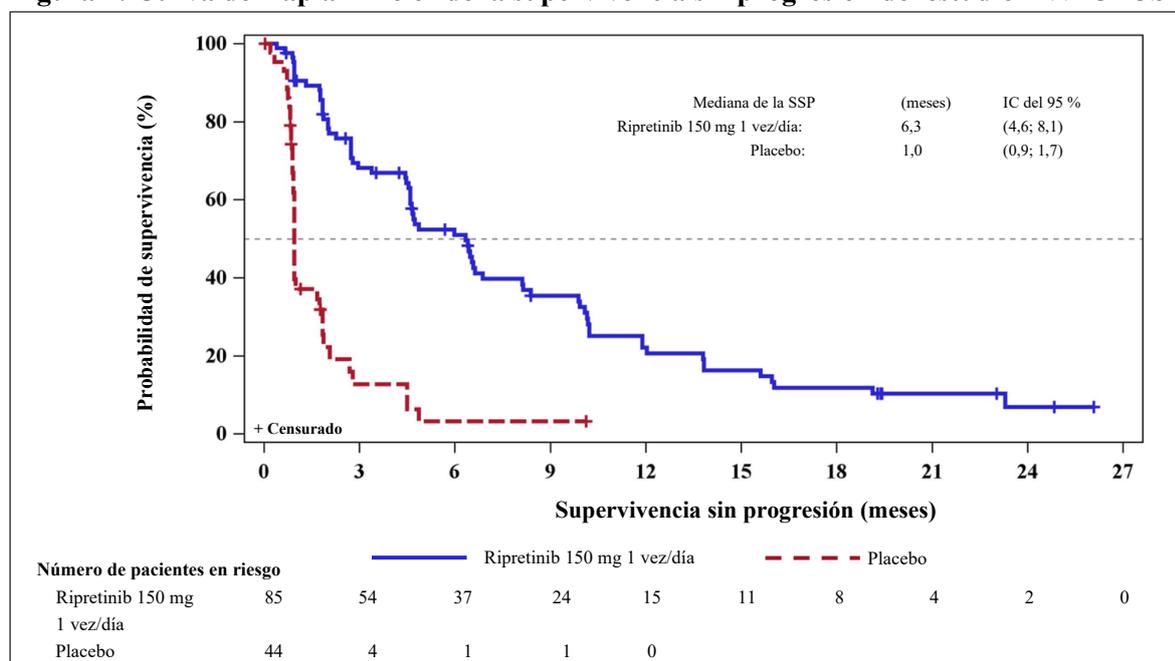
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
SSP^a		
Número de acontecimientos (%)	68 (80)	37 (84)
Progresión de la enfermedad	62 (73)	32 (73)
Muertes	6 (7)	5 (11)
Mediana de la SSP (meses) (IC del 95 %)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (IC del 95 %) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
TRO^a		
TRO (%)	11,8	0
(IC del 95 %)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
SG		
Número de muertes (%)	44 (52)	35 (80)
Mediana de la SG (meses) (IC del 95 %)	18,2 (13,1; NE)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (IC del 95 %) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

RCIE = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos); TRO = tasa de respuesta objetiva; NE = no estimable; SSP = supervivencia sin progresión; SG = supervivencia global

^a Evaluado según la RCIE.

