

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

QINLOCK 50 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 50 mg ta' ripretinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 179 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pillola bajda għal offwajt, ta' madwar 9×17 mm, b'forma ovali, imnaqqxa b'"DC1" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

QINLOCK huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'tumori stromali gastrointestinali avvanzat (GIST) li kienu rċevew trattament preċedenti bi tliet inibituri tal-kinażi jew aktar, inkluż imatinib.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

QINLOCK għandu jiġi preskritt minn tobba b'esperjenza fl-għoti ta' aġenti ta' kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 150 mg ripretinib (tliet pilloli ta' 50 mg) li jittiehdu darba kuljum fl-istess ħin kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' QINLOCK fi żmien 8 sigħat mill-ħin li normalment tittiehed, il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet biex jehodha malajr kemm jista' jkun u mbagħad jieħu d-doża li jmiss fil-ħin skadat b'mod regolari. Jekk pazjent jaqbeż doża b'aktar minn 8 sigħat mill-ħin li normalment tittiehed, il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet biex ma jihux id-doża maqbuża u sempliciment ikompli l-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu fil-jum ta' wara.

F'każ ta' rimettar wara l-għoti ta' QINLOCK, il-pazjent m'għandux jieħu doża ta' sostituzzjoni u għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ l-għada fil-ħin tas-soltu.

It-trattament b'QINLOCK għandu jitkompla sakemm jiġi osservat benefiċċju jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4.4).

Agġustamenti fil-pożoloġija

Jistgħu jkunu meħtieġa interruzzjonijiet fid-doża jew tnaqqis fid-doża abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà individwali. It-tnaqqis fid-doża rakkomandat għal reazzjonijiet avversi huwa ta' 100 mg mill-ħalq, darba kuljum.

QINLOCK għandu jitwaqqaf għalkollox f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw 100 mg mill-ħalq darba kuljum. Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal QINLOCK għal reazzjonijiet avversi huma pprovduti f'Tabella 1.

Tabella 1: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità ^a	Modifikazzjonijiet fid-doża ta' QINLOCK
Sindrome ta' Eritrodisteżija Palmari-Plantari (PPES) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	Grad 2	- Waqqaf sa Grad ≤ 1 jew il-linja bażi. Jekk jirkupra fi żmien 7 ijiem, kompli bl-istess doża; inkella kompli b'doża mnaqqs. - Ikkunsidra li teskala mill-ġdid jekk jibqa' fi Grad ≤ 1 jew fil-linja bażi għal mill-inqas 28 jum. - Jekk il-PPES jerga' jitfaċċa, waqqaf sa Grad ≤ 1 jew il-linja bażi mbagħad kompli b'doża mnaqqs irrispettivament miż-żmien għat-titjib.
	Grad 3	- Waqqaf għal mill-inqas 7 ijiem jew sa Grad ≤ 1 jew il-linja bażi (massimu ta' 28 jum). Kompl b'doża mnaqqs. - Ikkunsidra li teskala mill-ġdid jekk jibqa' fi Grad ≤ 1 jew fil-linja bażi għal mill-inqas 28 jum.
Ipertensjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	Grad 3	- Jekk tkun sintomatika, waqqaf sakemm is-sintomi jfiqu u l-pressjoni tad-demmi tkun ikkontrollata. - Jekk il-pressjoni tad-demmi tiġi kkontrollata għal Grad ≤ 1 jew għal-linja bażi, kompli bl-istess doża; inkella, kompli b'doża mnaqqs. - Jekk terġa' sseħħ ipertensjoni ta' Grad 3, waqqaf sakemm is-sintomi jkunu fiequ u l-pressjoni tad-demmi tkun ikkontrollata. Kompl b'doża mnaqqs.
	Grad 4	Waqqaf għalkollox.
Disfunzjoni sistolika ventrikulari tax-xellug (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	Grad 3 jew 4	Waqqaf għalkollox.
Artralġja jew mjalġja (ara sezzjoni 4.8)	Grad 2	- Waqqaf sa Grad ≤ 1 jew il-linja bażi. Jekk jirkupra fi żmien 7 ijiem, kompli bl-istess doża; inkella kompli b'doża mnaqqs. - Ikkunsidra li teskala mill-ġdid jekk jibqa' fi Grad ≤ 1 jew fil-linja bażi għal mill-inqas 28 jum. - Jekk l-artralġja jew il-mjalġja jergħu jseħħu, waqqaf sa Grad ≤ 1 jew il-linja bażi mbagħad kompli b'doża mnaqqs irrispettivament miż-żmien għat-titjib.
	Grad 3	- Waqqaf għal mill-inqas 7 ijiem jew sa Grad ≤ 1 jew il-linja bażi (massimu ta' 28 jum). Kompl b'doża mnaqqs. - Ikkunsidra li teskala mill-ġdid jekk jibqa' fi Grad ≤ 1 jew fil-linja bażi għal mill-inqas 28 jum.
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew 4	Waqqaf sal-Grad ≤ 1 jew il-linja bażi (massimu ta' 28 jum), u mbagħad kompli b'doża mnaqqs; inkella waqqaf għalkollox.

Reazzjoni avversa	Severità ^a	Modifikazzjonijiet fid-doża ta' QINLOCK
		- Ikkunsidra li teskala mill-ġdid jekk ma jkunx hemm rikorrenza tar-reazzjoni avversa għal mill-inqas 28 jum. - Jekk terġa' ssehh fi Grad 3 jew 4, waqqaf għalkollox.

^a Kriterji tat-Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi kklassifikati skont l-Istitut Nazjonal tal-Kanċer verżjoni 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Prodotti mediċinali konkomitanti

Prodotti mediċinali konkomitanti li huma indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A għandhom jiġu evitati (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Jekk induttur qawwi jew moderat ta' CYP3A għandu jingħata flimkien, il-frekwenza tad-dożaġġ ta' QINLOCK tista' tiżdied matul il-perjodu ta' għoti flimkien. Għal indutturi qawwija, id-doża tista' tiżdied minn 150 mg darba kuljum għal 150 mg darbtejn kuljum. Għal pazjenti li jieħdu QINLOCK darbtejn kuljum, jekk il-pazjent jaqbeż doża fi żmien 4 sigħat mill-hin li normalment tittiehed, il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet biex jieħu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun u mbagħad jieħu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolament. Jekk pazjent jaqbeż doża b'aktar minn 4 sigħat mill-hin li normalment tittiehed, il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet biex ma jihux id-doża maqbuża u sempliċiment ikompli l-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu. F'dawn il-pazjenti huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-effikaċja u s-sigurtà globali.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Mhu rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif u moderat (ara sezzjoni 5.2). Hija disponibbli biss *data* klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever [tnehhija tal-kreatinina (CLcr) <30 mL/min]. Ma gietx stabbilita doża rrakkomandata ta' QINLOCK f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif. Ma gietx stabbilita doża rrakkomandata ta' QINLOCK f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever. Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà globali f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Fi studji kliniċi, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti bejn l-anzjani (età ta' >65 sena) u pazjenti iżgħar fl-età (età ta' ≤ 65 u ≥ 18-il sena) (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' QINLOCK fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.1). M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

QINLOCK huwa għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu fl-istess hin kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

Min jippreskrivi għandu jagħti struzzjonijiet lill-pazjenti biex jibilghu l-pilloli shaħ u biex ma jomoghduhomx, ma jaqsmuhomx jew ma jfarrkuhomx. Il-pazjenti ma għandhomx jibilghu l-pilloli jekk ikunu maqsuma, imxaqqa, jew inkella ma jkunux intatti minhabba li l-effetti potenzjali ta' dawn il-bidliet ma ġewx evalwati.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sindrome ta' Eritrodisteżija Palmari-Plantari (PPES)

Il-PPES sehhet f'pazjenti kkurati b'ripresinib (ara sezzjoni 4.8). Abbażi tas-severità, ripresinib għandu jitwaqqaf imbagħad jitkompla bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Ipertensjoni

Giet osservata ipertensjoni b'ripresinib (ara sezzjoni 4.8). Ripresinib ma għandux jinbada sakemm il-pessjoni tad-demm ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat. Il-pessjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata kif indikat klinikament. Abbażi tas-severità, ripresinib għandu jitwaqqaf imbagħad jitkompla bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa jew jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza kardijaka

Giet osservata insuffiċjenza kardijaka (inkluż insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza kardijaka akuta, insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug akuta, u disfunzjoni diastolika) b'ripresinib (ara sezzjoni 4.8). Il-frazzjoni ta' hrug 'il barra għandha tiġi vvalutata permezz ta' ekokardjogramma jew skenn ta' akkwist multiple-gated (MUGA) qabel ma jinbada ripresinib u matul it-trattament, kif indikat klinikament. Ripresinib għandu jitwaqqaf għalkollox għal disfunzjoni sistolika ventrikulari tax-xellug ta' Grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.2). Is-sigurtà ta' ripresinib ma gietx ievalwata f'pazjenti bi frazzjoni ta' hrug 'il barra ventrikulari tax-xellug fil-linja bażi taħt 50 %.

