

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

QINLOCK 50 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ripretinib 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 179 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat,

Comprimat de formă ovală, de culoare albă până la aproape-albă, cu dimensiuni de aproximativ 9 × 17 mm, gravat cu „DC1” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

QINLOCK este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib.

4.2 Doze și mod de administrare

QINLOCK trebuie prescris de medici cu experiență în administrarea agenților antineoplazici.

Doze

Doza recomandată este de 150 mg ripretinib (trei comprimate de 50 mg), administrată o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Dacă pacientul uită să ia o doză de QINLOCK în decurs de 8 ore de la momentul administrării obișnuite, acesta trebuie instruit să o ia cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la momentul programat obișnuit. Dacă pacientul uită o doză cu mai mult de 8 ore față de ora la care este luată de obicei, acesta trebuie instruit să nu ia doza omisă și doar să reia schema terapeutică obișnuită cu administrare în ziua următoare.

În cazul în care apar vărsături după administrarea QINLOCK, pacientul nu trebuie să ia o doză de substituție și trebuie să reia schema terapeutică în ziua următoare, la ora obișnuită.

Tratamentul cu QINLOCK trebuie continuat atât timp se observă un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile (vezi pct. 4.4).

Ajustări ale dozei

Pot fi necesare întreruperi ale administrării dozei sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Doza redusă recomandată în caz de reacții adverse este de 100 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Tratamentul cu QINLOCK trebuie oprit definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 100 mg administrată o dată pe zi pe cale orală. Modificările recomandate ale dozei pentru QINLOCK ca urmare a reacțiilor adverse sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: Modificările recomandate ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificările dozei de QINLOCK
Sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (SEPP) (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 2	- Se suspendă administrarea până la gradul ≤ 1 sau nivelul de referință. Dacă se remite în decurs de 7 zile, se reia cu aceeași doză; în caz contrar, se reia cu o doză redusă. - Dacă se menține la gradul ≤ 1 sau la nivelul de referință cel puțin 28 de zile, se va avea în vedere reluarea tratamentului cu doza mai mare. - Dacă SEPP reapare, se întrerupe administrarea până la gradul ≤ 1 sau nivelul de referință și apoi se reia cu o doză redusă, indiferent de timpul scurs până la ameliorare.
	Gradul 3	- Se întrerupe administrarea cel puțin 7 zile sau până la gradul ≤ 1 sau nivelul de referință (maximum 28 de zile). Se reia administrarea cu o doză redusă. - Dacă se menține la gradul ≤ 1 sau la nivelul de referință cel puțin 28 de zile, se va avea în vedere reluarea tratamentului cu doza mai mare.
Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 3	- Dacă este simptomatică, se întrerupe administrarea până la dispariția simptomelor și reglarea tensiunii arteriale. - Dacă tensiunea arterială este reglată la gradul ≤ 1 sau la nivelul de referință, se reia administrarea la aceeași doză; în caz contrar, se reia administrarea la o doză redusă. - Dacă reapare hipertensiune arterială de gradul 3, se întrerupe administrarea până la remisia simptomelor și reglarea tensiunii arteriale. Se reia administrarea cu o doză redusă.
	Gradul 4	Se oprește definitiv tratamentul.
Disfuncție sistolică ventriculară stângă (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul.
Artralgie sau mialgie (vezi pct. 4.8)	Gradul 2	- Se suspendă administrarea până la gradul ≤ 1 sau nivelul de referință. Dacă simptomele se remit în decurs de 7 zile, se reia cu aceeași doză; în caz contrar, se reia cu o doză redusă. - Dacă se menține la gradul ≤ 1 sau la nivelul de referință cel puțin 28 de zile, se va avea în vedere reluarea tratamentului cu doza mai mare.

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificările dozei de QINLOCK
		Dacă artralgia sau mialgia reapare, se întrerupe administrarea până la gradul ≤ 1 sau la nivelul de referință și apoi se reia cu o doză redusă, indiferent de timpul scurs până la ameliorare.
	Gradul 3	- Se întrerupe administrarea cel puțin 7 zile sau până la gradul ≤ 1 sau nivelul de referință (maximum 28 de zile). Se reia administrarea cu o doză redusă. - Dacă se menține la gradul ≤ 1 sau la nivelul de referință cel puțin 28 de zile, se va avea în vedere reluarea tratamentului cu doza mai mare.
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Gradul 3 sau 4	- Se întrerupe administrarea până la gradul ≤ 1 sau nivelul inițial (maximum 28 de zile) și apoi se reia cu o doză redusă; în caz contrar, se oprește definitiv tratamentul. - Se va lua în considerare reluarea tratamentului cu doza mai mare dacă nu se produce reapariția reacției adverse cel puțin 28 de zile. - Dacă reapare reacția de gradul 3 sau 4, se oprește definitiv tratamentul.

^a Conform criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Terapii concomitente

Trebuie evitate medicamentele administrate concomitent care sunt inductori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.4 și 4.5). Dacă este necesară administrarea concomitentă a unui inductor puternic sau moderat al CYP3A, frecvența de administrare a dozei de QINLOCK poate fi mărită pe perioada de administrare concomitentă. În cazul inductorilor puternici, doza poate fi mărită de la 150 mg o dată pe zi la 150 mg de două ori pe zi. În cazul pacienților care iau QINLOCK de două ori pe zi, dacă pacientul uită o doză în decurs de 4 ore din momentul administrării obișnuite, acesta trebuie instruit să ia doza omisă cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la momentul programat obișnuit. Dacă pacientul uită o doză cu peste 4 ore față de ora la care este luată de obicei, acesta trebuie instruit să nu ia doza omisă și doar să reia schema obișnuită de tratament. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a eficacității și siguranței globale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Sunt disponibile doar date clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă [clearance-ul creatininei (Cl_{cr}) <30 ml/min]. Nu s-a stabilit o doză recomandată de QINLOCK la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu s-a stabilit o doză recomandată de QINLOCK la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a siguranței generale (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe relevante clinic între pacienții vârstnici (cu vârsta > 65 de ani) și cei mai tineri (cu vârsta ≤ 65 și ≥ 18 ani) (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea QINLOCK la copii și adolescență cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

QINLOCK este destinat administrării orale.