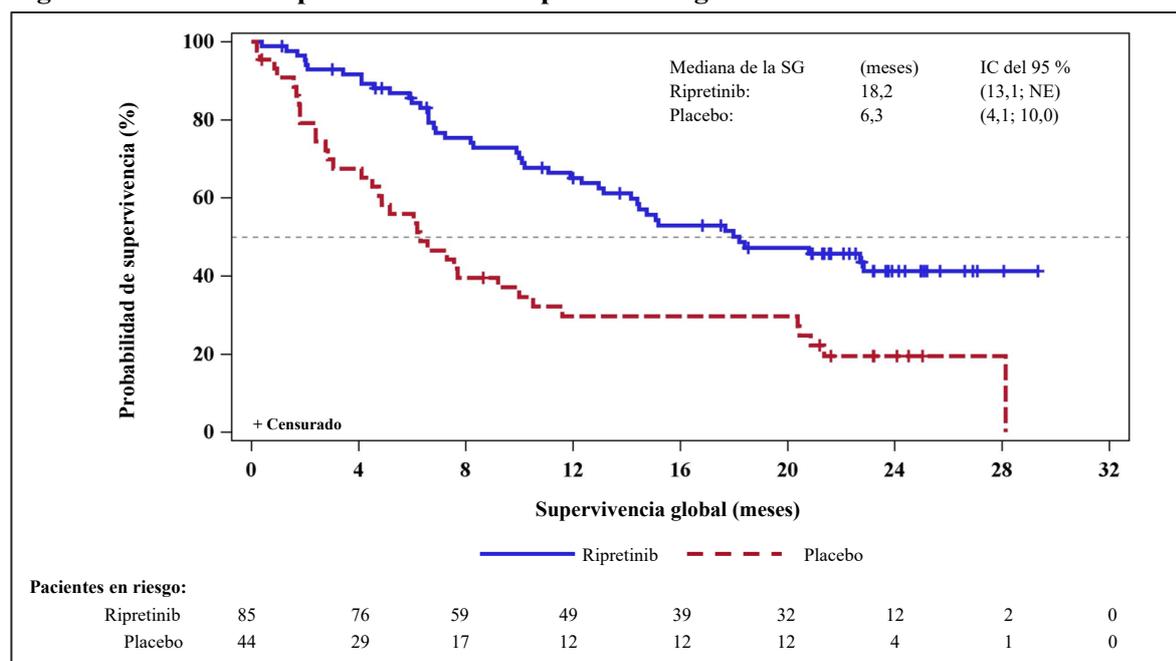
^b El hazard ratio se basa en el modelo de regresión proporcional de Cox. Este modelo incluye factores de tratamiento y de estratificación de la aleatorización como factores fijos.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión del estudio INVICTUS^a



^a Fecha de corte de los datos: 10 de agosto de 2020

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global del estudio INVICTUS^a



^a Fecha de corte de los datos: 10 de agosto de 2020

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con QINLOCK en todos los subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento del GIST (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ripretinib alcanza las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de 4 horas después de la administración oral de una dosis única de 150 mg de ripretinib (administrada en tres comprimidos, cada uno con 50 mg). La media (CV%) del AUC_{0-∞} después de una dosis única de 150 mg de ripretinib fue de 9 856 (39 %) y 8 146 (56 %) ng•h/ml para el ripretinib y DP-5439, respectivamente.

La administración con una comida rica en grasas aumentó el AUC₀₋₂₄ y la C_{máx} de ripretinib en un 30 % y un 22 %, respectivamente. El AUC₀₋₂₄ y la C_{máx} de DP-5439 fueron mayores en un 47 % y un 66 %, respectivamente.

Distribución

Tanto el ripretinib como su metabolito activo DP-5439 se unen a las proteínas plasmáticas en ≥ 99 %. La media (CV%) del volumen de distribución aparente (V_{ee}/F) es de aproximadamente 302 litros (35 %) para el ripretinib y 491 litros (38 %) para DP-5439.

Biotransformación

El CYP3A4/5 es el principal metabolizador del ripretinib y de su metabolito activo DP-5439, mientras que el CYP2C8 y el CYP2D6 son metabolizadores menores.

Eliminación

Tras la administración oral de una dosis única de 150 mg de ripretinib en humanos, la media (CV%) del aclaramiento oral aparente (CL/F) fue de 15,2 l/h (39 %) y 17,9 l/h (56 %) para ripretinib y DP-5439, respectivamente. La media (CV%) de la semivida (t_{1/2}) fue de 12,6 h (17 %) y 15,6 h (23 %) para ripretinib y DP-5439, respectivamente.

La eliminación sistémica de ripretinib no se atribuyó principalmente al riñón, excretándose el 0,02 % y el 0,1 % de la dosis de ripretinib en forma de ripretinib y DP-5439, respectivamente, en la orina y el 34 % y el 6 % de la dosis de ripretinib en forma de ripretinib y DP-5439, respectivamente, en las heces.

Proporcionalidad de la dosis

En el intervalo de dosis de 20 a 250 mg, la FC de ripretinib y DP-5439 parecía ser menos proporcional a la dosis, especialmente a dosis de ripretinib superiores a 150 mg.