Tumuri malinni tal-ġilda

Gew irrappurtati karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (CuSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma) u melanoma f'pazjenti li kienu qed jirċievu ripresinib (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dermatoloġiċi meta jinbada ripresinib u b'mod regolari waqt it-trattament. Leżjonijiet tal-ġilda suspettużi għandhom jiġu ġestiti bi tneħħija kirurġika u evalwazzjoni dermatopatoloġika. Ripresinib għandu jitkompla bl-istess doża.

Kumplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti

Ma twettaq l-ebda studju formali biex jiġi evalwat l-effett ta' ripresinib fuq il-fejqan tal-feriti. Jista' jkun hemm kumplikazzjonijiet ta' indeboliment fil-fejqan tal-feriti f'pazjenti li jirċievu prodotti mediċinali li jinibixxu l-passaġġ ta' sinjalazzjoni tal-fattur ta' tkabbir endoteljali vaskulari (VEGF). Għalhekk, ripresinib għandu l-potenzjal li jaffettwa b'mod avvers il-fejqan tal-feriti.

It-trattament b'ripresinib għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 3 ijiem qabel u wara kirurġija minuri u mill-inqas 5 ijiem qabel u wara kirurġija maġġuri. Ripresinib jista' mbagħad jerga' jinbada wara l-kirurġija abbażi tal-gudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

Tossiċità embrijofetali

Abbażi tas-sejbiet minn studji f'annimali, ripresinib jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Huwa rrakkomandat li n-nisa jingħataw parir biex jevitaw tqala waqt li jkun qad jieħdu ripresinib. L-istatus tat-tqala ta' nisa ta' potenzjal ta' riproduzzjoni għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbada ripresinib u matul it-trattament. Nisa ta' potenzjal ta' riproduzzjoni u rgħiel bi shab nisa ta' potenzjal ta' riproduzzjoni għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara d-doża finali ta' ripresinib (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). L-effetti ta' ripresinib fuq l-isterojdi kontraċettivi ma ġewx studjati. Għandha tiżdied kontraċezzjoni ta' metodu ta' barriera jekk jintużaw sterojdi kontraċettivi sistemiċi.

Fototossiċità

Ripresinib juri potenzjal għal fototossiċità (ara sezzjoni 5.3). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jingħataw parir biex jevitaw jew inaqqsu l-esponiment għal dawl tax-xemx dirett, lampi tax-xemx, u sorsi oħra ta' radjazzjoni ultravjola minhabba r-riskju ta' fototossiċità assoċjat ma' ripresinib. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jużaw miżuri bħal ilbies protettiv (kmiem twal u kappell) u prodotti ta' protezzjoni mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF).

Inibituri u indutturi ta' CYP3A

Ripretinib huwa substrat ta' CYP3A. L-ghoti flimkien ta' ripretinib mal-inibitur qawwi ta' CYP3A u tal-glikoproteina P (P-gp) itraconazole rrizulta f'zieda fl-esponiment fil-plażma ta' ripretinib (ara sezzjoni 4.5). Hija mehtieġa kawtela meta ripretinib jingħata ma' agenti li huma inibituri qawwi ta' CYP3A u P-gp.

L-ghoti flimkien ta' ripretinib mal-induttur qawwi ta' CYP3A rifampicin irrizulta fi tnaqqis fl-esponiment fil-plażma ta' ripretinib. Għalhekk, l-ghoti kroniku ta' agenti li huma indutturi qawwi jew moderati ta' CYP3A ma' ripretinib għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Informazzjoni importanti dwar xi eċċipjenti

QINLOCK fih lactose.

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Kemm ripretinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu DP-5439 jitnehhew prinċipalment minn CYP3A4/5 u huma substrati ta' P-gp u Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP).

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq ripretinib

Effett ta' inibituri qawwi ta' CYP3A/P-gp

L-ghoti flimkien ta' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A) kif ukoll inibitur ta' P-gp zied is- C_{max} ta' ripretinib b'36 % u l-AUC_{0-∞} b'99 %. Is- C_{max} tad-DP-5439 ma nbidlitx; l-AUC_{0-∞} żdiedet b'99 %. Inibituri qawwi ta' CYP3A/P-gp (eż. ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, itraconazole, ritonavir, posaconazole, u voriconazole) għandhom jintużaw b'kawtela u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati. L-ingestjoni tal-meraq tal-grejpfrut mhijiex rakkomandata.

Effett tal-indutturi ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' QINLOCK mal-induttur qawwi ta' CYP3A rifampicin naqqas is- C_{max} ta' ripretinib bi 18 % u l-AUC_{0-∞} b'61 %, naqqas l-AUC_{0-∞} tad-DP-5439 b'57 %, u zied is- C_{max} tad-DP-5439 b'37 %.

L-użu konkomitanti ta' QINLOCK ma' indutturi qawwi ta' CYP3A (eż. carbamazepine, phenytoin, rifampicin, phenobarbital u St. John's wort) u indutturi moderati ta' CYP3A (eż. efavirenz u etravirine) għalhekk għandu jiġi evitat. Jekk induttur qawwi jew moderat ta' CYP3A għandu jingħata-flimkien, il-frekwenza tad-dożaġġ ta' QINLOCK tista' tiżdied matul il-perjodu ta' għoti flimkien. Għal indutturi qawwi, id-doża tista' tiżdied minn 150 mg darba kuljum għal 150 mg darbtejn kuljum. Għal pazjenti li jiehdu QINLOCK darbtejn kuljum, jekk il-pazjent jaqbeż doża fi żmien 4 sigħat mill-hin li normalment tittiehed, il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet biex jiehu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun u mbagħad jiehu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolament. Jekk pazjent jaqbeż doża b'aktar minn 4 sigħat mill-hin li normalment tittiehed, il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet biex ma jihux id-doża maqbuża u sempliciment ikompli l-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu. Immonitorja għar-rispons kliniku u t-tollerabbiltà.

Effett ta' agenti li jnaqqsu l-aċidu

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-esponiment fil-plażma għal ripretinib u DP-5439 meta QINLOCK ingħata flimkien ma' pantoprazole (inibitur tal-pompa tal-protoni).

Sistemi ta' trasportaturi tal-mediċini

Abbażi ta' *data in vitro*, prodotti mediċinali li huma inibituri ta' BCRP (eż. cyclosporine A, eltrombopag) għandhom jintużaw b'kawtela flimkien ma' QINLOCK, peress li jistgħu jkunu possibbli konċentrazzjonijiet fil-plażma miżjuda ta' ripretinib jew DP-5439.

L-effett ta' ripretinib fuq prodotti mediċinali oħra

Substrati selettivi isoformi ta' CYP

Studji *in vitro* ssuġġerew li ripretinib jista' jinibixxi CYP2C8. QINLOCK għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' substrati ta' CYP2C8 (eż. repaglinide, paclitaxel), peress li l-għoti flimkien jista' jwassal għal esponiment miżjud ta' substrati ta' CYP2C8.

L-effett nett in vivo tal-inibizzjoni ta' CYP3A4 fil-musrana u l-induzzjoni sistemika ta' CYP3A4 mhuwiex magħruf. Hija rakkomandata kawtela meta ripretinib jingħata flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP3A4 b'medda terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, tacrolimus) jew li jiġu metabolizzati prinċipalment fil-musrana (eż. midazolam).

