

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

QINLOCK 50 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de riprétinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 179 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc à blanc-cassé d'environ 9 × 17 mm, de forme ovale, portant l'inscription «DC1» sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

QINLOCK est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib.

4.2 Posologie et mode d'administration

QINLOCK doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'administration d'agents anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée est de 150 mg de riprétinib (trois comprimés de 50 mg) pris une fois par jour à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'oubli de la prise d'une dose de QINLOCK dans les 8 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible, puis prendre la dose suivante à l'heure normalement prévue. En cas d'oubli de la prise d'une dose plus de 8 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement reprendre le schéma posologique habituel le lendemain.

En cas de vomissements après la prise d'une dose de QINLOCK, le patient ne doit pas prendre de dose de remplacement et doit reprendre son schéma posologique habituel le lendemain à l'heure normalement prévue.

Le traitement par QINLOCK doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4).

Adaptations posologiques

Des interruptions de traitement ou des réductions de dose peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. La dose réduite recommandée en cas d'effets indésirables est de 100 mg prise par voie orale une fois par jour.

QINLOCK sera définitivement arrêté chez les patients qui ne tolèrent pas la dose de 100 mg par voie orale une fois par jour. Les adaptations de la posologie recommandées en cas de survenue d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1: Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Sévérité^a	Ajustements posologiques de QINLOCK
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES) (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 2	- Suspendre le traitement jusqu'à récupération de l'état initial ou résolution à un grade ≤ 1. En cas de récupération dans les 7 jours, reprendre le traitement à la même dose ou à la dose réduite. - Envisager une reprise de l'escalade si l'effet est maintenu au grade ≤ 1 ou à la valeur de référence pendant au moins 28 jours. - Si le PPES réapparaît, suspendre le traitement jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou récupération à la valeur de référence, puis reprendre à la dose réduite, quel que soit le délai avant amélioration.
	Grade 3	- Suspendre pendant au moins 7 jours ou jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou retour à la valeur de référence (28 jours maximum). Reprendre à la dose réduite. - Envisager une reprise de l'escalade si l'effet est maintenu au grade ≤ 1 ou à la valeur de référence pendant au moins 28 jours.
Hypertension (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 3	- En cas de symptômes, suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes aient disparu et que la tension artérielle soit stabilisée. - Si la tension artérielle est stabilisée à un grade ≤ 1 ou à la valeur de référence, reprendre à la même dose; dans le cas contraire, reprendre à la dose réduite. - En cas de réapparition d'une hypertension de grade 3, suspendre jusqu'à disparition des symptômes et stabilisation de la tension artérielle. Reprendre à la dose réduite.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par Quinlock
Dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement par Quinlock
Arthralgie ou myalgie (voir rubrique 4.8)	Grade 2	- Suspendre le traitement jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à la valeur de référence. En cas de récupération dans les 7 jours, reprendre à la même dose, ou à la dose réduite. - Envisager une reprise de l'escalade si l'effet est maintenu au grade ≤ 1 ou à la valeur de référence pendant au moins 28 jours.

Effets indésirables	Sévérité ^a	Ajustements posologiques de QINLOCK
		Si l'arthralgie ou la myalgie réapparaît, suspendre le traitement jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à la valeur de référence, puis reprendre à la dose réduite, quel que soit le délai avant amélioration.
	Grade 3	- Suspendre pendant au moins 7 jours ou jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à la valeur de référence (28 jours maximum). Reprendre à la dose réduite. - Envisager une reprise de l'escalade si l'effet est maintenu au grade ≤ 1 ou à la valeur de référence pendant au moins 28 jours.
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou 4	- Suspendre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à la valeur de référence (28 jours maximum), puis reprendre à la dose réduite ou arrêter définitivement le traitement. - Envisager une reprise de l'escalade si l'effet indésirable ne réapparaît pas pendant au moins 28 jours. - En cas de récurrence de grade 3 ou 4, arrêter définitivement le traitement.

^a Gradation conformément aux Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute, version 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Traitements concomitants

L'administration concomitante de riprétinib avec des inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si une administration concomitante avec un inducteur puissant ou modéré du CYP3A ne peut être évitée, la fréquence d'administration de QINLOCK peut être augmentée pendant la période d'administration concomitante. En cas d'administration concomitante avec un inducteur puissant, la posologie initiale peut être augmentée de 150 mg une fois par jour à 150 mg deux fois par jour. En cas d'oubli de la prise d'une dose de QINLOCK dans les 8 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible, puis prendre la dose suivante à l'heure normalement prévue. En cas d'oubli de la prise d'une dose plus de 8 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement reprendre le schéma posologique habituel le lendemain. Une surveillance étroite de l'efficacité et de la sécurité globales est recommandée chez ces patients.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine (CL_{cr}) inférieure à 30 mL/min], les données cliniques disponibles sont limitées. Aucune dose recommandée de QINLOCK n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Aucune dose recommandée de QINLOCK n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Une surveillance étroite de la sécurité globale est recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Dans les études cliniques, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients âgés (> 65 ans) et les patients plus jeunes (≤ 65 ans et ≥ 18 ans) (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de QINLOCK chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

QINLOCK est administré par voie orale.

Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure, au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Les prescripteurs doivent indiquer aux patients d'avaler les comprimés entiers, ils ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les patients ne doivent pas ingérer les comprimés s'ils sont cassés, fissurés ou autrement abîmés, car les effets potentiels de ces altérations n'ont pas été évalués.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES)

Des cas de PPES ont été observés chez des patients traités par riprétinib (voir rubrique 4.8). En fonction de la sévérité du syndrome, le riprétinib doit être interrompu puis repris à la même dose ou à la dose réduite (voir rubrique 4.2).

Hypertension

Des cas d'hypertension ont été observés avec le riprétinib (voir rubrique 4.8). Le traitement par riprétinib ne doit pas être débuté si la tension artérielle n'est pas correctement contrôlée. La tension artérielle doit être surveillée conformément aux indications cliniques. En fonction de la sévérité de l'hypertension, le riprétinib doit être interrompu puis repris à la même dose ou à la dose réduite, ou bien arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

Des cas d'insuffisance cardiaque (dont insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance ventriculaire gauche aiguë et dysfonctionnement diastolique) ont été observés avec le riprétinib (voir rubrique 4.8). La fraction d'éjection doit être évaluée par échocardiogramme ou ventriculographie isotopique (MUGA) avant l'initiation du traitement par riprétinib et pendant le traitement, selon les indications cliniques. Le riprétinib doit être définitivement arrêté en cas de dysfonctionnement ventriculaire systolique gauche de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2). La sécurité du riprétinib n'a pas été évaluée chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche initiale inférieure à 50 %.

Tumeurs malignes cutanées

Des cas de carcinome épidermoïde cutané (CEC) et de mélanome ont été rapportés chez des patients traités par riprétinib (voir rubrique 4.8). Des évaluations dermatologiques doivent être réalisées au début du traitement par riprétinib, puis régulièrement tout au long du traitement. Les lésions cutanées suspectes doivent faire l'objet d'une résection et d'un examen anatomopathologique. Le traitement par riprétinib doit être poursuivi à la même dose.