Comprimatele trebuie luate în fiecare zi la aceeași oră, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Medicii prescriptori trebuie să instruiască pacienții să înghită comprimatele întregi și să nu le mestece, divizeze sau sfărâme. Pacienții nu trebuie să înghită comprimatele dacă acestea sunt sparte, crăpate sau dacă nu sunt intacte, deoarece efectele potențiale ale acestor modificări nu au fost evaluate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (SEPP)

SEPP a apărut la pacienții tratați cu ripretinib (vezi pct. 4.8). În funcție de severitate, administrarea ripretinibului trebuie întreruptă și apoi reluată la aceeași doză sau la doză redusă (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost observată în asociere cu utilizarea de ripretinib (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu ripretinib nu trebuie inițiat decât dacă tensiunea arterială este reglată în mod corespunzător. Tensiunea arterială trebuie monitorizată, după cum este indicat din punct de vedere clinic. În funcție de severitate, administrarea ripretinibului trebuie întreruptă și apoi reluată la aceeași doză sau la doză redusă sau tratamentul trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență ventriculară stângă acută și disfuncție diastolică) a fost observată în asociere cu utilizarea de ripretinib (vezi pct. 4.8). Frația de ejeție trebuie evaluată prin ecocardiogramă sau scanare cu interval de achiziție multiplu (MUGA) înainte de inițierea tratamentului cu ripretinib, precum și în timpul tratamentului, în funcție de indicațiile clinice. Administrarea de ripretinib trebuie oprită definitiv în caz de disfuncție sistolică a ventriculului stâng de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.2). Siguranța ripretinibului nu a fost evaluată la pacienți cu o fracție de ejeție ventriculară stângă la momentul inițial sub 50%.

Malignități cutanate

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CCS) și melanomul au fost raportate la pacienții tratați cu ripretinib (vezi pct. 4.8). La inițierea tratamentului cu ripretinib și în mod regulat în timpul tratamentului, trebuie efectuate evaluări dermatologice. Leziunile cutanate suspecte trebuie tratate prin rezecție și evaluare dermatologică. Tratamentul cu ripretinib trebuie continuat la aceeași doză.

Complicații ale cicatrizării plăgilor

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a evalua efectul ripretinibului asupra cicatrizării plăgilor. Pot apărea complicații care afectează cicatrizarea plăgilor la pacienții tratați cu medicamente care inhibă calea de semnalizare a factorului de creștere endotelial vascular (FCEV). Prin urmare, ripretinibul are potențialul de a afecta negativ procesul de cicatrizare a plăgilor.

Tratamentul cu ripretinib trebuie întrerupt cu cel puțin 3 zile înainte de și după operații chirurgicale minore și cu cel puțin 5 zile înainte de și după operații chirurgicale majore. Ulterior, după operația chirurgicală, tratamentul cu ripretinib poate fi reluat, în funcție de evaluarea clinică a cicatrizării adecvate a plăgii.

Toxicitate embrio-fetală

Pe baza rezultatelor obținute din studiile la animale, ripretinibul poate avea efecte nocive asupra fătului când se administrează la femeile gravide (vezi pct. 4.6 și 5.3). Se recomandă ca femeilor să li se sugereze să evite sarcina în timpul tratamentului cu ripretinib. La femeile aflate la vârsta fertilă statusul de sarcină a trebuie verificat înainte de inițierea administrării ripretinibului și în timpul tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații care au parteneri cu potențial reproducător trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin 1 săptămână după administrarea ultimei doze de ripretinib (vezi pct. 4.6 și 5.3). Nu au fost studiate efectele ripretinibului asupra steroizilor contraceptivi. Dacă se utilizează steroizi contraceptivi sistemici, trebuie adăugată o metodă contraceptivă de tip barieră.

Fototoxicitate

Ripretinibul prezintă un potențial de fototoxicitate (vezi pct. 5.3). Se recomandă ca pacienților să li se sugereze să evite sau să reducă la minimum expunerea la lumina directă a soarelui, la lămpi solare și la alte surse de radiații ultraviolete, din cauza riscului de fototoxicitate asociat cu utilizarea de ripretinib. Pacienții trebuie instruiți să folosească măsuri precum îmbrăcăminte de protecție (mâneci lungi și pălărie) și creme cu protecție solară cu factor de protecție mare.

Inhibitori și inductori ai CYP3A

Ripretinibul este un substrat al CYP3A. Administrarea concomitentă a ripretinibului cu inhibitorul puternic al CYP3A și al glicoproteinei P (gp-P) itraconazol a determinat creșterea expunerii plasmatice la ripretinib (vezi pct. 4.5). Se recomandă precauție la administrarea ripretinibului concomitent cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A și ai P-gp.

Administrarea concomitentă a ripretinibului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a determinat scăderea expunerii plasmatice la ripretinib. Prin urmare, trebuie evitată administrarea cronică de inductori puternici sau moderați ai CYP3A concomitent cu ripretinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Informații importante privind unii excipienți

QINLOCK conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Atât ripretinibul, cât și metabolitul său activ DP-5439 sunt eliminați în principal prin intermediul CYP3A4/5 și sunt substraturi ale P-gp, precum și ale proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP).

Efectul altor medicamente asupra ripretinibului

Efectul inhibitorilor puternici ai CYP3A/P-gp

Administrarea concomitentă de itraconazol (inhibitor puternic al CYP3A) și, de asemenea, de inhibitor al P-gp a dus la creșterea C_{max} cu 36% și a $ASC_{0-\infty}$ cu 99% pentru ripretinib. DP-5439 C_{max} a fost nemodificată; $ASC_{0-\infty}$ a crescut cu 99 %. Inhibitorii puternici ai CYP3A/P-gp (de exemplu, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, itraconazol, ritonavir, posaconazol și voriconazol) trebuie utilizați cu precauție și pacienții trebuie monitorizați. Nu se recomandă consumul de suc de grepfrut.