Dependencia del tiempo

Las condiciones en estado de equilibrio se alcanzan en un plazo de 14 días.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de QINLOCK en función de la edad (de 19 a 87 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática), el peso corporal (de 39 a 138 kg) y el tumor (GIST u otros tumores sólidos).

Pacientes con insuficiencia renal

En los estudios clínicos no se observaron diferencias relevantes en la exposición entre los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (CLcr de 30 a 89 ml/min estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault) y los pacientes con función renal normal. Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética y la seguridad de QINLOCK en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr de 15 a 29 ml/min estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault) son limitadas. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

En los estudios clínicos no se observaron diferencias relevantes en la exposición entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad (LSN) y AST $>$ LSN, o bilirrubina total $>$ LSN a \leq 1,5 veces el LSN y cualquier AST) y los pacientes con función hepática normal. Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado la farmacocinética ni la seguridad de QINLOCK en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; no se pueden hacer recomendaciones posológicas en este subgrupo (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínico del ripretinib se evaluó en ratas y perros durante un máximo de 13 semanas. Se registraron respuestas de inflamación correlacionadas con cambios cutáneos (cambio de color, lesiones) en ratas (aproximadamente 1,12 veces la exposición en humanos a 150 mg una vez al día). Se notificó una actividad elevada de las enzimas hepáticas en ambas especies (aproximadamente 1,12 y 1,3 veces la exposición en humanos a 150 mg una vez al día en ratas y perros, respectivamente). En perros se observaron efectos gastrointestinales (emesis o heces anormales) (aproximadamente 1,3 veces la exposición en humano a 150 mg una vez al día) y respuestas inflamatorias evidenciadas por lesiones cutáneas adversas (aproximadamente 0,14 veces la exposición en humanos a 150 mg una vez al día).

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ripretinib.

Genotoxicidad

Se observó que el ripretinib era positivo en un ensayo de micronúcleos *in vitro*. El ripretinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias (Ames) *in vitro* ni en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de rata *in vivo*, lo que demuestra la ausencia de un riesgo genotóxico significativo.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales machos y hembras con ripretinib. Sin embargo, en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 13 semanas en ratas macho, se observaron signos de degeneración del epitelio seminífero de los testículos y restos celulares del epidídimo en machos a los que se administraron 30 o 300 mg/kg/día, pero se consideraron de gravedad suficiente para afectar a la reproducción solo con la dosis de 300 mg/kg/día (aproximadamente 1,4 veces la exposición en humanos a 150 mg una vez al día).

En un estudio pivotal de desarrollo embriofetal, el ripretinib fue teratógeno en ratas, induciendo malformaciones relacionadas con la dosis principalmente asociadas a los sistemas visceral y esquelético a una dosis materna de 20 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 vez la exposición en humanos a 150 mg una vez al día). Además, ya se observaron alteraciones óseas con 5 mg/kg/día. Por tanto, el NOAEL durante el desarrollo para ripretinib se estableció en 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,02 veces la exposición en humanos a 150 mg una vez al día).

No se realizaron estudios en los que se investigaran los efectos del ripretinib en el desarrollo pre y posnatal.

Fototoxicidad

El ripretinib indica un potencial de fotoirritación/fototoxicidad basado en la absorción en el rango del espectro UV visible (por encima de 290 nm). La evaluación de la fototoxicidad *in vitro* en células de fibroblastos de ratón 3T3 indica que el ripretinib presenta un potencial de fototoxicidad a concentraciones clínicamente relevantes tras la exposición a la radiación UVA y UVB.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Crospovidona (E1202)
Succinato de acetato de hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio (E470b)
Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal hidratada (E551)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco con un precinto de seguridad de aluminio/polietileno (PE) y un cierre blanco de polipropileno (PP) a prueba de niños, junto con un depósito desecante de PE que contiene gel de sílice. Cada frasco contiene 30 o 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building Floor 4th
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1569/001
EU/1/21/1569/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Millmont Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

QINLOCK 50 mg comprimidos
ripretinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de ripretinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa; ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building Floor 4th
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1569/001 30 comprimidos
EU/1/21/1569/002 90 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

QINLOCK 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

QINLOCK 50 mg comprimidos
ripretinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de ripretinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa; ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1569/001 30 comprimidos
EU/1/21/1569/002 90 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

QINLOCK 50 mg comprimidos ripretinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es QINLOCK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar QINLOCK
3. Cómo tomar QINLOCK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de QINLOCK
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es QINLOCK y para qué se utiliza

QINLOCK es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo ripretinib, un inhibidor de la proteína quinasa. Los inhibidores de la proteína quinasa se utilizan para tratar el cáncer mediante la interrupción de la actividad de determinadas proteínas que intervienen en el crecimiento y la propagación de las células cancerosas.