Complications de la cicatrisation des plaies

Aucune étude formelle visant à évaluer l'effet du riprétinib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée. Des complications de la cicatrisation des plaies peuvent survenir chez les patients recevant des médicaments qui inhibent la voie de signalisation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Par conséquent, le riprétinib peut avoir des effets indésirables sur la cicatrisation des plaies.

Le traitement par rîpr  tinib doit être suspendu pendant au moins 3 jours avant et après une intervention chirurgicale mineure et au moins 5 jours avant et après une intervention chirurgicale majeure. Après une intervention chirurgicale, le rîpr  tinib peut être repris si la cicatrisation des plaies est considérée comme adéquate selon le jugement clinique.

Toxicité embryof  tale

D'après les résultats d'études effectuées chez l'animal, le rîpr  tinib peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré    des femmes enceintes (voir rubriques 4.6 et 5.3). Il est recommandé de conseiller aux femmes d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par rîpr  tinib. La présence d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par rîpr  tinib et pendant le traitement. Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose de rîpr  tinib (voir rubriques 4.6 et 5.3). Les effets du rîpr  tinib sur les contraceptifs stéroïdiens n'ont pas été étudiés. Une méthode de contraception de type barrière doit être ajoutée en cas d'utilisation de contraceptifs stéroïdiens systémiques.

Phototoxicité

Le rîpr  tinib présente un potentiel de phototoxicité (voir rubrique 5.3). Il est recommandé de conseiller aux patients d'éviter ou de réduire au minimum toute exposition    la lumière directe du soleil, aux lampes ultraviolettes et aux autres sources de rayonnement ultraviolet en raison du risque de phototoxicité associé au rîpr  tinib. Il convient d'indiquer aux patients d'utiliser des mesures de protection telles que le port de vêtements de protection (manches longues et chapeau) et l'application d'une crème solaire    indice de protection (SPF)   lev  .

Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A

Le rîpr  tinib est un substrat du CYP3A. L'administration concomitante de rîpr  tinib et d'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A et de la glycoprotéine P (P-gp), a entraîné une augmentation de l'exposition plasmatique au rîpr  tinib (voir rubrique 4.5). La prudence est de mise lors de l'administration de rîpr  tinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-gp.

L'administration concomitante de rîpr  tinib et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a entraîné une diminution de l'exposition plasmatique au rîpr  tinib. Par conséquent, l'administration chronique concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A et de rîpr  tinib doit être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Informations importantes concernant certains excipients

QINLOCK contient du lactose.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de carence absolue en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le rîpr  tinib et son métabolite actif DP-5439 sont tous deux principalement éliminés par le CYP3A4/5 et sont des substrats de la P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Effet d'autres médicaments sur le rîpr  tinib

Effet des inhibiteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp

L'administration concomitante d'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A) et d'un inhibiteur de la P-gp a augmenté la C_{max} du rîpr  tinib de 36 % et son $ASC_{0-\infty}$ de 99 %. La C_{max} du DP-5439 était inchangée; son ASC_{0-} a augmenté de 99 %. Les inhibiteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp (comme le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole, le ritonavir, le posaconazole et le voriconazole) doivent être administrés avec prudence et sous surveillance. La consommation de jus de pamplemousse n'est pas recommandée.

Effet des inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de QINLOCK et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a réduit la $C_{\max}$ du riprétinib de 18 % et son $ASC_{0-\infty}$ de 61 %, a diminué l' $ASC_{0-\infty}$ du DP-5439 de 57 % et a augmenté la $C_{\max}$ du DP-5439 de 37 %.

L'administration concomitante de QINLOCK et d'inducteurs puissants du CYP3A (tels que la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine, le phénobarbital et le millepertuis) ainsi que d'inducteurs modérés du CYP3A (tels que l'éfavirenz et l'étravirine) doit donc être évitée. Si une administration concomitante ne peut être évitée, il est possible d'augmenter la fréquence d'administration de QINLOCK pendant la période d'administration concomitante. En cas de traitement concomitant par inducteur puissant, la dose peut être portée de 150 mg une fois par jour à 150 mg deux fois par jour. Si un patient prenant QINLOCK deux fois par jour oublie de prendre une dose et s'en rend compte dans les 4 heures suivant l'heure de prise habituelle, il convient de lui indiquer de prendre la dose oubliée dès que possible, puis de prendre la dose suivante à l'heure normalement prévue. Si un patient oublie une dose et s'en rend compte plus de 4 heures suivant l'heure de prise habituelle, il convient de lui indiquer de ne pas prendre la dose oubliée et de simplement reprendre le schéma posologique habituel. Surveiller la réponse clinique et la tolérance.

Effet des agents antiacides

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes d'exposition plasmatique au riprétinib et au DP-5439 lors de l'administration concomitante de QINLOCK et de pantoprazole (un inhibiteur de la pompe à protons).

Systèmes de transport des médicaments

Sur la base des données in vitro, les médicaments inhibiteurs de la BCRP (par exemple, cyclosporine A, eltrombopag) doivent être utilisés avec prudence en association avec QINLOCK, car une augmentation des concentrations plasmatiques de riprétinib ou de DP-5439 est possible.

Effet du riprétinib sur d'autres médicaments

Substrats sélectifs de l'isoforme CYP

Des études in vitro ont suggéré que le riprétinib peut inhiber le CYP2C8. QINLOCK doit être utilisé avec prudence en association avec des substrats du CYP2C8 (par exemple, répaglinide, paclitaxel), car son administration concomitante peut entraîner une exposition accrue aux substrats du CYP2C8. L'effet net in vivo de l'inhibition du CYP3A4 dans l'intestin et de l'induction systémique du CYP3A4 est inconnu. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de riprétinib et de substrats sensibles du CYP3A4 qui ont une fenêtre thérapeutique étroite (par exemple, ciclosporine, tacrolimus) ou qui sont principalement métabolisés dans l'intestin (par exemple, midazolam). Le riprétinib et le DP-5439 ont induit le CYP2B6 in vitro. L'administration concomitante de riprétinib et de substrats du CYP2B6 à index thérapeutique étroit (par exemple, éfavirenz) peut entraîner une perte d'efficacité.

In vitro, le riprétinib et le DP-5439 ont réduit la régulation du CYP1A2. L'administration concomitante de riprétinib et de substrats du CYP1A2 à index thérapeutique étroit (par exemple, tizanidine) peut entraîner une augmentation des concentrations, une surveillance est donc recommandée.

On ne sait pas si le riprétinib est susceptible de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques; par conséquent, les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques doivent utiliser une méthode de contraception barrière supplémentaire.

Systèmes de transport des médicaments

Des études in vitro ont suggéré que le riprétinib est un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP. Le DP-5439 est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Le DP-5439 est un inhibiteur de la BCRP et de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE-1).