Efectul inductorilor CYP3A

Administrarea concomitentă a QINLOCK cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a redus C_{max} cu 18 % și $ASC_{0-\infty}$ cu 61 %, a redus $ASC_{0-\infty}$ a DP-5439 cu 57 % și a mărit C_{max} a DP-5439 cu 37 %.

Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a QINLOCK cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină, fenobarbital și sunătoare) și cu inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, efavirenz și etravirină). Dacă este necesară administrarea concomitentă a unui inductor puternic sau moderat al CYP3A, frecvența administrării dozei de QINLOCK poate fi mărită

pe perioada de administrare concomitentă. În cazul inductorilor puternici, doza poate fi mărită de la 150 mg o dată pe zi la 150 mg de două ori pe zi. În cazul pacienților care iau QINLOCK de două ori pe zi, dacă pacientul uită o doză în decurs de 4 ore din momentul administrării obișnuite, acesta trebuie instruit să ia doza omisă cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la momentul programat obișnuit. Dacă pacientul uită o doză cu peste 4 ore față de ora la care este luată de obicei, acesta trebuie instruit să nu ia doza omisă și doar să reia schema obișnuită de tratament. Se monitorizează răspunsul clinic și tolerabilitatea.

Efectul substanțelor care scad aciditatea

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește expunerea plasmatică la ripretinib și DP-5439 când QINLOCK a fost administrat concomitent cu pantoprazol (un inhibitor al pompei de protoni).

Sisteme de transport al medicamentelor

Pe baza datelor *in vitro*, medicamentele care sunt inhibitori ai BCRP (de exemplu, ciclosporină A, eltrombopag) trebuie utilizate cu precauție concomitent cu QINLOCK, deoarece poate fi posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice de ripretinib sau DP-5439.

Efectul ripretinibului asupra altor medicamente

Substraturi selective ale izoformei CYP

Studiile *in vitro* au sugerat că ripretinibul poate inhiba CYP2C8. QINLOCK trebuie utilizat cu precauție concomitent cu substraturi ale CYP2C8 (de exemplu, repaglinidă, paclitaxel), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea expunerii la substraturile CYP2C8.

Efectul net *in vivo* al inhibării CYP3A4 în intestin și al inducției sistemice a CYP3A4 nu este cunoscut. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a ripretinibului cu substraturi sensibile ale CYP3A4, cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus) sau care sunt metabolizate în cea mai mare parte în intestin (de exemplu, midazolam).

Ripretinibul și DP-5439 au indus CYP2B6 *in vitro*. Administrarea concomitentă de ripretinib cu substraturi ale CYP2B6 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, efavirenz) poate duce la pierderea eficacității acestora.

In vitro, ripretinibul și DP-5439 au determinat o reglare descendentă a CYP1A2. Administrarea concomitentă de ripretinib cu substraturi ale CYP1A2 cu indice terapeutic îngust (de exemplu tizanidină) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și se recomandă monitorizarea.

Nu se știe dacă ripretinibul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus și o metodă de tip barieră.

Sisteme de transport al medicamentelor

Studiile *in vitro* au sugerat că ripretinibul este un inhibitor al P-gp și al BCRP. DP-5439 este un substrat pentru P-gp și BCRP. DP-5439 este un inhibitor al BCRP și al proteinei 1 multidrog și toxină (MATE-1).

Medicamentele care sunt substraturi ale P-gp și au indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran etexilat) trebuie utilizate cu prudență concomitent cu QINLOCK, din cauza probabilității de creștere a concentrațiilor plasmatice ale acestor substraturi.

QINLOCK trebuie utilizat cu prudență concomitent cu substraturi ale BCRP (de exemplu, rosuvastatină, sulfasalazină și irinotecan) și substraturi ale MATE-1 (de exemplu, metformină), deoarece administrarea concomitentă de QINLOCK cu substraturi ale BCRP și MATE-1 poate duce la creșterea expunerii la acestea. Nu au fost efectuate studii clinice cu substraturi BCRP sau MATE-1.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații care au partenere cu potențial reproductiv trebuie informați că QINLOCK poate fi nociv pentru făt și trebuie să utilizeze măsuri de contracepție sigure și eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după administrarea ultimei doze de QINLOCK (vezi pct. 4.4)

La femeile aflate la vârsta fertilă, statusul de sarcină trebuie verificat înainte de inițierea tratamentului cu QINLOCK și în timpul tratamentului.

Efectele QINLOCK asupra steroizilor contraceptivi nu au fost studiate. Dacă pentru contracepție se folosesc steroizi sistemici, se adaugă și o metodă de tip barieră.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea ripretinibului la femeile gravide.

Pe baza mecanismului său de acțiune, se suspectează că ripretinibul produce efecte nocive asupra fătului când este administrat în timpul sarcinii, iar studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 4.4 și 5.3). QINLOCK este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu ripretinib.

Alăptarea

Nu se știe dacă ripretinibul/metaboliții lui se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați la sân. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu QINLOCK și cel puțin o săptămână după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Datele privind efectul ripretinibului asupra fertilității la om sunt inexistente. Pe baza rezultatelor obținute din studiile la animale, fertilitatea masculină și feminină poate fi compromisă prin tratamentul cu QINLOCK (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

QINLOCK nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți s-a raportat oboseală după administrarea QINLOCK. Dacă un pacient prezintă oboseală, aceasta îi poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiul de fază 3, dublu-orb, randomizat (2:1), controlat cu placebo (INVICTUS), 129 de participanți cu diagnostic de GIST în stadiu avansat, care nu au răspuns la cel puțin 3 linii anterioare de tratament aprobate au fost randomizați în grupul de tratament cu QINLOCK (n=85) sau în grupul cu administrare de placebo (n=44) (vezi pct. 5.1). În studiul de fază 1 DCC-2618-01-001 au fost înrolați în total 277 de pacienți cu neoplazii în stadiu avansat și 218 pacienți au fost tratați cu doza recomandată de fază 2 de 150 mg QINLOCK o dată pe zi.

Durata mediană a tratamentului pentru QINLOCK în perioada dublu-orb a studiului INVICTUS a fost de 5,49 luni.