Ripretinib u DP-5439 induċew CYP2B6 in vitro. L-għoti flimkien ta' ripretinib ma' substrati ta' CYP2B6 b'indici terapewtiku dejjaq (eż. efavirenz) jista' jwassal għat-telf tal-effikaċja tagħhom.

Ripretinib u DP-5439 irregola 'l isfel CYP1A2 in vitro. L-għoti flimkien ta' ripretinib ma' substrati ta' CYP1A2 b'indici terapewtiku dejjaq (eż. tizanidine) jista' jwassal għal konċentrazzjonijiet miżjuda u huwa rakkomandat monitoraġġ.

Mhux magħruf jekk ripretinib jistax inaqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaħdmu sistemikament, u għalhekk in-nisa li jkunu qegħdin jużaw kontraċettivi ormonali li jaħdmu sistemikament għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni barriera.

Sistemi ta' trasportaturi tal-mediċini

Studji *in vitro* ssuġġerew li ripretinib huwa inibitur ta' P-gp u BCRP. DP-5439 huwa substrat għal P-gp u BCRP. DP-5439 huwa inibitur tal-BCRP u tal-Proteina 1 ta' Ħafna Mediċini u Tossini (MATE-1).

Prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-gp b'indici terapewtiċi dojoq (eż. digoxin, dabigatran etexilate) għandhom jintużaw b'kawtela flimkien ma' QINLOCK minhabba l-probabbiltà ta' zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn is-substrati.

QINLOCK għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' substrati ta' BCRP (eż. rosuvastatin, sulfasalazine u irinotecan) u substrati ta' MATE-1 (eż. metformin) peress li l-għoti flimkien ta' QINLOCK ma' substrati ta' BCRP u MATE-1 jista' jwassal għal zieda fl-esponiment tagħhom. Ma sarux studji kliniċi b'substrati ta' BCRP jew MATE-1.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal u l-irġiel bi shab nisa b'potenzjal ta' riproduzzjoni għandhom jiġu infurmati li QINLOCK jista' jikkawża ħsara lill-fetu u għandhom jiżguraw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara d-doża finali ta' QINLOCK (ara sezzjoni 4.4)

L-istatus tat-tqala ta' nisa b'potenzjal ta' riproduzzjoni għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda QINLOCK u matul it-trattament.

L-effetti ta' QINLOCK fuq l-isterojdi kontraċettivi ma ġewx studjati. Żid metodu ta' kontraċezzjoni barriera jekk jintużaw sterojdi sistemici għall-kontraċezzjoni.

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' ripretinib f'nisa tqal.

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, ripretinib huwa suspettat li jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata waqt it-tqala u studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). QINLOCK m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'ripretinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux maghruf jekk ripretinib/metaboliti jgix/jigux eliminat/i mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li titreddgħa mhux eskluż. It-treddiġh għandu jieqaf waqt it-trattament b'QINLOCK u għal mill-inqas gimgħa wara d-doża finali.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' ripretinib fuq il-fertilità tal-bniedem. Abbażi tas-sejbiet minn studji f'annimali, il-fertilità maskili u femminili tista' tkun kompromessa bit-trattament b'QINLOCK (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

QINLOCK m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'xi pazjenti, ġiet irrapportata l-għeja wara l-ghoti ta' QINLOCK. Jekk pazjent jesperjenza għeja, din tista' tinfluwenza l-hila tiegħu biex issuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fl-istudju ta' Fażi 3, double-blind, randomizzat (2:1), ikkontrollat bi placebo (INVICTUS), 129 parteċipant b'dijanjożi ta' GIST avvanzat li fihom ma rnexxewx mill-inqas 3 linji preċedenti ta' trattament approvati ġew randomizzati għal QINLOCK (n=85) jew placebo (n=44) (ara sezzjoni 5.1). Fl-Istudju ta' Fażi 1 DCC-2618-01-001, ġie rreġistrat total ta' 277 pazjent b'tumuri malinni avvanzati, u 218-il pazjent ġew ikkurati bid-doża rakkomandata ta' Fażi 2 ta' 150 mg QINLOCK darba kuljum.

It-tul medjan tat-trattament għal QINLOCK fil-perjodu double-blind tal-istudju INVICTUS kien ta' 5.49 xhur.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar osservati ($\geq 25\%$) f'pazjenti kkurati b'QINLOCK fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura (n=392) kienu għeja (51.0 %), alopeċja (50.8%), nawsjia (39.8 %), mijalgija (37.8 %), stitikezza (37.2 %), dijarea (32.7 %), PPES (29.8 %), tnaqqis fil-piż (26.5 %) u remettar (25.8 %).

Ir-reazzjonijiet avversi (≥ 10 sa < 25 %) osservati f'pazjenti kkurati b'QINLOCK fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura (n=392) kienu żieda fil-lipaži (23.7 %), spażmi tal-muskoli (23.7 %), artralgija (21.2 %), uġiġh ta' ras (20.7%), dispnea (20.2 %), ipertensjoni (19.4 %), ġilda xotta (17.6 %), uġiġh fid-dahar (15.6 %), sogħla (15.6 %), żieda fil-bilirubina fid-demm (14.0 %), edema periferali (13.8 %), ipofosfatemija (12.2 %), uġiġh fl-estremittajiet (12.0 %), pruritu (11.0 %) u keratozi seborreika (11.0 %).

Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3/4 (≥ 2 %) osservati f'pazjenti kkurati b'QINLOCK fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura (n=392) kienu żieda fil-lipaži (14.8 %), anemija (14.0 %), uġiġh addominali (8.2 %), ipertensjoni (6.9 %), għeja (4.1 %), ipofosfatemija (4.1 %), remettar (2.6 %), dispnea (2.0 %), dijarea (2.0 %) u żieda fil-bilirubina fid-demm (2.0 %). Reazzjonijiet avversi serji (≥ 1 %) osservati f'pazjenti kkurati b'QINLOCK kienu anemija (3.8 %), dispnea (2.3 %), remettar (2.0%), nawsjia (1.8%), għeja (1.5 %), żieda fil-bilirubina fid-demm (1.3%), stitikezza (1.0 %), u dgħufija muskolari (1.0 %).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà ġenerali ta' QINLOCK huwa bbażat fuq *data* miġbura minn 392 pazjent (popolazzjoni ta' sigurtà miġbura) li rċewew mill-inqas doża waħda ta' QINLOCK. Saru żewġ studji kliniċi b'QINLOCK f'pazjenti adulti b'tumuri malinni avvanzati u jiffurmaw il-bażi primarja tal-evalwazzjoni ġenerali tas-sigurtà: studju pivotali ta' fażi 3 f'pazjenti adulti b'GIST, Studju DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (ara sezzjoni 5.1) u studju open-label, tal-ewwel darba fil-bniedem f'pazjenti adulti b'tumuri malinni avvanzati (Studju DCC-2618-01-001).

Il-perjodu double-blind tal-istudju INVICTUS ifforma l-bażi primarja tad-determinazzjoni tar-reazzjonijiet avversi. L-avvenimenti avversi li deħru mit-trattament li kienu mill-inqas 5 % oġhla fil-fergħa ta' QINLOCK meta mqabbla mal-fergħa tal-placebo u dawk li kienu mill-inqas 1.5 darbiet akbar fil-fergħa ta' QINLOCK minn dawk meta mqabbla mal-fergħa tal-placebo f'INVICTUS kienu

kkunsidrati bhala reazzjonijiet avversi għal medicina. Avvenimenti avversi li dehru mit-trattament identifikati fl-istudju INVICTUS ġew evalwati wkoll fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura (n=392). Dawn l-avvenimenti kienu kkunsidrati bhala reazzjonijiet avversi għal medicina skont il-valutazzjoni tal-Isponsor. Dawn huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-aktar terminu xieraq ta' MedDRA jintuża biex jiddeskrivi ċerta reazzjoni u s-sinonimi u l-kundizzjonijiet relatati tagħha.