Les substrats de la P-gp à index thérapeutique étroit (par exemple, digoxine, dabigatran éxétilate) doivent être utilisés avec prudence en association avec QINLOCK en raison de la probabilité de concentrations plasmatiques accrues pour ces substrats.

QINLOCK doit être utilisé avec prudence en association avec des substrats de la BCRP (par exemple, rosuvastatine, sulfasalazine et irinotécan) et de la MATE-1 (par exemple, metformine), car l'administration concomitante de QINLOCK et de substrats de la BCRP et de la MATE-1 peut entraîner une augmentation de leur exposition. Aucune étude clinique n'a été menée avec des substrats de la BCRP ou de la MATE-1.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés que QINLOCK peut être nocif pour le fœtus et doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception pendant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose de QINLOCK (voir rubrique 4.4)

La présence d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par QINLOCK et pendant le traitement.

Les effets de QINLOCK sur les contraceptifs stéroïdiens n'ont pas été étudiés. En cas d'utilisation de contraceptifs stéroïdiens systémiques, il convient d'ajouter une méthode barrière.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du riprétinib chez la femme enceinte.

Compte tenu de son mécanisme d'action, le riprétinib est susceptible d'être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse et les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubriques 4.4 et 5.3). QINLOCK ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec du riprétinib.

Allaitement

On ne sait pas si le riprétinib/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec QINLOCK et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du riprétinib sur la fertilité humaine. D'après les résultats des études menées chez l'animal, la fertilité masculine et féminine peut être compromise par un traitement avec QINLOCK (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

QINLOCK n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez certains patients, une fatigue a été rapportée suite à l'administration de QINLOCK. Si un patient ressent de la fatigue, son aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans l'étude de phase 3 en double aveugle randomisée (2:1) et contrôlée contre placebo (INVICTUS), 129 participants avec un diagnostic de GIST avancée, pour lesquels au moins 3 lignes de traitement antérieures approuvées avaient échoué, ont été randomisés dans le bras QINLOCK (n=85) ou le bras placebo (n=44) (voir rubrique 5.1). Un total de 277 patients atteints de tumeurs malignes de stade avancé ont été inclus dans l'étude de phase 1 DCC-2618-01-001 et 218 patients ont été traités par QINLOCK à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour déterminée pendant la phase 2.

La durée médiane du traitement par QINLOCK au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS était de 5,49 mois.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 25 %) chez les patients traités par QINLOCK dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité (n=392) étaient les suivants: fatigue (51,0 %), alopecie (50,8 %), nausées (39,8 %), myalgie (37,8 %), constipation (37,2 %), diarrhée (32,7 %), PPES (29,8 %), perte de poids (26,5 %) et vomissements (25,8 %).

Les effets indésirables (≥ 10 à < 25 %) observés chez les patients traités par QINLOCK dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité (n=392) étaient les suivants: augmentation de la lipase (23,7 %), spasmes musculaires (23,7 %), arthralgie (21,2 %), maux de tête (20,7 %), dyspnée (20,2 %), hypertension (19,4 %), peau sèche (17,6 %), douleurs dorsales (15,6 %), toux (15,6 %), augmentation de la bilirubine sanguine (14,0 %), œdème périphérique (13,8 %), hypophosphatémie (12,2 %), douleurs aux extrémités (12,0 %), prurit (11,0 %) et kératose séborrhéique (11,0 %).

Les effets indésirables de grade 3/4 (≥ 2 %) observés chez les patients traités par QINLOCK dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité (n=392) étaient les suivants: augmentation de la lipase (14,8 %), anémie (14,0 %), douleurs abdominales (8,2 %), hypertension (6,9 %), fatigue (4,1 %), hypophosphatémie (4,1 %), vomissements (2,6 %), dyspnée (2,0 %), diarrhée (2,0 %) et augmentation de la bilirubine sanguine (2,0 %). Les effets indésirables graves (≥ 1 %) observés chez les patients traités par QINLOCK étaient les suivants: anémie (3,8 %), dyspnée (2,3 %), vomissements (2,0 %), nausées (1,8 %), fatigue (1,5 %), augmentation de la bilirubine sanguine (1,3 %), constipation (1,0 %) et faiblesse musculaire (1,0 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité global de QINLOCK s'appuie sur des données combinées de 392 patients (population combinée pour l'évaluation de la sécurité) ayant reçu au moins une dose de QINLOCK. Deux études cliniques portant sur l'utilisation de QINLOCK chez des patients adultes atteints de tumeurs malignes de stade avancé ont été réalisées et constituent la base principale de l'évaluation globale de la sécurité: une étude pivot de phase 3 chez des patients adultes atteints de GIST, l'étude DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (voir rubrique 5.1), ainsi qu'une étude de première administration chez l'homme en ouvert, incluant des patients adultes atteints de tumeurs malignes de stade avancé (étude DCC-2618-01-001).

La période en double aveugle de l'étude INVICTUS a constitué la base principale pour la détermination des effets indésirables. Dans l'étude INVICTUS, les événements indésirables apparaissant au cours du traitement, qui étaient au moins 5 % plus élevés dans le bras QINLOCK que dans le bras placebo et ceux qui étaient au moins 1,5 fois plus importants dans le bras QINLOCK que dans le bras placebo, ont été considérés comme des effets indésirables du médicament. Les événements indésirables apparaissant au cours du traitement, identifiés dans le cadre de l'étude INVICTUS, ont également été évalués dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité (n=392). Ces événements ont été considérés comme des effets indésirables selon l'évaluation du promoteur. Ils sont classés par classe de systèmes d'organes et le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction donnée ainsi que ses synonymes et ses troubles connexes.

La sévérité des effets indésirables a été évaluée sur la base des critères de terminologie communs pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), définis comme suit: grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = pronostic vital engagé, et grade 5 = décès.

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($\geq 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) et sont présentées dans le tableau 2. Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 2: Effets indésirables rapportés dans les études INVICTUS et DCC-2618-01-001

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Très fréquent	Kératose séborrhéique
Fréquent	Naevus mélanocytaire, papillome cutané, carcinome épidermoïde cutané ^a , histiocytome fibreux
Peu fréquent	Mélanome malin
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Neuropathie périphérique sensitive
Affections cardiaques	
Fréquent	Insuffisance cardiaque ^b , tachycardie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension ^c
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, constipation, diarrhée, vomissements
Fréquent	Stomatite, douleur abdominale haute
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, PPES, peau sèche, prurit
Fréquent	Hyperkératose, éruption maculopapuleuse, prurit généralisé, dermatite acnéiforme
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Myalgie, spasmes musculaires, arthralgie, douleurs dorsales, douleur aux extrémités
Fréquent	Faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique du thorax
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids, augmentation de la lipase, augmentation de la bilirubine sanguine
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase

^aCarcinome épidermoïde cutané (carcinome épidermoïde cutané, kératoacanthome, carcinome épidermoïde de la tête et du cou)

^bInsuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche aiguë, insuffisance cardiaque aiguë, dysfonctionnement diastolique)

^cHypertension (hypertension, augmentation de la tension artérielle)

Description de certains effets indésirables

Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES)

Au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS, un PPES a été rapporté chez 19 patients sur 85 (22,4 %) dans le bras QINLOCK et chez aucun patient dans le bras placebo. L'apparition d'un PPES a conduit à l'arrêt du traitement chez 1,2 % des patients, à l'interruption du traitement chez 3,5 % des patients et à une réduction de la dose chez 2,4 % des patients. Tous les événements étaient de sévérité légère ou modérée (58 % de grade 1 et 42 % de grade 2).

Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, un PPES est survenu chez 29,8 % des 392 patients, avec des effets indésirables de grade 3 chez 0,5 % des patients. Le délai médian de survenue du premier événement était de 8,1 semaines (intervalle: 0,3 semaine à 112,1 semaines) et sa

durée médiane était de 24,3 semaines (intervalle: 0,9 semaine à 191,7 semaines). Voir rubriques 4.2 et 4.4 pour plus d'informations.

Hypertension

Au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS, l'incidence de l'hypertension (tous événements confondus, indépendamment de la causalité) était plus élevée chez les patients traités par QINLOCK (15,3 %) que chez les patients sous placebo (4,7 %).

Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, une hypertension est survenue chez 19,4 % des 392 patients, avec des effets indésirables de grade 3 chez 6,9 % des patients. Voir rubriques 4.2 et 4.4 pour plus d'informations.

Insuffisance cardiaque

Au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS, une insuffisance cardiaque (tous événements confondus, indépendamment de la causalité) est survenue chez 1,2 % des 85 patients traités par QINLOCK. L'insuffisance cardiaque a conduit à l'arrêt du traitement chez 1,2 % des 85 patients traités par QINLOCK.

Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, une insuffisance cardiaque est survenue chez 1,5 % des 392 patients, avec des effets indésirables de grade 3 chez 1,0 % des patients.

Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, 299 patients sur 392 avaient un échocardiogramme à l'inclusion et au moins un échocardiogramme post-inclusion. Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de grade 3 est survenue chez 4,0 % de ces 299 patients.

Voir rubrique 4.4 pour des plus d'informations.

Tumeurs malignes cutanées

Au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS, un CEC (tous événements confondus, indépendamment de la causalité) a été rapporté chez 5,9 % des 85 patients traités par QINLOCK. Aucun CEC n'a été rapporté chez les patients recevant le placebo. Voir rubriques 4.2 et 4.4 pour plus d'informations.

Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, un CEC est survenu chez 8,7 % des 392 patients, avec des effets indésirables de grade 3 chez 0,5 % d'entre eux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage par QINLOCK.

En cas de suspicion de surdosage, QINLOCK doit être immédiatement interrompu, les meilleurs soins de support doivent être instaurés par un professionnel de santé et le patient doit être surveillé jusqu'à stabilisation clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, autres inhibiteurs de la protéine kinase; code ATC: L01EX19

Mécanisme d'action

Le riprétinib est un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase qui inhibe la tyrosine kinase des récepteurs proto-oncogènes KIT et la kinase PDGFRA, y compris leurs mutations de type sauvage, primaires et secondaires. Le riprétinib inhibe également d'autres kinases in vitro, telles que PDGFRB, TIE2, VEGFR2 et BRAF.

Efficacité et sécurité cliniques

INVICTUS (étude DCC-2618-03-001)

L'efficacité et la sécurité de QINLOCK ont été évaluées dans une étude randomisée (2:1), en double aveugle, contrôlée contre placebo- (étude INVICTUS) chez des patients atteints de GIST non résécables, localement avancées ou métastatiques, qui avaient précédemment reçu au moins trois lignes de traitements anticancéreux (y compris des traitements par imatinib, sunitinib et regorafénib) ou ne les avaient pas tolérés. La randomisation a été stratifiée en fonction des lignes de traitement antérieures (3 contre ≥ 4) et du statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 contre 1 ou 2).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) estimée en fonction d'une évaluation de la maladie effectuée par un comité de revue centralisé, indépendant et en aveugle (BICR) sur la base des critères RECIST 1.1 modifiés, dans laquelle les ganglions lymphatiques et les lésions osseuses n'étaient pas considérés comme des lésions cibles et les nouveaux nodules tumoraux en croissance progressive au sein d'une masse tumorale préexistante devaient répondre à des critères spécifiques pour être considérés comme une preuve irréfutable de progression. Les critères secondaires d'efficacité comprenaient le taux de réponse objectif (TRO) évalué par le BICR, la survie globale (SG), l'état de santé rapporté par le patient, la fonction physique (FP) et la fonction de rôle (FR).

Les patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg de QINLOCK (n=85) ou un placebo (n=44) par voie orale une fois par jour, administrés par cycles continus de 28 jours. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. L'aveugle a été levé dans les bras de traitement individuels au moment où la progression de la maladie était évaluée par le BICR et tous les patients du bras placebo ont eu la possibilité de passer au bras QINLOCK.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude étaient : âge médian de 60 ans (intervalle 29 à 83 ans), avec 79 patients (61,2 %) âgés de 18 à 64 ans, 32 patients (24,8 %) âgés de 65 à 74 ans et 18 patients (13,9%) âgés de 75 ans et plus (aucun patient âgé de 85 ans et plus n'a été randomisé); 56,6 % d'hommes; 75,2% de caucasiens; 41,9 % des patients présentaient un statut de performance ECOG de 0, 49,6 % un indice ECOG de 1 et 8,5 % un indice ECOG de 2. Soixante-trois pour cent (63 %) des patients avaient reçu 3 traitements antérieurs et environ 37 % avaient reçu 4 traitements antérieurs ou plus. Soixante-six pour cent (66 %) des patients randomisés dans le groupe placebo sont passés à QINLOCK pendant la période en ouvert.

Au cours de l'analyse principale dans l'étude INVICTUS (date limite de collecte des données: 31 mai 2019), QINLOCK a été comparé à un placebo. Un bénéfice a été démontré pour QINLOCK dans tous les sous-groupes de patients évalués pour la SSP. La SSP médiane déterminée par le BICR (en mois) (IC à 95 %) était de 6,3 (4,6; 6,9) pour QINLOCK contre 1,0 (0,9; 1,7) pour le placebo; RR (IC à 95 %) 0,15 (0,09; 0,25); valeur p <0,0001. Le critère d'évaluation secondaire de TRO (%) était de 9,4 (4,2, 18) pour QINLOCK contre 0 (0, 8) pour le placebo, avec une valeur p de 0,0504 et pas de signification statistique. La SG médiane (en mois) (IC à 95 %) était de 15,1 (12,3, 15,1) pour QINLOCK contre 6,6 (4,1, 11,6) pour le placebo, avec une valeur p nominale de 0,0004. La SG n'a pas été évaluée du point de vue de la signification statistique suite à la procédure d'essai séquentielle des critères secondaires d'évaluation portant sur la TRO et la SG.