La pacienții tratați cu QINLOCK, reacțiile adverse cel mai frecvent observate ($\geq 25\%$) la populația cumulată din studiile de siguranță (n = 392) au fost oboseală (51,0 %), alopecie (50,8 %), greață (39,8 %), mialgie (37,8 %), constipație (37,2 %), diaree (32,7 %), SEPP (29,8 %), scădere în greutate (26,5 %) și vărsături (25,8 %).

La pacienții tratați cu QINLOCK, reacțiile adverse ($\geq 10\%$ - $< 25\%$) observate la populația cumulată din studiile de siguranță (n = 392) au fost creștere a lipazemiei (23,7 %), spasme musculare (21,2 %), cefalee (20,7 %), dispnee (20,2 %), hipertensiune arterială (19,4 %), xerodermie (17,6 %), dureri de spate (15,6 %), tuse (15,6 %), creștere a bilirubinemiei (14,0 %), edem periferic (13,8 %),

hipofosfatemie (12,2 %), dureri la nivelul extremităților (12,0 %), prurit (11,0 %) și cheratoză seboreică (11,0 %).

La pacienții tratați cu QINLOCK, reacțiile adverse de grad 3/4 (≥ 2 %) observate la populația cumulată din studiile de siguranță (n = 392) au fost creștere a lipazemiei (14,8 %), anemie (14,0 %), dureri abdominale (8,2 %), hipertensiune arterială (6,9 %), oboseală (4,1 %), hipofosfatemie (4,1 %), vărsături (2,6 %), dispnee (2,0 %), diaree (2,0 %) și creștere a bilirubinemiei (2,0 %). Reacțiile adverse grave (≥ 1 %) observate la pacienții tratați cu QINLOCK au fost anemie (3,8 %), dispnee (2,3 %), vărsături (2,0 %), greață (1,8 %), oboseală (1,5 %), valori crescute ale bilirubinemiei (1,3 %), constipație (1,0 %) și slăbiciune musculară (1,0 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul general de siguranță al QINLOCK se bazează pe date cumulate de la 392 de pacienți (populația cumulată din studiile de siguranță) cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de QINLOCK. Au fost efectuate două studii clinice cu QINLOCK la pacienți adulți cu neoplazii în stadiu avansat și acestea constituie baza primară a evaluării generale a siguranței: un studiu pivot de fază 3 la pacienți adulți cu GIST, Studiul DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (vezi pct. 5.1) și un studiu deschis, primul studiu la om, la pacienți adulți cu neoplazii în stadiu avansat (Studiul DCC-2618-01-001).

Perioada dublu-orb din studiul INVICTUS a constituit baza principală de determinare a reacțiilor adverse. Reacțiile adverse care au apărut în urma tratamentului și care au fost cu cel puțin 5% mai mari în grupul de tratament cu QINLOCK decât în grupul cu administrare de placebo, precum și cele care au avut o incidență de cel puțin 1,5 ori mai mare în grupul de tratament cu QINLOCK decât cele observate în grupul cu administrare de placebo în studiul INVICTUS, au fost considerate reacții adverse la medicament. Reacțiile adverse emergente în urma tratamentului, identificate în studiul INVICTUS, au fost, de asemenea, evaluate la nivelul populației din studiile privind siguranța la nivel cumulativ (n = 392). Aceste evenimente au fost considerate reacții adverse la medicament conform evaluării sponsorului. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, iar cel mai adecvat termen MedDRA este utilizat pentru a descrie o anumită reacție și sinonimele și afecțiunile înrudite cu aceasta.

Gravitatea reacțiilor adverse la medicament a fost evaluată pe baza criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), care definesc gradul 1 = ușor, gradul 2 = moderat, gradul 3 = sever, gradul 4 = care pune viața în pericol și gradul 5 = deces.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) și sunt prezentate în Tabelul 2. În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament raportate în studiul INVICTUS și în studiul DCC-2618-01-001

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	
Foarte frecvente	Keratoză seboreică
Frecvente	Nevi melanocitari, papilom cutanat, carcinom cutanat cu celule scuamoase ^a , histiocitoză fibroasă
Mai puțin frecvente	Melanom malign
Tulburări endocrine	
Frecvente	Hipotiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Hipofosfatemie
Tulburări psihice	
Frecvente	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee

Frecvente	Neuropatie senzorială periferică
Tulburări cardiace	
Frecvente	Insuficiență cardiacă ^b , tahicardie
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hipertensiune arterială ^c
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Dispnee, tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, constipație, diaree, vărsături
Frecvente	Stomatită, durere în etajul abdominal superior
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Alopecie, SEPP, xerodermie, prurit
Frecvente	Hiperkeratoză, erupție cutanată maculopapulară, prurit generalizat, dermatită acneiformă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Mialgie, spasme musculare, artralgie, durere de spate, durere la nivelul extremităților
Frecvente	Slăbiciune musculară, dureri musculo-scheletice în piept
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Oboseală, edem periferic
Investigații	
Foarte frecvente	Scădere în greutate, valori crescute ale lipazemiei, valori crescute ale bilirubinemiei
Frecvente	Valori serice crescute ale alaninaminotransferazei

^aCarcinom cutanat cu celule scuamoase (carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoacantom, carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului)

^bInsuficiență cardiacă (insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă ventriculară stângă acută, insuficiență cardiacă acută, disfuncție diastolică)

^cHipertensiune arterială (hipertensiune arterială, creștere a tensiunii arteriale)

Descrierea reacțiilor adverse la medicament selectate

Sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (SEPP)

În perioada dublu-orb a studiului INVICTUS, SEPP a fost raportat la 19 din 85 (22,4 %) de pacienți din brațul de tratament cu QINLOCK și la niciun pacient din brațul cu administrare de placebo. SEPP a dus la întreruperea administrării dozei la 1,2% din pacienți, la oprirea administrării dozei la 3,5% din pacienți și la reducerea dozei la 2,4% din pacienți. Toate evenimentele au fost de gravitate ușoară sau moderată (58 % gradul 1 și 42 % gradul 2).