QINLOCK se utiliza para tratar a **adultos con tumor del estroma gastrointestinal (GIST)**, un tipo raro de **cáncer del aparato digestivo que abarca el estómago y el intestino** y que:

- se ha extendido a otras partes del cuerpo o no puede extirparse mediante cirugía;
- se ha tratado con al menos tres medicamentos previos contra el cáncer, incluido imatinib.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona QINLOCK o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar QINLOCK

No tome QINLOCK si es alérgico al ripretinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Antes de tomar QINLOCK, consulte a su médico o farmacéutico si tiene o ha tenido:

- Tensión arterial alta. Su médico controlará su tensión arterial antes y durante el tratamiento con QINLOCK y puede administrarle un medicamento para tratar la hipertensión, si es necesario.
- Enfermedades cardíacas. Su médico puede realizar pruebas adicionales para evaluar el funcionamiento de su corazón antes y durante el tratamiento con QINLOCK.

- Problemas hepáticos o renales.

Cuando tome QINLOCK, consulte a su médico o farmacéutico en los siguientes casos:

- Si observa enrojecimiento, dolor, hinchazón o ampollas en las palmas de las manos o las plantas de los pies. Se trata de un problema cutáneo denominado síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP). Su médico podría continuar con el tratamiento, cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que su estado mejore (ver sección 4).
- Si observa cambios inesperados en la piel, como una verruga nueva, una herida abierta o un bulto rojizo que sangra o que no se cura, o un cambio en el tamaño o el color de un lunar. QINLOCK puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel (ver sección 4). Su médico le examinará la piel cuando empiece el tratamiento con QINLOCK y de forma rutinaria durante el tratamiento. Es importante que le examine la piel con regularidad.
- Si tiene heridas por alguna cirugía reciente que no se estén curando como era de esperar. QINLOCK puede afectar a la forma en que curan las heridas. Su médico puede decidir interrumpir temporalmente el tratamiento con QINLOCK unos días antes de la cirugía y hasta que la herida se haya curado después de la cirugía. Su médico decidirá cuándo empezar de nuevo el tratamiento con QINLOCK. Es importante que informe a su médico si tiene alguna intervención quirúrgica prevista en el futuro.
- Si se siente cansado, le falta el aliento, nota venas prominentes en el cuello o presenta hinchazón del abdomen, los tobillos o las pantorrillas mientras toma QINLOCK; estos pueden ser síntomas de insuficiencia cardíaca (ver sección 4).
- Si la piel o los ojos se vuelven más sensibles a la luz solar o a otras formas de luz. No se exponga a la luz solar directa, a lámparas solares ni a otras fuentes de radiación ultravioleta mientras esté tomando este medicamento. Debe llevar ropa protectora y aplicarse crema solar con un elevado factor de protección cuando esté expuesto a luz solar intensa.

Información importante para varones y mujeres sobre la anticoncepción

QINLOCK puede causar daños al feto. **No** debe quedarse embarazada mientras esté tomando QINLOCK. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de la última dosis de QINLOCK si es una mujer en edad fértil o un varón con una pareja femenina en edad fértil. Si utiliza anticonceptivos hormonales, añada un anticonceptivo de barrera (como preservativos). Ver sección sobre «Anticoncepción, embarazo, lactancia y fertilidad».

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad, ya que la administración de este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y QINLOCK

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

QINLOCK puede afectar al mecanismo de acción de algunos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de QINLOCK.