Is-severità tar-reazzjonijiet avversi għal medicina ġiet ivvalutata abbażi tal-Kriterji tat-Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE), li jiddefinixxu Grad 1 = ħafif, Grad 2 = moderat, Grad 3 = sever, Grad 4=periklu għall-ħajja, u Grad 5=mewt.

Il-frekwenzi huma definiti bhala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli) u huma murija fit-Tabella 2. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serja l-ewwel segwita minn dawk anqas serji.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi għal medicina rrappurtati f'INVICTUS u fl-istudju DCC-2618-01-001

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Komuni ħafna	Keratozi seborreika
Komuni	Naevus melanoċitiku, papilloma tal-ġilda, karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda ^a , istjoċitoma fibruża
Mhux komuni	Melanoma malinn
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni	Ipotirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Ipfosfatemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Depressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
Komuni	Newropatija sensorja periferali
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Insuffiċjenza kardijaka ^b , takikardija
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	Ipertensjoni ^c
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni Ħafna	Dispnea, sogħla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Nawsja, stitikezza, dijarea, remettar
Komuni	Stomatite, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna	Alopeċja, PPES, ġilda xotta, pruritu
Komuni	Iperkeratozi, raxx makulopapulari, pruritu ġeneralizzat, dermatite akneiform
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Mijaġġja, spażmi tal-muskoli, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet
Komuni	Dgħufija fil-muskoli, uġiġħ muskoluskeletriku fis-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	Gheja, edema periferali
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż, żieda fil-lipaži, żieda fil-bilirubina fid-demm
Komuni	Żieda fl-alanina amminotransferazi

^aKarċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda, Keratoakantoma, Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u tal-ġhonq)

^bInsuffiċjenza Kardijaka (Insuffiċjenza kardijaka, Insuffiċjenza ventrikulari akuta tax-xellug, Insuffiċjenza kardijaka akuta, Disfunzjoni diastolika)

‘Ipertensjoni (Ipertensjoni, Żieda fil-pressure tad-demm)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi għal medicina magħżula

Sindrome ta' eritroditeżija palmari-plantari (PPES)

Fil-perjodu double-blind tal-istudju INVICTUS, il-PPES gie rrapportat fi 19 minn 85 (22.4%) pazjent fil-fergħa ta' QINLOCK u l-ebda pazjent fil-fergħa tal-placebo. Il-PPES wassal għal twaqqif tad-doża f' 1.2 % tal-pazjenti, interruzzjoni tad-doża fi 3.5 % tal-pazjenti, u tnaqqis fid-doża fi 2.4 % tal-pazjenti. L-avvenimenti kollha kienu ħfief jew moderati fis-severità (58% Grad 1 u 42% Grad 2).

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura, il-PPES seħħ f' 29.8 % minn 392 pazjent, inklużi reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 f' 0.5 %. Iż-żmien medjan għall-bidu u t-tul tal-ewwel avveniment kien ta' 8.1 ġimghat (medda: 0.3 ġimghat sa 112.1 ġimghat) u 24.3 ġimghat (medda: 0.9 ġimghat sa 191.7 ġimghat), rispettivament. Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal informazzjoni addizzjonali.

Ipertensjoni

Fil-perjodu double-blind tal-istudju INVICTUS, kien hemm inċidenza oġġla ta' ipertensjoni (l-avvenimenti kollha irrispettivament mill-kawżalità) f' pazjenti kkurati b' QINLOCK (15.3%) kontra 4.7% tal-pazjenti li rċevew placebo.

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura, ipertensjoni seħħet fi 19.4 % minn 392 pazjent, inklużi reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 f' 6.9 %. Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal informazzjoni addizzjonali.

Insuffiċjenza kardijaka

Fil-perjodu double-blind tal-istudju INVICTUS, insuffiċjenza kardijaka (l-avvenimenti kollha irrispettivament mill-kawżalità) seħħet f' 1.2 % minn 85 pazjent li rċevew QINLOCK. Insuffiċjenza kardijaka wasslet għal twaqqif tad-doża f' 1.2 % mill-85 pazjent li rċevew QINLOCK.

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura, insuffiċjenza kardijaka seħħet f' 1.5 % minn 392 pazjent, inklużi reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 f' 1.0 %.

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura, 299 minn 392 pazjent kellhom ekokardjogramma tal-linja bażi u mill-inqas waħda wara l-linja bażi. Tnaqqis fil-frazzjoni ta' hrug 'il barra ventrikolari tax-xellug ta' Grad 3 seħħ f' 4.0 % mill-299 pazjent.

Ara sezzjoni 4.4 għal informazzjoni addizzjonali.

Tumuri malinni tal-ġilda

Fil-perjodu double-blind tal-istudju INVICTUS, CuSCC (l-avvenimenti kollha irrispettivament mill-kawżalità) ġiet irrappurtata f' 5.9 % mill-85 pazjent li kienu qed jirċievu QINLOCK. Is-CuSCC tal-ġilda ma ġietx irrappurtata f' pazjenti kkurati bi placebo. Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal informazzjoni addizzjonali.

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura, CuSCC seħħet fi 8.7 % minn 392 pazjent inklużi reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 f' 0.5 %.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx antidotu speċifiku magħruf għal doża eċċessiva b' QINLOCK.

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, QINLOCK għandu jitwaqqaf immedjatament, għandha tinbeda l-aħjar kura ta' appoġġ minn professjonist mediku, u l-pazjent għandu jiġi osservat sakemm issir stabbilizzazzjoni klinika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri oħra tal-kinazi tal-proteina; Kodiċi ATC: L01EX19

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ripretinib huwa inibitur ġdid tal-kinazi tat-tirożina li jinibixxi l-kinazi tat-tirożina tar-riċettur proto-onkoġenu KIT u kinazi PDGFRA, inkluż mutazzjonijiet tat-tip selvaġġ, primarju u sekondarju. Ripretinib jinibixxi wkoll kinazijiet oħra *in vitro*, bħal PDGFRB, TIE2, VEGFR2, u BRAF.

Effikaċja klinika u sigurtà

INVICTUS (Studju DCC-2618-03-001)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' QINLOCK ġew evalwati fi studju randomizzat (2:1), double-blind, ikkontrollat bi placebo (studju INVICTUS) f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħħa, lokalment avanzat jew metastatiku li qabel kienu ġew ikkurati bi jew li huma intolleranti għal mill-inqas 3 terapiji preċedenti kontra l-kanċer inkluż trattament b'imatinib, sunitinib, u regorafenib. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont linji preċedenti ta' terapija (3 kontra ≥ 4) u status tal-prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG) (0 kontra 1 jew 2).

Il-kejl tar-rizultat tal-effikaċja primarja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) abbażi ta' valutazzjoni tal-marda permezz ta' rieżami ċentrali indipendenti blinded (BICR) bl-użu ta' kriterji RECIST 1.1 modifikati, li fihom il-limfonodi u l-leżjonijiet fl-għadam ma kinux leżjonijiet fil-mira u nodulu ta' tumur ġdid li qed jikber b'mod progressiv f'massa ta' tumur diġà eżistenti għandu jissodisfa kriterji speċifiċi biex jiġi kkunsidrat bħala evidenza inekwivoka ta' progressjoni. Punti tat-tmiem sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu rata ta' rispons oġġettiv (ORR) skont il-BICR, sopravivenza globali (OS), u stat ta' saħħa rrapportat mill-pazjent, funzjoni fiżika (PF), u funzjoni ta' rwol (RF).

Il-parteciċipanti ġew randomizzati biex jirċievu 150 mg QINLOCK (n=85) jew placebo (n=44) mill-ħalq darba kuljum mogħtija f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-fergħat ta' trattament individwali ma kinux blinded fiż-żmien tal-progressjoni tal-marda kif ievalutat mir-rieżami tal-BICR u l-pazjenti kollha fil-fergħa tal-placebo ġew offruti li jaqilbu għal QINLOCK.