În cadrul populației din studiile privind siguranța, SEPP a apărut la 29,8 % din 392 de pacienți, incluzând reacții adverse de gradul 3 la 0,5 %. Timpul median până la debutul primului eveniment a fost de 8,1 săptămâni (interval: 0,3 săptămâni până la 112,1 săptămâni) iar durata a fost 24,3 săptămâni (interval: 0,9 săptămâni până la 191,7 săptămâni). Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Hipertensiune arterială

În perioada dublu-orb a studiului INVICTUS, a existat o incidență mai mare a hipertensiunii arteriale (toate evenimentele, indiferent de cauzalitate) la pacienții tratați cu QINLOCK (15,3 %), față de 4,7 % la pacienții la care s-a administrat placebo.

La populația cu siguranță din studiile grupate, hipertensiunea a apărut la 19,4 % din 392 de pacienți, incluzând reacții adverse de gradul 3 la 6,9 %. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Insuficiență cardiacă

În perioada dublu-orb a studiului INVICTUS, insuficiența cardiacă (toate evenimentele, indiferent de cauzalitate) a apărut la 1,2 % din cei 85 de pacienți care au primit QINLOCK. Insuficiența cardiacă a dus la întreruperea dozei la 1,2% din cei 85 de pacienți cărora li s-a administrat QINLOCK.

La populația cumulată din studiile de siguranță, insuficiența cardiacă a apărut la 1,5 % din 392 de pacienți, incluzând reacții adverse de gradul 3 la 1,0 %.

La populația cumulată din studiile de siguranță, 299 din 392 de pacienți au avut o ecocardiogramă efectuată la momentul inițial și cel puțin o ecocardiogramă efectuată ulterior. La 4,0 % din cei 299 de pacienți s-a observat scădere a fracției de ejeție ventriculară stângă de gradul 3.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4.

Malignități cutanate

În perioada dublu-orb a studiului INVICTUS, CuCCS (toate evenimentele indiferent de cauzalitate) a fost raportat la 5,9 % din cei 85 de pacienți tratați cu QINLOCK. CCS de pe piele nu a fost raportat la pacienții la care s-a administrat placebo. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2 și 4.4.

La populația cumulată din studiile de siguranță, CCS a apărut la 8,7 % din 392 de pacienți, incluzând reacții adverse de gradul 3 la 0,5 %.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific cunoscut pentru supradozajul cu QINLOCK.

În cazul în care se suspectează supradozajul, administrarea QINLOCK trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat cel mai bun tratament de susținere, de către un cadru medical, iar pacientul trebuie ținut sub observație până la stabilizarea clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alți inhibitori de protein-kinază; codul ATC: L01EX19

Mecanism de acțiune

Ripretinibul este un inhibitor de tirozin kinază nou, care inhibă receptorii tirozin kinazei KIT proto-oncogene și kinaza PDGFRA, inclusiv mutațiile de tip sălbatic, primare și secundare. Ripretinibul inhibă și alte kinaze *in vitro*, cum ar fi PDGFRB, TIE2, VEGFR2 și BRAF.

Eficacitate și siguranță clinică

INVICTUS (STUDIUL DCC-2618-03-001)

Eficacitatea și siguranța QINLOCK au fost evaluate într-un studiu randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo (studiul INVICTUS), la pacienți cu GIST nerezecabil, avansat local sau metastazat, care fuseseră tratați anterior sau care aveau intoleranță la cel puțin 3 terapii anterioare împotriva cancerului, și anume tratament cu imatinib, sunitinib și regorafenib. Randomizarea a fost stratificată în funcție de liniile anterioare de tratament (3 comparativ cu ≥ 4) și de statusul de

performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 comparativ cu 1 sau 2).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) pe baza evaluării bolii de către grupul de evaluare centrală independentă, în orb (BICR), cu ajutorul criteriilor RECIST 1.1 modificate, în care ganglionii limfatici și leziunile osoase nu erau leziuni țintă și un nou nodul tumoral în creștere progresivă într-o masă tumorală preexistentă trebuie să îndeplinească criterii specifice, pentru a fi considerat dovadă clară de progresie. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) în funcție de BICR, supraviețuirea globală (SG) și starea de sănătate raportată de pacient, funcția fizică (FF) și funcția cu rol (FR).

Participanții au fost randomizați pentru a li se administra QINLOCK 150 mg (n=85) sau placebo (n=44), o dată pe zi, pe cale orală, în cicluri continue de 28 de zile. Tratamentul a continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. La momentul progresiei bolii, brațele de tratament individuale au fost decodificate, în conformitate cu evaluarea BICR, și tuturor pacienților din brațul cu administrare de placebo li s-a oferit posibilitatea de trecere la tratamentul QINLOCK.

Caracteristicile demografice au fost vârsta mediană de 60 de ani (29-83 de ani), cu 79 (61,2 %) dintre pacienții cu vârsta cuprinsă între 18-64 de ani, 32 (24,8 %) dintre pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani și 18 (13,9 %) dintre pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani (nu au fost randomizați pacienții ≥ 85 de ani); bărbați (56,6 %); caucazieni (75,2 %); și un statut de performanță ECOG de 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) sau 2 (8,5 %). Șaizeci și trei la sută (63 %) dintre pacienți au fost tratați anterior cu 3 terapii și aproximativ 37 % au fost tratați anterior cu 4 sau mai multe terapii. Șaizeci și șase la sută (66 %) dintre pacienții randomizați pentru administrare de placebo au trecut la tratamentul cu QINLOCK în perioada deschisă.

La analiza primară (data limită de acumulare a datelor 31 mai 2019), QINLOCK a fost comparat cu placebo în studiul INVICTUS. QINLOCK a demonstrat beneficii în toate subgrupele de pacienți evaluate pentru SFP. Valoarea mediană a SFP determinată de BICR (luni) (Î 95 %) a fost de 6,3 (4,6, 6,9) pentru QINLOCK, față de 1,0 (0,9, 1,7) pentru placebo, RR (Î 95 %) 0,15 (0,09, 0,25) valoarea $p < 0,0001$. Criteriul secundar de evaluare RRO (%) a fost de 9,4 (4,2, 18) pentru QINLOCK, față de 0 (0, 8) pentru placebo, valoare p de 0,0504 și nesemnificativă statistic. SG mediană (luni) (Î 95 %) a fost de 15,1 (12,3, 15,1) pentru QINLOCK, față de 6,6 (4,1, 11,6) pentru placebo, valoare p nominală 0,0004. SG nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca urmare a procedurii de testare secvențială pentru criteriile finale secundare de evaluare ale RRO și SG.