En particular, **informe a su médico** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol)
- medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (como eritromicina, claritromicina o rifampicina)
- medicamentos utilizados para tratar el VIH (como ritonavir, efavirenz o etravirina)
- medicamentos utilizados para la epilepsia o las convulsiones (como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital)

- medicamentos utilizados para tratar los latidos cardiacos irregulares (como digoxina)
- medicamentos utilizados para prevenir el ictus o coágulos de sangre nocivos (como dabigatrán etexilato)
- medicamentos utilizados para reducir el colesterol elevado (como rosuvastatina)
- medicamentos utilizados para reducir la glucosa en sangre o para tratar la diabetes (como repaglinida o metformina)
- medicamentos utilizados para tratar la artritis reumatoide y la inflamación intestinal grave (como sulfasalazina)
- medicamentos utilizados para tratar el cáncer (como paclitaxel o irinotecán)
- medicamentos utilizados para prevenir el rechazo de órganos (como ciclosporina y tacrólimus)
- medicamentos utilizados para tratar los recuentos bajos de plaquetas en la sangre (como eltrombopag)
- medicamentos utilizados para tratar los espasmos musculares (como tizanidina)
- medicamentos utilizados para aliviar la ansiedad antes de los procedimientos (como midazolam)
- preparados a base de plantas utilizados para tratar la depresión y la ansiedad que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

QINLOCK con alimentos y bebidas

El zumo de **pomelo** puede alterar la cantidad de QINLOCK en su organismo. No se recomienda beber zumo de pomelo ni comer pomelo durante el tratamiento con este medicamento.

Anticoncepción, embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de finalizar el mismo. Si se utiliza un método anticonceptivo hormonal, debe añadirse un método de barrera (como preservativos).

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, no debe tomar este medicamento, a menos que su médico haya decidido que el tratamiento con QINLOCK es claramente necesario. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

No debe quedarse embarazada mientras esté recibiendo tratamiento con QINLOCK.

Si es usted un paciente varón con una pareja que está embarazada o que podría quedarse embarazada, debe utilizar durante las relaciones sexuales un método de barrera (como preservativos) durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de finalizar el mismo. Este medicamento puede dañar al feto.

Si es usted un varón y su pareja femenina se queda embarazada durante el tratamiento con QINLOCK, informe a su médico de inmediato.

Las mujeres en edad fértil deberán realizar pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con QINLOCK y durante el mismo.

Lactancia

No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con QINLOCK ni durante al menos 1 semana después de finalizar el tratamiento, ya que este medicamento puede causar **efectos adversos graves** a su hijo. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene la intención de hacerlo.

Fertilidad

QINLOCK puede afectar a la fertilidad en varones y mujeres. Consulte a su médico antes de empezar a tomar QINLOCK.

Conducción y uso de máquinas

QINLOCK no afecta directamente a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si se siente mal o muy cansado mientras recibe tratamiento con QINLOCK, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que se sienta seguro para hacerlo.

QINLOCK contiene lactosa

Si el médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar QINLOCK

QINLOCK le será recetado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

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

La dosis diaria recomendada es de **tres comprimidos de 50 mg (150 mg)** una vez al día. **Tome** los comprimidos a la **misma hora cada día** con o sin alimentos. Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua; no debe masticarlos, partirlos ni triturarlos. No tome ningún comprimido que esté roto, agrietado o dañado de otro modo, ya que no se conocen los efectos de tomar un comprimido que no esté entero.

Si tiene que tomar otros medicamentos al mismo tiempo que QINLOCK, su médico puede cambiar su dosis a tres comprimidos de 50 mg (150 mg) dos veces al día.

Por lo general, tomará QINLOCK siempre que se beneficie de él y no sufra efectos adversos inaceptables (ver la sección 4); sin embargo, su médico puede reducir la dosis o decidir interrumpir o suspender el tratamiento de forma temporal o permanente si es necesario.

Si tiene problemas hepáticos o renales

Mientras esté siendo tratado con QINLOCK, su médico vigilará más estrechamente su función hepática o renal.