Il-karatteristiċi demografiċi kienu età medjana ta' 60 sena (29 sa 83 sena) b'79 (61.2 %) tal-pazjenti li kellhom 18-64 sena, 32 (24.8 %) tal-pazjenti li kellhom 65-74 sena, u 18 (13.9 %) tal-pazjenti li kellhom ≥ 75 sena (l-ebda pazjent ta' ≥ 85 sena ma ġie randomizzat); irġiel (56.6 %); bojod (75.2%); u status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (41.9 %), 1 (49.6 %), jew 2 (8.5 %). Tlieta u sittin fil-mija (63 %) tal-pazjenti rċevew 3 terapiji preċedenti u madwar 37 % irċevew 4 jew aktar terapiji preċedenti. Sitta u sittin fil-mija (66 %) tal-pazjenti randomizzati għall-placebo qalbu għal QINLOCK matul il-perjodu open-label.

Fl-analiżi primarja (data tal-cut-off tad-data tal-31 ta' Mejju 2019), QINLOCK tqabbel ma' placebo fl-istudju INVICTUS. QINLOCK wera benefiċċju fis-sottogruppi tal-pazjenti vvalutati kollha għall-PFS. Il-PFS medjana kif determinata minn BICR (xhur) (95 % CI) kienet 6.3 (4.6, 6.9) għal QINLOCK kontra 1.0 (0.9, 1.7) għal placebo, HR (95 % CI) 0.15 (0.09, 0.25) valur $p < 0.0001$. Il-punt tat-tmiem sekondarju ORR (%) kien 9.4 (4.2, 18) għal QINLOCK kontra 0 (0, 8) għal placebo, valur- p 0.0504 u mhux statistikament sinifikanti. L-OS medjana (xhur) (95 % CI) kienet 15.1 (12.3, 15.1) għal QINLOCK kontra 6.6 (4.1, 11.6) għal placebo, valur p nominali 0.0004. L-OS ma ġietx evalwata għas-sinifikat statistiku bħala riżultat tal-proċedura ta' ttestjar sekwenzjali għall-punti tat-tmiem sekondarji tal-ORR u l-OS.

Ir-riżultati tal-PFS, l-ORR u l-OS minn cut-off tad-*data* aktar riċenti (10 ta' Awwissu 2020) huma murija fit-Tabella 3 u fil-Figuri 1 u 2. Ir-riżultati tal-PFS kienu simili fis-sottogruppi abbażi tal-età, is-sess, ir-reġjun, l-istatus ECOG u n-numru ta' linji preċedenti ta' terapija.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja ta' INVICTUS (mill-10 ta' Awwissu 2020)

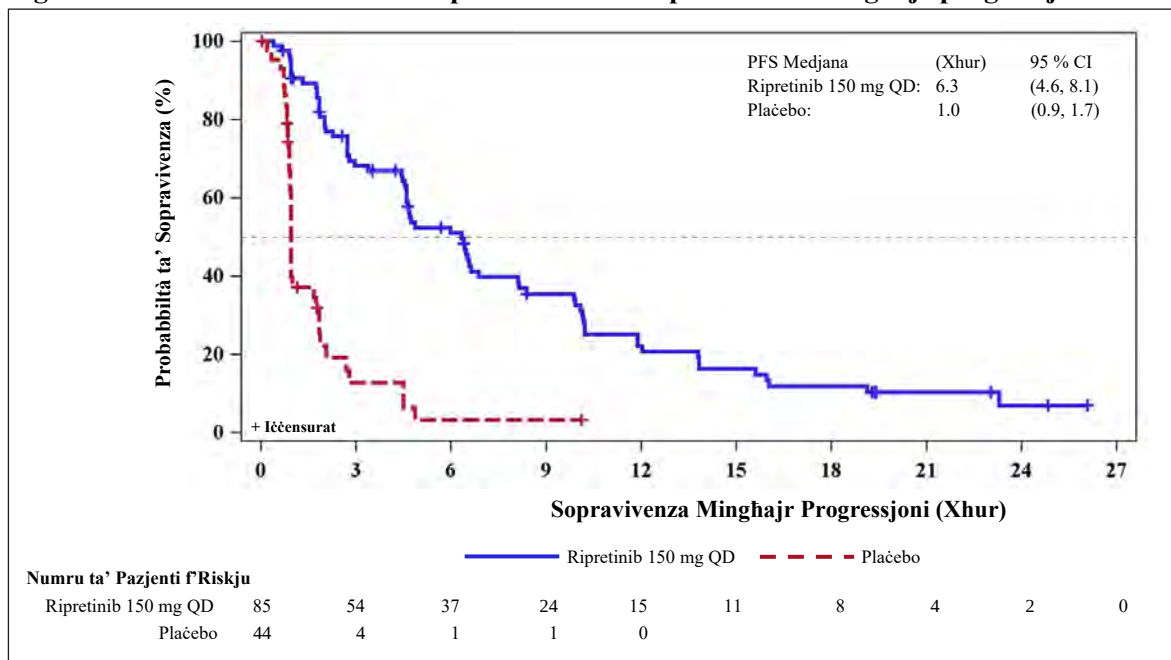
	QINLOCK (n = 85)	Plaċebo (n = 44)
PFS ^a		
Numru ta' avvenimenti (%)	68 (80)	37 (84)
Marda progressiva	62 (73)	32 (73)
Imwiet	6 (7)	5 (11)
PFS medjana (xhur) (95 % CI)	6.3 (4.6, 8.1)	1.0 (0.9, 1.7)
HR (95% CI) ^b	0.16 (0.10, 0.27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11.8	0
(95% CI)	(5.8, 20.6)	(0, 8)
OS		
Numru ta' mwiet (%)	44 (52)	35 (80)
OS medjana (xhur) (95 % CI)	18.2 (13.1, NE)	6.3 (4.1, 10.0)
HR (95 % CI) ^b	0.42 (0.27, 0.67)	

BICR = Rieżami Ċentrali Indipendenti Blinded; CI = Intervall ta' Kunfidenza; HR = Proporzjon ta' Periklu; ORR = Rata ta' Rispons Ogġettiv; NE = ma jistax jiġi stmat; PFS = Sopravivenza Mingħajr Progressjoni; OS = Sopravivenza Globali

^a Ivalutata skont il-BICR.

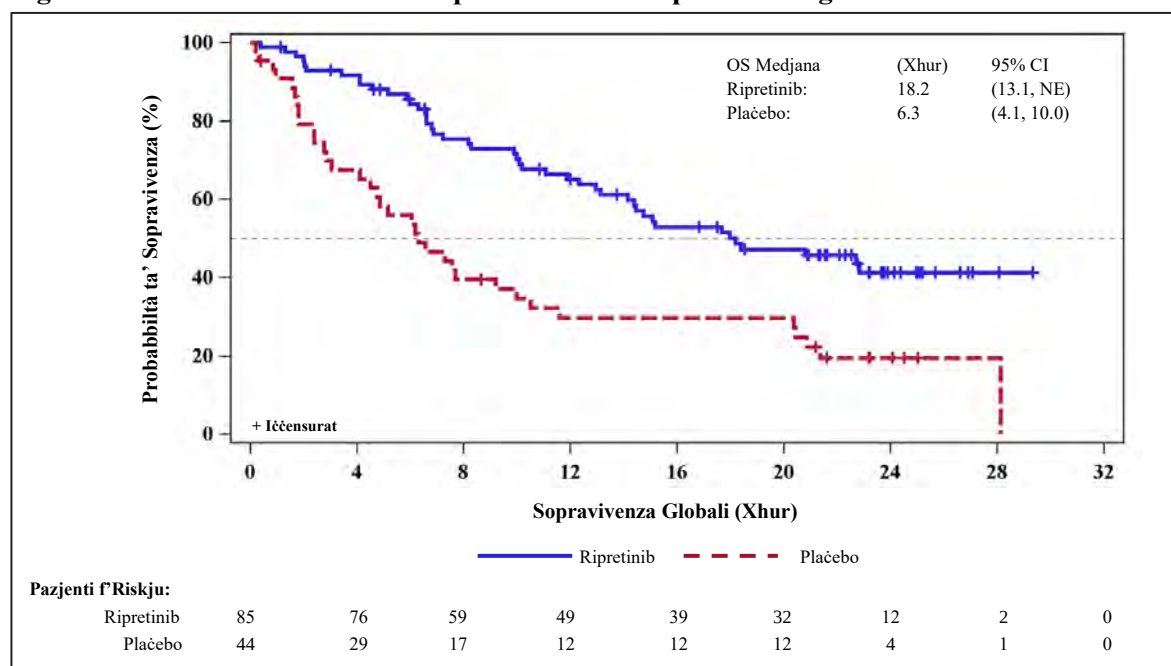
^b Il-proporzjon ta' periklu huwa bbażat fuq il-mudell ta' rigressjoni proporzjonali ta' Cox. Dan il-mudell jinkludi fatturi ta' trattament u ta' stratifikazzjoni b'randomizzazzjoni bħala fatturi fissi.