Rezultatele privind SFP, RRO și SG rezultate dintr-o valoare limită mai recentă a datelor (10 august 2020) sunt prezentate în tabelul 3 și în figurile 1 și 2. Rezultatele SFP au fost similare la toate subgrupele în funcție de vârstă, sex, regiune, statusul ECOG și numărul de linii anterioare de terapie.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea INVICTUS (începând cu 10 august 2020)

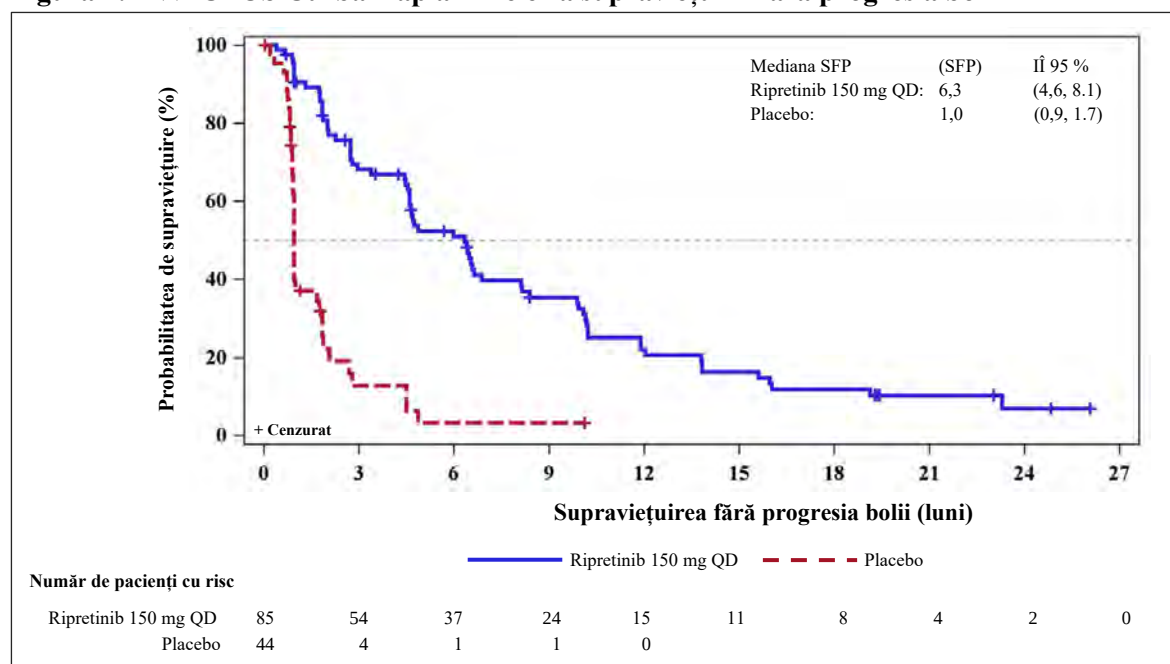
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
SFP ^a		
Număr de evenimente (%)	68 (80)	37 (84)
Boală progresivă	62 (73)	32 (73)
Decese	6 (7)	5 (11)
Mediana SFP (luni) (Î 95 %)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
RR (Î 95 % CI) ^b	0,16 (0,10, 0,27)	
RRO ^a		
RRO (%)	11,8	0
(Î 95 %)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
SG		
Număr de decese (%)	44 (52)	35 (80)
Mediana SG (luni) (Î 95 %)	18,2 (13,1, NE)	6,3 (4,1, 10,0)
RR (Î 95 % CI) ^b	0,42 (0,27, 0,67)	

BICR = grupul de evaluare centrală independentă în „Orb”; Î = interval de încredere; RR = risc relativ; RRO = rată de răspuns obiectiv; NA = nu se poate estima; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; SG = supraviețuire generală

^a Evaluat per BICR.

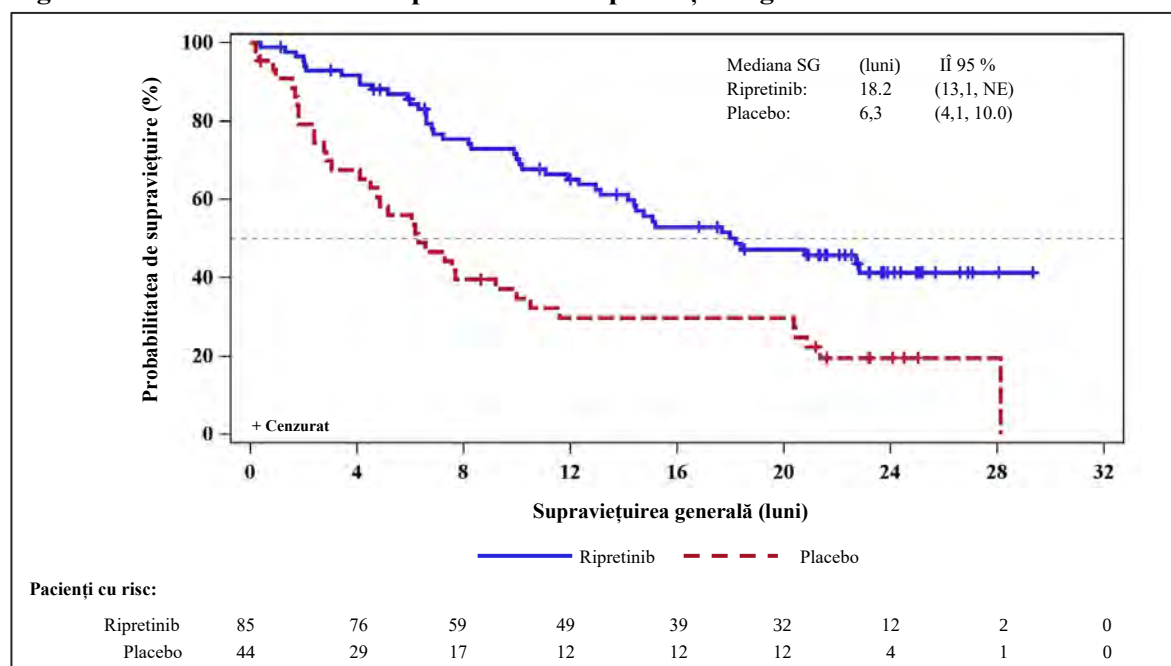
^b Riscul relativ se bazează pe modelul Cox de regresie proporțională. Acest model include factorii de stratificare a tratamentului și a randomizării ca factori ficși.