Les résultats en termes de SPP, de TRO et de SG pour une date limite de collecte des données plus récente (10 août 2020) sont présentés dans le tableau 3 et les figures 1 et 2. Les résultats en termes de SSP étaient similaires pour tous les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de la région, du statut ECOG et du nombre de lignes de traitement antérieures.

Tableau 3: Résultats en termes d'efficacité pour l'étude INVICTUS (au 10 août 2020)

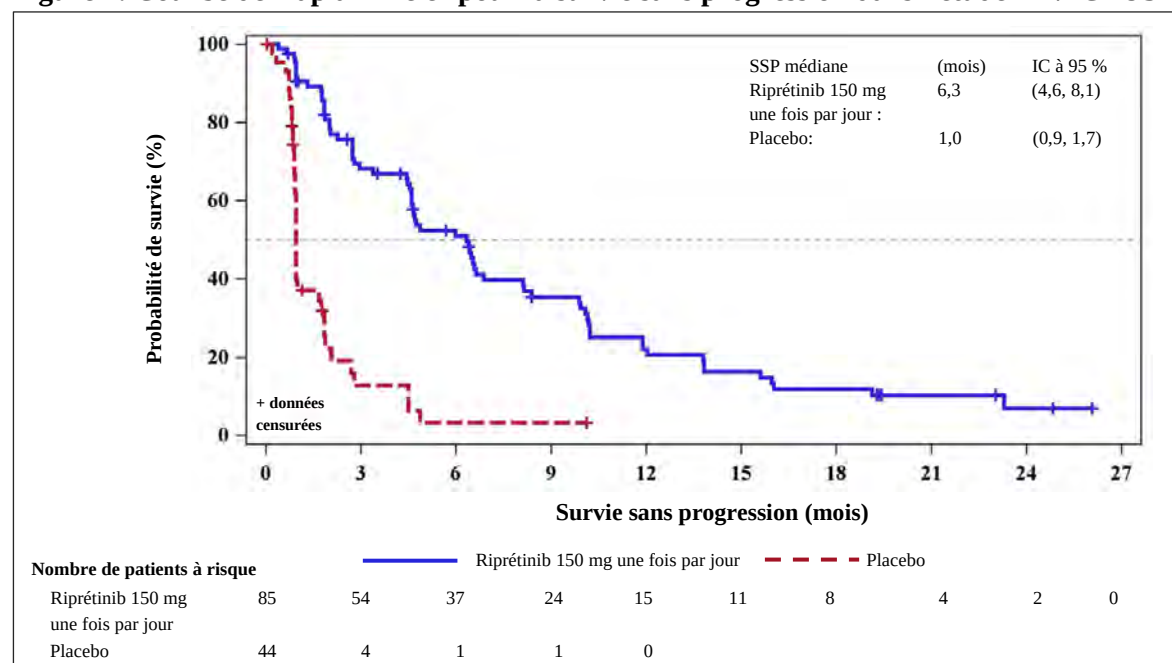
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
SSP ^a		
Nombre d'événements (%)	68 (80)	37 (84)
Progression de la maladie	62 (73)	32 (73)
Décès	6 (7)	5 (11)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
RR (IC à 95 %) ^b	0,16 (0,10, 0,27)	
TRO ^a		
TRO (%)	11,8	0
(IC à 95 %)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
SG		
Nombre de décès (%)	44 (52)	35 (80)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	18,2 (13,1, NE)	6,3 (4,1, 10,0)
RR (IC à 95 %) ^b	0.42 (0.27, 0.67)	

BICR = comité de revue centralisé, indépendant et en aveugle; IC = intervalle de confiance;

RR = risque relatif; TRO = taux de réponse objectif; NE = estimation impossible; SSP = survie sans progression; SG = survie globale

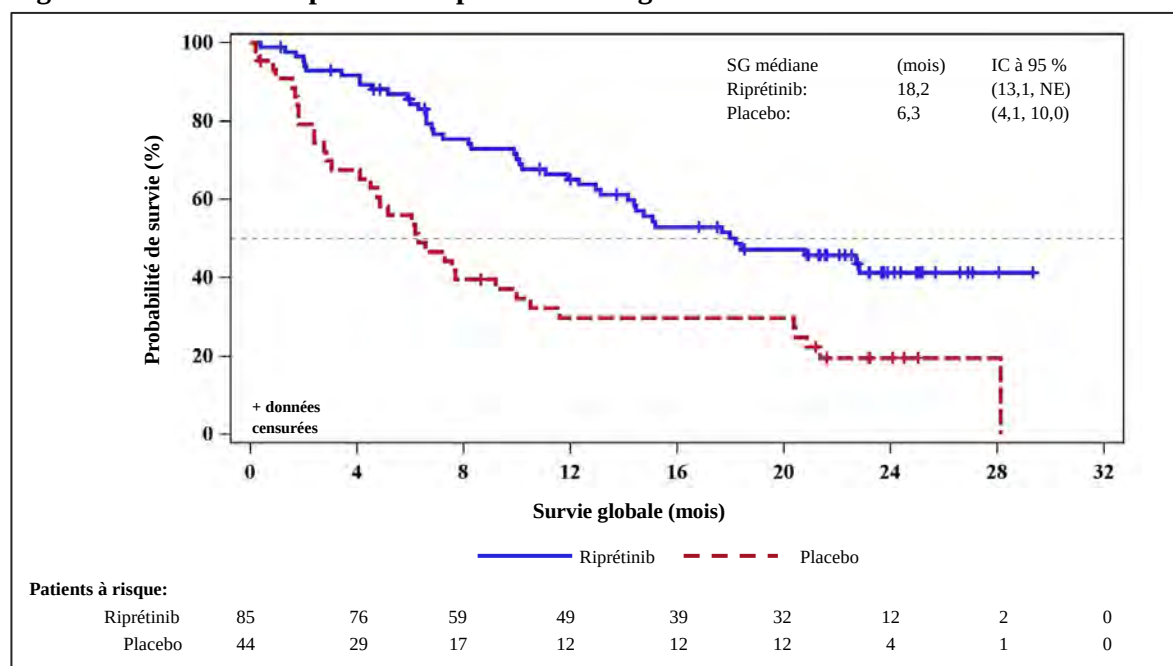
^a Évaluation effectuée par le BICR.

^b Le risque relatif s'appuie sur le modèle de régression proportionnelle de Cox. Dans ce modèle, les facteurs de traitement et de stratification de randomisation sont des facteurs fixes.

Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude INVICTUS^a

^a Date limite de collecte des données: 10 août 2020

Figure 2: Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude INVICTUS^a



^a Date limite de collecte des données: 10 août 2020

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec QINLOCK dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des GIST (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le riprétinib atteint un pic de concentration plasmatique en moyenne 4 heures après l'administration orale d'une dose unique de 150 mg (trois comprimés contenant chacun 50 mg de riprétinib). L' $ASC_{0-\infty}$ moyenne (CV%) après une dose unique de 150 mg de riprétinib était de 9 856 (39 %) et de 8 146 (56 %) ng•h/mL pour le riprétinib et le DP-5439, respectivement.