Si toma más QINLOCK del que debe

Si ha tomado accidentalmente un número excesivo de comprimidos, **acuda urgentemente a un médico.**

Si olvidó tomar QINLOCK

Lo que debe hacer si olvida tomar este medicamento depende del momento en que recuerde la dosis que ha olvidado. Si:

- han transcurrido 8 horas o menos (4 horas o menos para las dosis de 150 mg dos veces al día) desde la hora prevista, tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- han transcurrido más de 8 horas (más de 4 horas para las dosis de 150 mg dos veces al día) desde la hora prevista, omita la dosis olvidada. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita cuando toma QINLOCK

Si vomita después de tomar este medicamento, **no** tome una dosis adicional; continúe como habitualmente. Tome la siguiente dosis de comprimidos al día siguiente a la hora habitual e informe a su médico si ha vomitado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Acuda urgentemente a un médico si experimenta alguno de los siguientes **efectos adversos graves** (ver sección 2):

- **Problemas cutáneos** (denominado SEPP)

El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) es un efecto adverso muy frecuente cuando se toma este medicamento. Si desarrolla:

- enrojecimiento, dolor, hinchazón o ampollas en las palmas de las manos o las plantas de los pies,

su médico podría continuar con el tratamiento, cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que su estado mejore.

- **Hipertensión**

La hipertensión es un efecto adverso muy frecuente cuando se toma este medicamento. Si desarrolla:

- dolor de cabeza, mareo o sensación de mareo, que pueden ser síntomas de hipertensión,

su médico podría cambiarle la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que su estado mejore.

- **Problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca)**

La insuficiencia cardíaca es un efecto adverso frecuente cuando se toma este medicamento. Si:

- se siente muy cansado, le falta el aliento y tiene los pies o los tobillos hinchados,

pueden ser síntomas de problemas cardíacos.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene:

- **Cáncer de piel**

El tratamiento con QINLOCK puede causar ciertos tipos de cáncer de piel, como «carcinoma de células escamosas cutáneo» y «melanoma». Informe a su médico si observa cambios inesperados en la piel durante el tratamiento, como una verruga nueva, una herida abierta o un bulto rojizo que sangra o que no se cura, o un cambio en el tamaño o el color de un lunar. Su médico le examinará la piel cuando empiece el tratamiento con QINLOCK y de forma rutinaria durante el tratamiento (ver sección 2).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- estreñimiento
- diarrea
- vómitos
- dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- disnea
- análisis de sangre que revelan un aumento de los niveles de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado
- análisis de sangre que revelan un aumento de los niveles de lipasa, una enzima que interviene en la digestión
- análisis de sangre que revelan una disminución de los niveles de fosfato
- cansancio
- pérdida del pelo
- dolor o dolorimiento muscular
- pérdida de peso
- espasmos musculares
- piel seca

- dolor de espalda
- tos
- hinchazón de las manos y las pantorrillas
- dolor en manos o pies
- picor
- lesiones cutáneas no cancerosas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- llagas en la boca
- dolor de vientre (abdominal)
- afectación de los nervios periféricos (entumecimiento y hormigueo en manos y pies, quemazón, dolor punzante o fulgurante en las zonas afectadas, pérdida de equilibrio y coordinación, y debilidad muscular, especialmente en los pies)
- reacciones cutáneas como descamación e inflamación de la piel, erupción cutánea caracterizada por una zona plana y roja de la piel que se cubre con pequeños bultos o acné
- resultados anómalos en las pruebas hepáticas (posible lesión hepática revelada por el análisis de sangre)
- depresión
- glándula tiroides hipoactiva
- debilidad
- dolor de pecho
- frecuencia cardíaca rápida

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de QINLOCK

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco, después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de QINLOCK

- El principio activo es el ripretinib. Cada comprimido contiene 50 mg de ripretinib.
- Los demás componentes son crospovidona (E1202), succinato de acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (E470b), celulosa microcristalina (E460) y sílice coloidal hidratada (E551) (ver sección 2 «QINLOCK contiene lactosa»).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de QINLOCK son de color blanco a blanquecino, tienen forma ovalada y llevan la inscripción «DC1» en una cara.

Cada frasco es a prueba de niños y contiene 30 o 90 comprimidos y un desecante. Los frascos están provistos de un precinto de seguridad de aluminio/polietileno (PE). El desecante es un material absorbente de la humedad contenido en un pequeño recipiente para proteger los comprimidos de la humedad. Mantenga siempre el desecante dentro del frasco y no lo ingiera.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building Floor 4th
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Millmont Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización:

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +318006333435
Correo electrónico: medicalinformation@deciphera.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>