Figura 1: INVICTUS Kurva ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni^a



^a Cut-off tad-*data* tal-10 ta' Awwissu 2020

Figura 2: INVICTUS Kurva ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali^a



^a Cut-off tad-data tal-10 ta' Awwissu 2020

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'QINLOCK f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' GIST (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Ripretinib jilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma f' medjan ta' 4 sigħat wara l-ghoti orali ta' doża waħda ta' ripretinib 150 mg (mogħtija bħala tliet pilloli li kull waħda jkun fiha 50 mg). L-AUC_{0-∞} medja (CV %) wara doża waħda ta' 150 mg ta' ripretinib kienet ta' 9,856 (39 %) u 8,146 (56 %) ng•h/mL għal ripretinib u DP-5439, rispettivament.

L-ghoti ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam zied l-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' ripretinib bi 30 % u 22 %, rispettivament. L-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' DP-5439 kienu oġġla b'47 % u 66 %, rispettivament.

Distribuzzjoni

Kemm ripretinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu DP-5439 jehlu mal-proteini tal-plażma f'≥ 99 %. Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti (V_{ss}/F) medju (CV %) huwa ta' madwar 302 (35 %) L għal ripretinib u 491 (38 %) L għal DP-5439.

Bijotrasformazzjoni

CYP3A4/5 huwa l-metabolizzatur ewlieni ta' ripretinib u l-metabolit attiv tiegħu DP-5439, filwaqt li CYP2C8 u CYP2D6 huma metabolizzaturi minuri.

Eliminazzjoni

Wara għoti orali ta' doża waħda ta' ripretinib 150 mg fil-bnedmin, it-tneħħija orali apparenti (CL/F) medja (CV %) kienet 15.2 (39 %) u 17.9 (56 %) L/hr għal ripretinib u DP-5439, rispettivament. Il-half-life (t_{1/2}) medja (CV %) kienet ta' 12.6 (17 %) u 15.6 (23 %) sigħat għal ripretinib u DP-5439, rispettivament.

L-eliminazzjoni sistemika ta' ripretinib ma kinitx attribwita primarjament għall-kliewi b'0.02 % u 0.1 % tad-doża ta' ripretinib eliminata bħala ripretinib u DP-5439, rispettivament, fl-awrina u 34 % u 6 % tad-doża ta' ripretinib eliminata bħala ripretinib u DP-5439, rispettivament, fl-ippurgar.

Proporzjonalità tad-doża

Fil-medda tad-doża ta' 20-250 mg, il-PK ripretinib u DP-5439 dehret li kienet inqas minn proporzjonali għad-doża, speċjalment b'doži ta' ripretinib oġġla minn 150 mg.

Dipendenza fuq iż-żmien

Il-kundizzjonijiet ta' stat fiss jintlaħqu fi żmien 14-il jum.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' QINLOCK abbażi tal-età (19 sa 87 sena), is-sess, ir-razza (Bojod, Suwed u Asjatiċi), il-piż tal-ġisem (39 sa 138 kg), u t-tumur (GIST jew tumuri solidi oħra).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Fi studji kliniċi, ma giet osservata l-ebda differenza rilevanti fl-esponiment bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat (CLcr 30 sa 89 mL/min stmata minn Cockcroft-Gault) u pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat. Il-farmakokinetika u s-sigurtà ta' QINLOCK f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CLcr 15 sa 29 mL/min stmata minn Cockcroft-Gault) huma limitati. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Fi studji kliniċi, ma giet osservata l-ebda differenza rilevanti fl-esponiment bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali $\leq$ limitu massimu tan-normal (ULN) u AST $>$ ULN, jew bilirubina totali $>$ ULN sa $\leq 1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST) u funzjoni tal-fwied normali. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif. Il-farmakokinetika u s-sigurtà ta' QINLOCK f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever ma ġewx studjati; ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-dożaġġ f'dan is-sottogrupp (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà preklinika ta' ripretinib ġie vvalutat fil-firien u fil-klieb għal tul ta' żmien sa 13-il ġimġha. Fil-firien ġie rreġistrat rispons ta' infjammazzjoni korrelat ma' bidliet fil-ġilda (b'telf ta' kulur, leżjonijiet) (madwar 1.12-il darba l-esponiment fil-bniedem b'150 mg darba kuljum). Kienet irrappurtata attività għolja ta' enzimi epatiċi fiż-żewġ speċi (madwar 1.12 u 1.3 darbiet l-esponiment fil-bniedem b'150 mg darba kuljum għall-firien u l-klieb, rispettivament). Il-klieb ippreżentaw effetti gastrointestinali (emesi u/jew ippurgar anormali) (madwar 1.3 darbiet l-esponiment fil-bniedem b'150 mg darba kuljum), u risponsi infjammatorji muriġa minn leżjonijiet avversi tal-ġilda (madwar 0.14-il darba l-esponiment fil-bniedem b'150 mg darba kuljum).

Karċinoġeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'ripretinib.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Ripretinib instab li kien pożittiv f'assaġġ tal-mikronukleu *in vitro*. Ripretinib ma kienx mutageniku f'assaġġ ta' mutazzjoni inversa batterika (Ames) *in vitro* u lanqas f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-firien *in vivo*, li juri n-nuqqas ta' riskju tossiku fuq il-ġeni sinifikanti.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Ma sarux studji ddedikati dwar il-fertilità fl-annimali maskili u femminili b'ripretinib. Madankollu, fi studju ta' effett tossiku minn doži ripetuti ta' 13-il ġimġha fil-firien maskili, kien hemm sejbiet ta' degenerazzjoni fl-epitelju seminiferuż tat-testikoli, u frak taċ-ċelluli tal-epididimi fl-irġiel mogħtija 30 jew 300 mg/kg/jum iżda ġew meqjusa bħala ta' severità suffiċjenti biex jaffettwaw ir-riproduzzjoni b'doża ta' 300 mg/kg/jum biss (madwar 1.4 darbiet l-esponiment fil-bniedem b'150 mg darba kuljum).

Fi studju pivotali dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu, ripretinib kien teratoġeniku fil-firien, li induċa malformazzjonijiet relatati mad-doża primarjament assoċjati mas-sistemi vixxerali u skeletali b'doża materna ta' 20 mg/kg/jum (bejn wiehied u ieħor 1.0 darbiet l-esponiment fil-bniedem b'150 mg darba kuljum). Barra minn hekk, il-varjazzjonijiet skeletali kienu diġà osservati b'5 mg/kg/jum. Għalhekk, in-NOAEL ta' żvilupp għal ripretinib ġie stabbilit għal 1 mg/kg/jum (madwar 0.02 darbiet l-esponiment fil-bniedem b'150 mg darba kuljum).

Ma sarx studju li jinvestiga l-effetti ta' ripretinib fuq l-iżvilupp ta' qabel/wara t-twelid.