Figura 1: INVICTUS Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii^a



^a Data limită 10 august 2020

Figura 2: INVICTUS Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii generale^a



^a Data limită 10 august 2020

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu QINLOCK la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul GIST (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ripretinibul atinge concentrațiile plasmatice maxime la 4 ore după administrarea orală a unei doze unice de ripretinib de 150 mg (administrat sub formă de trei comprimate, fiecare conținând 50 mg). Valoarea medie (CV%)_{0-∞} după o doză unică de 150 mg de ripretinib a fost de 9 856 (39 %) și de 8 146 (56 %) ng•oră/ml pentru ripretinib și, respectiv, DP-5439.

Administrarea în timpul unei mese bogate în grăsimi a mărit valorile ASC₀₋₂₄ și C_{max} ale ripretinibului cu 30 % și, respectiv, 22 %. DP-5439, ASC₀₋₂₄ și C_{max} au fost mai mari cu 47 % și, respectiv, 66 %.

Distribuție

Atât ripretinibul, cât și metabolitul său activ DP-5439 se leagă de proteinele plasmatice în procent de ≥ 99 %. Volumul mediu (CV%) aparent de distribuție (V_{se}/F) este de aproximativ 302 (35%) litri pentru ripretinib și de 491 (38%) litri pentru DP-5439.

Metabolizare

CYP3A4/5 este metabolizatorul principal al ripretinibului și metabolitului său activ DP-5439, iar CYP2C8 și CYP2D6 sunt metabolizatori minori.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice de ripretinib 150 mg la om, clearance-ul oral aparent mediu (CV%) (Cl/F) a fost de 15,2 (39 %) l/oră pentru ripretinib și de 17,9 (56 %) l/oră pentru DP-5439. Timpul de înjumătățire mediu (CV%) (t_{1/2}) a fost de 12,6 (17 %) pentru ripretinib și, respectiv, de 15,6 (23 %) pentru DP-5439.

Eliminarea sistemică a ripretinibului nu a fost atribuită în principal căii renale, 0,02% și 0,1% din doza de ripretinib excretându-se sub formă de ripretinib și, respectiv, DP-5439 în urină și 34% și 6% din doza de ripretinib excretându-se sub formă de ripretinib și, respectiv, DP-5439 în materiile fecale.

Proportionalitatea cu doza

În intervalul de doze de 20-250 mg, parametrii farmacocinetici ai ripretinibului și DP-5439 au părut a fi mai puțin proporționali cu doza, în special la doze de ripretinib mai mari de 150 mg.

Dependența de timp

Starea de echilibru se obține într-un interval de 14 zile.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica QINLOCK în funcție de vârstă (între 19 și 87 de ani), sex, rasă (albă, neagră și asiatică), greutate (între 39 și 138 kg) și tumoare (GIST sau alte tumori solide).

Pacienți cu insuficiență renală

În studiile clinice nu s-au observat diferențe relevante în ceea ce privește expunerea între pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (Cl_{cr} între 30 și 89 ml/min estimare Cockcroft-Gault) și pacienții cu funcție renală normală. Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Farmacocinetica și siguranța QINLOCK la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} 15-29 ml/min estimare Cockcroft-Gault) sunt limitate. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

În studiile clinice nu s-au observat diferențe relevante de expunere între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și valoare serică a AST $>$ LSVN sau bilirubinemie totală $>$ LSVN și $\leq 1,5 \times$ LSVN și orice valoare serică a AST) și funcție hepatică normală. Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Farmacocinetica și siguranța QINLOCK la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu au fost studiate; nu se pot face recomandări de doze pentru acest subgrup (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al ripretinibului a fost evaluat la șobolani și câini, pe o perioadă de până la 13 săptămâni. S-au înregistrat răspunsuri inflamatorii corelate cu modificări ale pielii (modificări de culoare, leziuni) la șobolani (de aproximativ 1,12 ori expunerea la om la doza de 150 mg administrată o dată pe zi). La ambele specii s-a raportat o activitate crescută a enzimelor hepatice (de aproximativ 1,12 și 1,3 ori expunerea la om la doza de 150 mg administrată o dată pe zi la șobolani și, respectiv, la câini). Câinii au prezentat efecte gastrointestinale (emeză și/sau materii fecale anormale) (de aproximativ 1,3 ori expunerea la om la doza de 150 mg administrată o dată pe zi) și răspunsuri inflamatorii ilustrate de leziuni cutanate adverse (de aproximativ 0,14 ori expunerea la om la doza de 150 mg administrată o dată pe zi).

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu ripretinib.

Genotoxicitate

S-a constatat că ripretinibul a avut rezultate pozitive la testul micronucleilor *in vitro*. Ripretinibul nu a fost mutagen în testul de mutație inversă bacteriană *in vitro* (Ames) și nici în testul micronucleilor din măduvă la șobolan *in vivo*, ceea ce a demonstrat lipsa unui risc genotoxic semnificativ.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu s-au efectuat studii specifice privind fertilitatea la animale de sex masculin și feminin în asociere cu utilizarea de ripretinib. Cu toate acestea, într-un studiu privind toxicitatea la doze repetate efectuat timp de 13 săptămâni la șobolani masculi, s-au observat degenerarea epiteliului seminifer al testiculelor și reziduu celular al epididimului la masculii cărora li s-a administrat doze de 30 sau 300 mg/kg/zi, dar s-a considerat că prezintă o severitate suficientă pentru a afecta reproducerea doar la

doza de 300 mg/kg/zi (de aproximativ 1,4 ori expunerea la om la doza de 150 mg administrată o dată pe zi).