L'administration au cours d'un repas riche en graisses a augmenté l' ASC_{0-24} et la C_{max} du riprétinib de 30 % et 22 %, respectivement. L' ASC_{0-24} et la C_{max} du DP-5439 avaient augmenté de 47 % et 66 %, respectivement.

Distribution

Le riprétinib et son métabolite actif DP-5439 se lient aux protéines plasmatiques à une concentration ≥ 99 %. Le volume de distribution apparent moyen (CV%) (V_{ss}/F) est d'environ 302 L (35 %) pour le riprétinib et 491 L (38%) pour le DP-5439.

Biotransformation

Le CYP3A4/5 est le principal métaboliseur du riprétinib et de son métabolite actif DP-5439, tandis que le CYP2C8 et le CYP2D6 sont des métaboliseurs mineurs.

Élimination

Après administration orale d'une dose unique de 150 mg de riprétinib chez l'homme, la clairance orale apparente moyenne (CV%) (CL/F) était de 15,2 (39 %) et de 17,9 L/h (56 %) pour le riprétinib et le DP-5439, respectivement. La demi-vie moyenne (CV%) ($t_{1/2}$) était de 12,6 (17 %) et 15,6 heures (23 %) pour le riprétinib et le DP-5439, respectivement.

L'élimination systémique du riprétinib n'a pas été principalement attribuée au rein, avec respectivement 0,02 % et 0,1 % de la dose de riprétinib excrétée dans les urines sous forme de

ripréтиниб et DP-5439, et 34 % et 6 % de la dose de rипréтиниб excrétée dans les fèces sous forme de rипréтиниб et DP-5439, respectivement.

Proportionnalité de la dose

Sur l'intervalle de doses de 20-250 mg, le rипréтиниб et le DP-5439 se sont révélés être moins que proportionnels à la dose, en particulier aux doses de rипréтиниб supérieures à 150 mg.

Dépendance temporelle

L'état d'équilibre est atteint en 14 jours.

Populations spécifiques

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de QINLOCK n'a été observée en fonction de l'âge (19 à 87 ans), du sexe, de l'origine ethnique (caucasienne, noire et asiatique), du poids (39 à 138 kg) et du type de tumeur (GIST ou autres tumeurs solides).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Dans les études cliniques, aucune différence significative d'exposition n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (CLcr de 30 à 89 mL/min estimée par Cockcroft-Gault) et les patients ayant une fonction rénale normale. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique en population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Les données relatives à la pharmacocinétique et la sécurité de QINLOCK chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr de 15 à 29 mL/min estimée par Cockcroft-Gault) sont limitées. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Dans les études cliniques, aucune différence significative d'exposition n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère [bilirubine totale $\leq$ limite supérieure de la normale (LSN) et ASAT $>$ LSN, ou bilirubine totale comprise entre $>$ LSN et $\leq 1,5 \times$ LSN et toutes valeurs d'ASAT] et une fonction hépatique normale. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique en population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. La pharmacocinétique et la sécurité de QINLOCK chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'ont pas été étudiées; aucune recommandation posologique ne peut être formulée dans ce sous-groupe (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique du rипréтиниб a été évalué chez le rat et le chien pendant une durée maximale de 13 semaines. Des réponses inflammatoires corrélées à des modifications cutanées (décoloration, lésions) ont été enregistrées chez le rat (exposition d'environ 1,12 fois l'exposition humaine à 150 mg une fois par jour). Une élévation de l'activité des enzymes hépatiques a été rapportée chez les deux espèces (exposition d'environ 1,12 et 1,3 fois l'exposition humaine à 150 mg une fois par jour chez le rat et le chien, respectivement). Les chiens présentaient des effets gastro-intestinaux (vomissements et/ou selles anormales) (exposition d'environ 1,3 fois l'exposition humaine à 150 mg une fois par jour) et des réponses inflammatoires qui se manifestaient par des lésions cutanées indésirables (exposition d'environ 0,14 fois l'exposition humaine à 150 mg une fois par jour).

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le rипréтиниб.

Génotoxicité

Le rипréтиниб s'est avéré positif dans un test du micronoyau *in vitro*. Le rипréтиниб n'était pas mutagène dans l'essai *in vitro* de mutation inverse sur bactéries (Ames) ni dans le test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de rat, ce qui démontre l'absence de risque génotoxique significatif.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude spécifique concernant la fertilité chez les animaux mâles et femelles n'a été réalisée avec le riprétinib. Cependant, dans une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines effectuée chez le rat mâle, des cas de dégénérescence de l'épithélium séminifère des testicules et la présence de débris cellulaires de l'épididyme ont été constatés chez des mâles ayant reçu des doses de 30 ou 300 mg/kg/jour, mais ont été considérés comme suffisamment graves pour affecter la reproduction à la dose de 300 mg/kg/jour uniquement (exposition d'environ 1,4 fois l'exposition humaine à 150 mg une fois par jour).

Dans une étude pivotale portant sur le développement embryofœtal, le riprétinib s'est révélé tératogène chez le rat, induisant des malformations dose-dépendantes principalement associées au système viscéral et squelettique à une dose maternelle de 20 mg/kg/jour (exposition d'environ 1,0 fois l'exposition humaine à une dose de 150 mg une fois par jour). De plus, des anomalies squelettiques ont déjà été observées à 5 mg/kg/jour. La NOAEL du riprétinib pour le développement a donc été établie à 1 mg/kg/jour (environ 0,02 fois l'exposition humaine à 150 mg une fois par jour).

Aucune étude portant sur les effets du riprétinib sur le développement pré-/postnatal n'a été réalisée.

Phototoxicité

Le riprétinib possède un potentiel de photo-irritation/phototoxicité basé sur son absorption dans la gamme visible des UV (au-dessus de 290 nm). L'évaluation de la phototoxicité *in vitro* dans les cellules fibroblastes de souris 3T3 suggère que le riprétinib présente un potentiel de phototoxicité à des concentrations cliniquement pertinentes à la suite d'une exposition aux rayons UVA et UVB.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone (E1202)
Acétosuccinate d'hypromellose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E470b)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale hydratée (E551)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon soigneusement fermé dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un opercule d'inviolabilité en aluminium/polyéthylène (PE) et d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène (PP) blanc, ainsi que d'une capsule de déshydratant en PE contenant du gel de silice. Chaque flacon contient 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 novembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

QINLOCK 50 mg comprimés
riprétinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de riprétinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés
90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

QINLOCK 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

QINLOCK 50 mg comprimés
riprétinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de riprétinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés
90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1569/001 30 comprimés

EU/1/21/1569/002 90 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

QINLOCK 50 mg comprimés riprétinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que QINLOCK et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre QINLOCK
3. Comment prendre QINLOCK
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver QINLOCK
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que QINLOCK et dans quel cas est-il utilisé

QINLOCK est un médicament anticancéreux qui contient la substance active riprétinib, un inhibiteur de protéine kinase. Les inhibiteurs de protéine kinase sont utilisés pour traiter le cancer en bloquant l'activité de certaines protéines qui interviennent dans la croissance et la propagation des cellules cancéreuses.