Fototossicità

Ripretinib jindika potenzjal għal fotoirritazzjoni/fototossicità abbażi ta' assorbiment fil-medda viżibbli tal-UV (aktar minn 290 nm). Valutazzjoni tal-fototossicità *in vitro* f'ċelluli fibroblastiċi tal-ġrieden 3T3 tissuġġerixxi li ripretinib juri potenzjal għal fototossicità f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti wara esponiment għar-radjazzjoni UVA u UVB.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Crospovidone (E1202)
Hypromellose acetate succinate
Monoidrat ta' lactose
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460)
Silika, kollojdali idratata (E551)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali u żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polietilen ta' densità għolja (HDPE) abjad b'sigill li ma jistax jiġi mbagħbas tal-fojl tal-aluminju/polietilen (PE) u għeluq abjad rezistenti għat-tfal tal-polipropilen (PP), flimkien ma' ċilindru tad-dessikant wiehied tal-PE li fih il-ġell tas-silika. Kull flixkun fih 30 jew 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Novembru 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

QINLOCK 50 mg pilloli
ripretinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg ta' ripretinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali u żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

QINLOCK 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

QINLOCK 50 mg pilloli
ripretinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg ta' ripretinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali u żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

QINLOCK 50 mg pilloli ripretinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu QINLOCK u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu QINLOCK
3. Kif għandek tiehu QINLOCK
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen QINLOCK
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu QINLOCK u għalxiex jintuża

QINLOCK huwa mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva ripretinib, inibitur tal-proteina kinazi. L-inibituri tal-proteina kinazi jintużaw biex jikkuraw il-kanċer billi jwaqqfu l-attività ta' ċerti proteini li huma involuti fit-tkabbir u fil-firxa taċ-ċelluli tal-kanċer.

QINLOCK jintuża biex jikkura **adulti b'tumur stromali gastrointestinali (GIST)**, tip rari ta' **kanċer tas-sistema diġestiva inkluż l-istonku u l-musrana**, li:

- nfirex għal partijiet oħra tal-ġisem jew ma jistax jitneħħa b'intervent kirurġiku
- ġie kkurat b'mill-inqas 3 mediċini kontra l-kanċer preċedenti, inkluż imatinib.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem QINLOCK jew għaliex din il-mediċina giet mogħtija lilek, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu QINLOCK

Tihux QINLOCK jekk inti **allergiku għal ripretinib** jew għal **xi sustanza oħra** ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel tiehu QINLOCK, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk għandek jew għandek storja ta':

- pressjoni għolja tad-demem. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-pressjoni tad-demem tiegħek qabel u waqt it-trattament b'QINLOCK u jista' jagħtik mediċina biex tikkura pressjoni tad-demem għolja, jekk ikun meħtieġ.

- kundizzjonijiet tal-qalb. It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet addizzjonali biex jivvaluta kif il-qalb tiegħek taħdem qabel u matul it-trattament tiegħek b'QINLOCK.
- problemi fil-fwied jew fil-kliewi.

Meta tiehu QINLOCK, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk:

- tinnota ħmura, uġiġ, nefha, jew infafet fuq il-pali tal-idejn jew tas-saqajn tiegħek. Din hija problema fil-ġilda msejja sindrome tal-eritrodisestesija palmari-plantari (PPES). It-tabib tiegħek jista' jkompli t-trattament tiegħek, ibiddel id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament tiegħek sakemm il-kundizzjoni tiegħek titjeb (ara sezzjoni 4).
- tinnota bidliet mhux mistennija fil-ġilda bħal felula ġdida, ferita miftuħa jew hotba ħamranija li tnixxi d-demem jew ma tfixx, jew bidla fid-daqs jew il-kulur ta' għazza. QINLOCK jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċers tal-ġilda (ara sezzjoni 4). It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-ġilda tiegħek meta tibda t-trattament b'QINLOCK u regolarment waqt it-trattament. Huwa importanti li tiċċekkja l-ġilda tiegħek regolarment.
- għandek feriti minn kwalunkwe kirurġija riċenti li mhumex qed ifiqu kif mistenni. QINLOCK jista' jaffettwa l-mod kif ifiqu l-feriti. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'QINLOCK b'mod temporanju flit jiem qabel il-kirurġija u sakemm il-ferita tiegħek tkun fieqet wara l-kirurġija. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta terġa' tibda QINLOCK. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk fil-futur għandek xi kirurġiji ppjanati.
- thossok għajjen, ikollok qtugħ ta' nifs, tinnota vini li joħorġu 'l barra f'għonqok, jew ikollok nefha fl-addome, fl-għekiesi jew fin-naħa t'isfel tar-riġlejn waqt li tkun qed tiehu QINLOCK, dawn jistgħu jkunu sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4).
- il-ġilda tiegħek jew għajnejk isiru aktar sensittivi għad-dawl tax-xemx jew għal forom oħra ta' dawl. Tesponix lilek innifsek għal dawl tax-xemx dirett, lampi tax-xemx u sorsi oħra ta' radjazzjoni ultravjola meta tkun qed tiehu din il-medicina. Għandek tilbes ilbies protettiv, u tapplika krema tax-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx meta tkun espost għal dawl tax-xemx qawwi.

Informazzjoni importanti għall-irġiel u n-nisa dwar il-kontraċezzjoni

QINLOCK jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek. **Toħroġ** tqila waqt li tkun qed tiehu QINLOCK. Uża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgha wara d-doża finali ta' QINLOCK jekk inti mara li tista' toħroġ tqila jew raġel b'sieħba li tista' toħroġ tqila. Jekk tuża kontraċezzjoni ormonali, iżid kontraċezzjoni barriera (bħal condoms). Ara s-sezzjoni dwar "Kontraċezzjoni, tqala, treddiġ u fertilità".

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena peress li ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u QINLOCK

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

QINLOCK jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi medicini. Barra minn hekk, xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem QINLOCK.

B'mod partikolari, **għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- medicini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fungali (bħal ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole)
- medicini użati biex jikkuraw infezzjonijiet batteriċi (bħal erythromycin, clarithromycin, rifampicin)
- medicini użati għall-kura tal-HIV (bħal ritonavir, efavirenz, etravirine)

- mediċini użati għall-epilessija jew għall-aċċessjonijiet (bħal phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)
- mediċini użati għall-kura ta' taħbit tal-qalb irregolari (bħal digoxin)
- mediċini użati biex jipprevjenu puplesija jew koagulazzjonijiet tad-demem li jagħmlu l-ħsara (bħal dabigatran etexilate)
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol għoli (bħal rosuvastatin)
- mediċini użati biex inaqqsu l-glukożju fid-demem jew biex jikkuraw id-dijabete (bħal repaglinide jew metformin)
- mediċini użati biex jikkuraw infjammazzjoni severa tal-imsaren u reumatika tal-ġogi (bħal sulfasalazine)
- mediċini użati għall-kura tal-kanċer (bħal paclitaxel jew irinotecan)
- mediċini użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organi (bħal cyclosporine, tacrolimus)
- mediċini użati għall-kura ta' għadd baxx ta' pjastrini fid-demem (bħal eltrombopag)
- mediċini użati għall-kura ta' spażmi fil-muskoli (bħal tizanidine)
- mediċini użati biex itaffu l-ansjetà qabel proċeduri (bħal midazolam)
- preparazzjonijiet erbali li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni u l-ansjetà li fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK ma' ikel u xorb

Il-meraq tal-**grejpfrut** jista' jibdel l-ammont ta' QINLOCK f'gismek. Ix-xorb tal-meraq tal-grejpfrut jew l-ikel tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat waqt it-trattament b'din il-mediċina.

Kontraċezzjoni, tqala, treddigh u fertilità

Kontraċezzjoni

Kemm in-nisa li jistgħu joħorġu tqal kif ukoll l-irġiel għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara t-tlestija tat-trattament. Jekk tintuża kontraċezzjoni ormonali, għandu jiżdied metodu ta' kontraċezzjoni barriera (bħal condoms).

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, m'għandekx tiehu din il-mediċina, sakemm it-tabib tiegħek ma jkunx iddeċieda li t-trattament b'QINLOCK huwa strettament meħtieġ. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispjżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi kkurata b'QINLOCK.

Jekk inti pazjent maskili b'sieħba li tkun tqila jew li tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni barriera (bħal condoms) matul l-att sesswali, matul it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara li jintemm it-trattament. Din il-mediċina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek. Jekk inti raġel u s-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt it-trattament tiegħek b'QINLOCK, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal se jkollhom jagħmlu testijiet tat-tqala qabel il-bidu tat-trattament b'QINLOCK u waqt it-trattament.

Treddigh

Treddax lit-tarbija tiegħek waqt it-trattament b'QINLOCK u għal mill-inqas ġimgħa wara li tlesti t-trattament, peress li din il-mediċina tista' tikkawża **effetti sekondarji serji** fit-tarbija tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'.

Fertilità

QINLOCK jista' jaffettwa l-fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tiehu QINLOCK.

Sewqan u thaddim ta' magni

QINLOCK ma jaffettwax b'mod dirett il-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni. Jekk thossok ma tiflaħx jew għajjen ħafna waqt li tkun qed tiġi kkurat b'QINLOCK m'għandekx issuq jew thaddem magni sakemm thossok sikur biex tagħmel dan.

QINLOCK fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu QINLOCK

QINLOCK ser jingħatalek minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' kuljum hija ta' **tlit pilloli ta' 50 mg (150 mg)** darba kuljum. **Hu** l-pilloli fl-**istess hin kuljum** mal-ikel jew fuq stonku vojta. Ibla' l-pilloli sħaħ ma' tazza ilma u toġħmodx, taqsamx jew tfarrakx il-pilloli. Tihux pilloli li jkunu mkissrin, imxaqqa, jew li tkun saritilhom xi hsara minhabba effetti mhux magħrufa tat-teħid ta' pilloli li ma jkunux sħaħ.

Jekk ikollok tiehu ċerti medicini oħra fl-istess hin ma' QINLOCK, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek għal tlit pilloli ta' 50 mg (150 mg) darbtejn kuljum.

Normalment ser tiehu QINLOCK sakemm tkun qed tibbenefika minnu u ma tkunx qed issofri minn effetti sekondarji mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4); madankollu, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek, jew jista' jiddeċiedi li jinterrompi jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti jekk ikun meħtieġ.

Jekk għandek problemi fil-fwied jew fil-kliewi

Waqt li tkun qed tiġi kkurat b'QINLOCK, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi tiegħek aktar mill-qrib.

Jekk tiehu QINLOCK aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli, **fittex attenzjoni medika urġenti**.

Jekk tinsa tiehu QINLOCK

X'għandek tagħmel jekk tinsa tiehu din il-medicina, jiddependi minn meta tiftakar id-doża li tkun insejt tiehu. Jekk tkun:

- 8 sigħat jew inqas (4 sigħat jew inqas għal doži ta' 150 mg darbtejn kuljum) wara l-hin li suppost hadtha, hu d-doża maqbuza hekk kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmiss bħas-soltu.
- aktar minn 8 sigħat wara (aktar minn 4 sigħat għal doži ta' 150 mg darbtejn kuljum) il-hin li suppost hadtha, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu. Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tkun marid meta tiehu QINLOCK

Jekk tkun marid (tirremetti) wara li tiehu din il-medicina, **tihux** doża addizzjonali, iżda kompli bħas-soltu. Hu d-doża li jmiss tal-pilloli l-jum ta' wara fil-hin tas-soltu u għid lit-tabib tiegħek li kont marid.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji serji

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk ikollok xi wiehed mill-**effetti sekundarji serji** li ġejjin (ara sezzjoni 2):

- **Problemi tal-ġilda** (imsejha PPES)

PPES huwa effett sekundarju komuni hafna meta tiehu din il-medicina. Jekk tiżviluppa:

- ħmura, uġiġħ, nefha, jew infafet fuq il-pali ta' idejk jew fuq il-qieġħ ta' saqajk,

it-tabib tiegħek jista' jkompli t-trattament tiegħek, ibiddel id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament tiegħek sakemm il-kundizzjoni tiegħek titjieb.

- **Pressjoni tad-demmm għolja**

Pressjoni tad-demmm għolja hija effett sekundarju komuni hafna meta tiehu din il-medicina. Jekk tiżviluppa:

- uġiġħ ta' ras, thossok stordut/a, jew sturdament, dawn jistgħu jkunu sintomi ta' pressjoni tad-demmm għolja,

it-tabib tiegħek jista' jibdil id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament tiegħek sakemm il-kundizzjoni tiegħek titjieb.

- **Problemi tal-qalb (insuffiċjenza tal-qalb)**

Insuffiċjenza tal-qalb hija effett sekundarju komuni meta tiehu din il-medicina. Jekk thossok:

- għajjen/a hafna, bla nifs, għandek saqajk u/jew l-għekiesi minfuhin,

dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi tal-qalb.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok:

- **Kanċer tal-ġilda**

It-trattament b'QINLOCK jista' jirrizulta f'ċerti tipi ta' kanċer tal-ġilda bħal "karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda" u "melanoma". Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi bidliet fil-ġilda waqt it-trattament inklużi felula ġdida, ferita miftuħa jew hotba hamranija li johroġ id-demmm minnha jew ma tfixx, jew bidla fid-daqs jew fil-kulur ta' għazza. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-ġilda tiegħek meta tibda t-trattament b'QINLOCK u regolarment waqt it-trattament (ara sezzjoni 2).

Effetti sekundarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- thossok ma tiflahx (dardir)
- stitikezza
- dijarea
- tkun ma tiflahx (remettar)
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ ta' ras
- qtugħ ta' nifs
- testijiet tad-demmm li juru żieda fil-livelli ta' bilirubina, sustanza prodotta mill-fwied
- testijiet tad-demmm li juru żieda fil-livelli ta' lipaži, enzima involuta fid-diġestjoni
- testijiet tad-demmm li juru livelli mnaqqsa ta' fosfat
- għeja
- telf ta' xagħar
- uġiġħ fil-muskoli
- telf fil-piż
- spażmi fil-muskoli
- ġilda xotta
- uġiġħ fid-dahar
- sogħla
- nefha fl-idejn u fil-parti t'isfel tar-riġlejn
- uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn
- ħakk
- leżjonijiet fil-ġilda mhux kanċerużi

Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- feriti fil-halq
- uġiġh fiż-żaqq (addominali)
- indeboliment tan-nervituri periferali (tnemnim u tingiż fis-saqajn jew fl-idejn, hruq, uġiġh f'daqqa jew qawwi hafna f'żoni affettwati, telf ta' bilanċ u kokoordinazzjoni, u dghufija tal-muskoli, speċjalment fis-saqajn)
- reazzjonijiet tal-ġilda bħal tqaxxir u infjammazzjoni tal-ġilda, raxx ikkaratterizzat minn roqgħa ċatta u ħamra fuq il-ġilda li tkun miksija b'hotob żgħar jew akne
- test anormali tal-fwied (ħsara possibbli fil-fwied murija b'test tad-demem)
- depressjoni
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed
- dghufija
- uġiġh fis-sider
- rata mgħaġġla tal-qalb

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen QINLOCK

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-tikketta tal-flixxun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali u żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett huwa bil-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih QINLOCK

- Is-sustanza attiva hi ripretinib. Kull pillola fiha 50 mg ta' ripretinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma crospovidone (E1202), hypromellose acetate succinate, lactose monohydrate, magnesium stearate (E470b), microcrystalline cellulose (E460), u colloidal hydrated silica (E551) (ara sezzjoni 2 "QINLOCK fih lactose").

Kif jidher QINLOCK u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli QINLOCK huma bojod għal offwajt, b'forma ovali, u mnaqqxa b'"DC1" fuq naħa waħda.

Kull flixxun huwa reżistenti għat-tfal u fih 30 jew 90 pillola u dessikant. Il-fliexken huma pprovduti b'sigill kontra t-tbaġħbis tal-fojl tal-aluminju/tal-polietilen (PE). Id-dessikant huwa materjal li jassorbi l-umdità mimli f'kontenitur żgħir sabiex jipprotegi lill-pilloli mill-umdità. Dejjem żomm il-borża tad-dessikant fil-flixxun u tikolhiex.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Atrium Building 4th Floor

Strawinskylaan 3051

1077ZX, Amsterdam

In-Netherlands

Manifattur

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Atrium Building 4th Floor

Strawinskylaan 3051

1077ZX, Amsterdam

In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., NL

Tel/ Tél/ Teл/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +318006333435

e-mail: medicalinformation@deciphera.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ripretinib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju minn provi kliniċi, mil-letteratura, minn rapporti spontanji u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn ripretinib u melanoma malinn hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom ripretinib għandha tiġi emendata skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ripretinib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom ripretinib mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.