QINLOCK est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type rare de cancer du système digestif, notamment de l'estomac et des intestins, nommé tumeur stromale gastro-intestinale (GIST):

- qui s'est propagé à d'autres parties du corps ou quine peut être éliminé par la chirurgie;
- qui a été traité par au moins trois médicaments anticancéreux antérieurs, y compris l'imatinib.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de QINLOCK ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre QINLOCK

Ne prenez jamais QINLOCK si vous êtes **allergique au riprétinib** ou à **l'un des autres composants** contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Avant de prendre QINLOCK, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des **antécédents de**:

- hypertension artérielle. Votre médecin surveillera votre tension artérielle avant et pendant le traitement par QINLOCK et pourra vous donner un médicament pour traiter l'hypertension, si nécessaire;

- troubles cardiaques. Votre médecin pourra effectuer des examens complémentaires pour évaluer le fonctionnement de votre cœur avant et pendant votre traitement par QINLOCK;
- problèmes hépatiques ou rénaux.

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien, si vous présentez l'un des symptômes suivants lorsque vous prenez QINLOCK:

- des rougeurs, une douleur, un gonflement ou des cloques sur vos paumes de mains ou vos plantes de pieds. Il s'agit d'un problème cutané appelé syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES). Votre médecin peut poursuivre votre traitement, modifier votre dose ou interrompre votre traitement jusqu'à ce que votre état s'améliore (voir rubrique 4);
- si vous remarquez des modifications cutanées inattendues telles qu'une nouvelle verrue, une plaie ouverte ou une bosse rougeâtre qui saigne ou ne guérit pas, ou la modification de la taille ou de la couleur d'un grain de beauté. QINLOCK peut augmenter le risque de survenue de certains types de cancers de la peau (voir rubrique 4). Votre médecin examinera votre peau au début du traitement par QINLOCK, puis régulièrement pendant le traitement. Il est important que vous inspectiez votre peau régulièrement;
- si vous avez des plaies résultant d'une intervention chirurgicale récente qui ne guérissent pas comme prévu. QINLOCK peut affecter la cicatrisation des plaies. Votre médecin peut décider d'interrompre temporairement le traitement par QINLOCK quelques jours avant l'intervention chirurgicale et jusqu'à ce que votre plaie soit cicatrisée après l'intervention. Votre médecin décidera quand recommencer le traitement par QINLOCK. Il est important que vous informiez votre médecin si vous avez de futures interventions chirurgicales prévues;
- si vous vous sentez fatigué(e), essoufflé(e), si vous remarquez des veines en saillie dans votre cou, ou si votre abdomen, vos chevilles ou la partie inférieure de vos jambes sont enflés pendant que vous prenez QINLOCK; il peut s'agir de symptômes d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4);
- si votre peau ou vos yeux deviennent plus sensibles à la lumière du soleil ou à d'autres formes de lumière. Vous devez éviter de vous exposer à la lumière directe du soleil, aux lampes à UV et à toutes autres sources de rayonnement ultraviolet, porter des vêtements de protection et appliquer une crème solaire à indice de protection élevé lors d'expositions importantes au soleil.

Informations importantes pour les hommes et les femmes concernant la contraception

QINLOCK peut être nocif pour l'enfant à naître. **Ne débutez pas** de grossesse pendant que vous prenez QINLOCK. Si vous êtes une femme susceptible de procréer ou un patient de sexe masculin dont la partenaire est susceptible de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins une semaine après la prise de la dernière dose de QINLOCK. En cas d'utilisation d'une contraception hormonale, il convient d'y ajouter une méthode contraceptive de type barrière (ex: préservatifs) (cf. rubrique «Contraception, grossesse, allaitement et fertilité».

Enfants et adolescents

Quinlock n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents. Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et QINLOCK

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

QINLOCK peut affecter la façon dont certains médicaments agissent. De plus, certains médicaments peuvent affecter la façon dont QINLOCK agit.

En particulier, **informez votre médecin** si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole);
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (par exemple érythromycine, clarithromycine, rifampicine);
- médicaments utilisés pour traiter le VIH (par exemple ritonavir, éfavirenz, étravirine);
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou les crises d'épilepsie (par exemple phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital);
- médicaments utilisés pour traiter les battements de cœur irréguliers (par exemple digoxine);
- médicaments utilisés pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux ou les caillots sanguins nocifs (par exemple dabigatran éxilate);
- médicaments utilisés pour abaisser les taux élevés de cholestérol (par exemple rosuvastatine);
- médicaments utilisés pour réduire la glycémie ou pour traiter le diabète (par exemple répaglinide ou metformine);
- médicaments utilisés pour traiter les inflammations sévères de l'intestin et les inflammations articulaires liées au rhumatisme (par exemple sulfasalazine);
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (par exemple paclitaxel ou irinotécan);
- médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organes (par exemple ciclosporine, tacrolimus);
- médicaments utilisés pour traiter les numérations plaquettaires faibles dans le sang (par exemple eltrombopag);
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires (par exemple tizanidine);
- médicaments utilisés pour soulager l'anxiété avant des opérations (par exemple midazolam);
- préparations à base de plantes utilisées pour le traitement de la dépression et de l'anxiété contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK avec des aliments et des boissons

Le **jus de pamplemousse** peut modifier la quantité de QINLOCK dans votre organisme. Il n'est pas recommandé de boire du jus de pamplemousse ou de manger des pamplemousses pendant un traitement avec ce médicament.

Contraception, grossesse, allaitement et fertilité

Contraception

Les femmes susceptibles de procréer et les patients de sexe masculin dont la partenaire est susceptible de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins une semaine après la dernière prise de traitement. En cas d'utilisation d'une contraception hormonale, il convient d'y ajouter une méthode contraceptive de type barrière (ex : préservatifs).

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, vous ne devez pas prendre ce médicament, sauf si votre médecin a décidé que le traitement par QINLOCK est clairement nécessaire. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne débutez pas de grossesse pendant votre traitement par QINLOCK.

Les patients masculins traités par QINLOCK, dont la partenaire est enceinte ou pourrait le devenir, doivent utiliser une méthode de contraception mécanique (par exemple des préservatifs) pendant les rapports sexuels, tout au long du traitement et pendant au moins une semaine après la fin du traitement. Ce médicament peut être nocif pour l'enfant à naître.

Les hommes dont la partenaire féminine débute une grossesse pendant leur traitement par QINLOCK doivent en informer immédiatement leur médecin.

Les femmes en âge de procréer devront effectuer des tests de grossesse avant le début du traitement par QINLOCK et pendant le traitement.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter votre bébé au cours du traitement par QINLOCK et pendant au moins une semaine après la prise de la dernière dose, car ce médicament peut provoquer des **effets indésirables graves** chez votre bébé.

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.

Fertilité

QINLOCK peut affecter la fertilité chez les hommes et les femmes. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre QINLOCK.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

QINLOCK n'affecte pas directement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si vous vous sentez mal ou très fatigué(e) pendant le traitement par QINLOCK, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant que vous ne vous sentez pas assez bien pour le faire.

QINLOCK contient du lactose

Si vous avez été informé(e) par votre médecin que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre QINLOCK

QINLOCK vous sera prescrit par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose quotidienne recommandée est de **trois comprimés de 50 mg** (150 mg) une fois par jour. Prenez les comprimés à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas. Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Ils ne doivent être ni mâchés, ni cassés ni écrasés. Ne prenez pas de comprimés cassés, fissurés ou autrement endommagés, car les effets liés à la prise de comprimés non entiers ne sont pas connus.

Si vous devez prendre certains autres médicaments en même temps que QINLOCK, votre médecin peut modifier votre dose en trois comprimés de 50 mg (150 mg) deux fois par jour.

Vous prendrez généralement QINLOCK aussi longtemps que vous en retirerez un bénéfice et que vous ne présenterez pas d'effets indésirables inacceptables (voir rubrique 4); toutefois, votre médecin peut réduire votre dose ou décider d'arrêter temporairement ou définitivement votre traitement, si nécessaire.

Si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux

Pendant votre traitement par QINLOCK, votre médecin surveillera plus étroitement votre fonction hépatique ou rénale.

Si vous avez pris plus de QINLOCK que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés, **consultez un médecin de toute urgence**.

Si vous oubliez de prendre QINLOCK

La marche à suivre si vous oubliez de prendre ce médicament dépend du moment où vous vous souvenez de la dose qui a été oubliée. Si:

- 8 heures ou moins (4 heures ou moins si vous prenez 150 mg deux fois par jour) se sont écoulées depuis l'heure à laquelle le médicament aurait dû être pris, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. Prenez ensuite la dose suivante comme d'habitude;

- plus de 8 heures (plus de 4 heures si vous prenez 150 mg deux fois par jour) se sont écoulées depuis l'heure à laquelle le médicament aurait dû être pris, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous êtes malade pendant que vous prenez QINLOCK

Si vous êtes malade (vomissez) après avoir pris ce médicament, **ne prenez pas** de dose supplémentaire, mais poursuivez le schéma habituel. Prenez la dose de comprimés suivante le lendemain à l'heure habituelle et informez votre médecin que vous avez été malade.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Consultez un médecin de toute urgence si vous présentez l'un des **effets indésirables graves** suivants (voir rubrique 2):

- **Problèmes cutanés** (appelés PPES)

Le PPES est un effet indésirable très fréquent lors de la prise de ce médicament. En cas de survenue d'un des symptômes suivants:

- rougeur, douleur, gonflement ou cloques sur vos paumes de mains ou vos plantes de pieds,

votre médecin peut poursuivre votre traitement, modifier votre dose ou arrêter votre traitement jusqu'à ce que votre état s'améliore.

- **Hypertension**

L'hypertension est un effet indésirable très fréquent lors de la prise de ce médicament. En cas de survenue d'un des symptômes suivants:

- maux de tête, sensation d'étourdissement ou vertiges, qui peuvent être des symptômes d'hypertension,

votre médecin peut modifier votre dose ou arrêter votre traitement jusqu'à ce que votre état s'améliore.

- **Problèmes cardiaques (insuffisance cardiaque)**

L'insuffisance cardiaque est un effet indésirable fréquent lors de la prise de ce médicament. Si vous ressentez l'un des symptômes suivants:

- fatigue importante, essoufflement, gonflement des pieds et/ou des chevilles,

il peut s'agir de symptômes de problèmes cardiaques.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous présentez:

- **Cancer de la peau**

Le traitement par QINLOCK peut favoriser la survenue de certains types de cancer de la peau, tels que le «carcinome épidermoïde cutané» et le «mélanome». Adressez-vous à votre médecin si vous remarquez des modifications cutanées telles qu'une nouvelle verrue, une plaie ouverte ou une bosse rougeâtre qui saigne ou ne guérit pas, ou une modification de la taille ou de la couleur d'un grain de beauté. Votre médecin examinera votre peau au début du traitement par QINLOCK, puis régulièrement pendant le traitement (voir rubrique 2).

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- envie de vomir (nausée);
- constipation;
- diarrhée;

- vomissements;
- douleurs articulaires;
- maux de tête;
- essoufflement;
- une augmentation des taux de bilirubine, une substance produite par le foie;
- une augmentation des taux de lipase, une enzyme intervenant dans la digestion;
- une diminution des taux de phosphate;
- fatigue;
- perte de cheveux;
- courbatures ou douleurs musculaires;
- perte de poids;
- spasmes musculaires;
- peau sèche;
- douleurs dorsales;
- toux;
- gonflement des mains et de la partie inférieure des jambes;
- douleur dans les mains ou les pieds;
- démangeaisons;
- lésions cutanées non cancéreuses.

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10):

- plaies dans la bouche;
- douleurs au ventre (abdominales);
- atteinte des nerfs périphériques (engourdissement et picotements dans les pieds ou les mains, sensation de brûlure, douleur subite et déchirante dans les zones touchées, perte d'équilibre et de coordination et faiblesse musculaire, en particulier dans les pieds);
- réactions cutanées telles que desquamation et inflammation de la peau, éruption cutanée caractérisée par une zone rouge et plane sur la peau recouverte de petites bosses ou d'acné;
- résultats anormaux des tests de la fonction hépatique (lésions hépatiques possibles mises en évidence par une analyse de sang);
- dépression;
- activité insuffisante de la glande thyroïdienne;
- faiblesse;
- douleur dans la poitrine;
- fréquence cardiaque rapide.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver QINLOCK

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon soigneusement fermé dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient QINLOCK

- La substance active est le riprétinib. Chaque comprimé contient 50 mg de riprétinib.
- Les autres composants sont la crosprovidone (E1202), l'acétosuccinate d'hypromellose, le lactose monohydraté, le stéarate de magnésium (E470b), la cellulose microcristalline (E460) et la silice colloïdale hydratée (E551) (voir rubrique 2, «QINLOCK contient du lactose»).

Comment se présente QINLOCK et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de QINLOCK sont de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale et portent l'inscription «DC1» sur une face.

Chaque flacon est équipé d'une sécurité enfant et contient 30 ou 90 comprimés et un déshydratant. Les flacons sont munis d'un opercule d'inviolabilité en aluminium/polyéthylène (PE). Le déshydratant est un matériau absorbant l'humidité contenu dans un petit sachet qui est destiné à protéger les comprimés de l'humidité. Toujours laisser le sachet de déshydratant dans le flacon et ne pas le consommer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Teġ/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +318006333435
E-mail : medicalinformation@deciphera.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le riprétinib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Sur la base des données disponibles sur le risque identifié dans les essais cliniques, la littérature, les rapports spontanés, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre le riprétinib et le mélanome malin est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux médicaments contenant du riprétinib doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au riprétinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du riprétinib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.