Într-un studiu pivot privind dezvoltarea embrionară și fetală, ripretinibul a fost teratogen la șobolani, inducând malformații asociate cu doza, în principal asociate cu sistemele visceral și scheletic la o doză maternă de 20 mg/kg/zi (de aproximativ 1,0 ori expunerea la om la doza de 150 mg administrată o dată pe zi). În plus, deja de la doza de 5 mg/kg/zi s-au observat variații ale scheletului. Prin urmare, valoarea dozei la care nu s-a observat niciun efect (NOAEL) pentru ripretinib a fost stabilită la 1 mg/kg/zi (de aproximativ 0,02 ori expunerea la om, la doza de 150 mg administrată o dată pe zi).

Nu a fost efectuat un studiu care să investigheze efectele ripretinibului asupra dezvoltării pre/postnatale.

Fototoxicitate

Ripretinibul indică un potențial de fotoiritare/fototoxicitate pe baza absorbției în intervalul vizibil UV (peste 290 nm). Evaluarea fototoxicității *in vitro* în celulele fibroblastice de șoarece 3T3 sugerează că după expunerea la radiații UVA și UVB ripretinibul prezintă un potențial de fototoxicitate la concentrații relevante clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Crospovidonă (E1202)
Acetat succinat de hipromeloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu (E470b)
Celuloză microcristalină (E460)
Dioxid de siliciu coloidal hidratat (E551)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
A se păstra în ambalajul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu folie de protecție din aluminiu/polietilenă (PE) cu sigiliu de siguranță și capac alb din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii, împreună cu un recipient din PE cu desicant care conține silicagel. Fiecare flacon conține 30 sau 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriilor de produs

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

QINLOCK 50 mg comprimate
ripretinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ripretinib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de comprimate
90 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

QINLOCK 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

QINLOCK 50 mg comprimate
ripretinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ripretinib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de comprimate
90 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deciphera Pharmaceuticals (Țările de Jos) B.V.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1569/001 30 comprimate

EU/1/21/1569/002 90 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

QINLOCK 50 mg comprimate ripretinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este QINLOCK și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați QINLOCK
3. Cum să luați QINLOCK
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează QINLOCK
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este QINLOCK și pentru ce se utilizează

QINLOCK este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă ripretinib, un inhibitor de proteinkinază. Inhibitorii de proteinkinază se utilizează pentru tratarea cancerului prin oprirea activității anumitor proteine implicate în dezvoltarea și răspândirea celulelor canceroase.

QINLOCK se utilizează pentru tratamentul **adulților** cu **tumoare stromală gastrointestinală (GIST)**, un tip rar de **cancer care afectează sistemul digestiv, inclusiv stomacul și intestinul**, care:

- s-a răspândit la alte părți ale organismului sau nu poate fi îndepărtat chirurgical
- a fost tratat anterior cu cel puțin 3 medicamente împotriva cancerului, inclusiv imatinib.

Dacă aveți întrebări despre modul în care acționează QINLOCK sau despre motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați QINLOCK

Nu luați QINLOCK dacă sunteți **alergic la ripretinib** sau **la oricare dintre celelalte componente** ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați QINLOCK, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă **aveți sau ați avut în trecut:**

- tensiune arterială mare. Medicul dumneavoastră vă va urmări tensiunea arterială înainte și în timpul tratamentului cu QINLOCK și vă poate administra un medicament pentru tratarea tensiunii arteriale mari, dacă este necesar.

- afecțiuni ale inimii. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste suplimentare pentru a evalua modul în care funcționează inima dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu QINLOCK.
- probleme cu ficatul sau rinichii.

Când luați QINLOCK, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- observați înroșire, durere, umflare sau vezicule pe palme sau pe tălpi. Aceasta este o afecțiune a pielii numită sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (SEPP). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande continuarea tratamentului, să vă modifice doza sau să vă oprească tratamentul, până când starea dumneavoastră se ameliorează (vezi pct. 4).
- observați modificări neașteptate ale pielii, cum ar fi un neg nou, ulcerații deschise sau umflături roșiatice, care sângerează sau nu se vindecă sau o modificare a mărimii sau culorii unei alunițe. QINLOCK poate mări riscul unor tipuri de cancer cutanat (vezi pct. 4). Medicul dumneavoastră vă va controla pielea la începerea tratamentului cu QINLOCK și regulat în timpul tratamentului. Este important să vă controlați pielea în mod regulat.
- aveți răni în urma unei operații chirurgicale recente care nu se vindecă cum era de așteptat. QINLOCK poate afecta vindecarea rănilor. Medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă temporar tratamentul cu QINLOCK, cu câteva zile înainte de operațiile chirurgicale și până la vindecarea plăgii după operație. Medicul dumneavoastră va decide când să reîncepeți tratamentul cu QINLOCK. Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți operații chirurgicale planificate în viitor.
- dacă vă simțiți obosit, aveți dificultăți la respirație, observați vene proeminente la nivelul gâtului sau umflare a abdomenului, gleznelor sau picioarelor în timp ce luați QINLOCK, acestea pot fi simptome de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4).
- pielea sau ochii devin mai sensibili la lumina soarelui sau la alte forme de lumină. Nu vă expuneți direct la soare, la lămpi solare și la alte surse de radiații ultraviolete când luați acest medicament. Trebuie să purtați îmbrăcăminte de protecție și să aplicați cremă de protecție solară cu factor de protecție mare împotriva soarelui, când sunteți expus la soare puternic.

Informații importante despre contracepție pentru bărbați și femei

QINLOCK poate dăuna fătului dumneavoastră. **Nu** rămâneți gravidă în timp ce luați QINLOCK. Utilizați metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după administrarea ultimei doze de QINLOCK dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă sau un bărbat cu o parteneră aflată la vârsta fertilă. Dacă folosiți o metodă contraceptivă hormonală, adăugați o metodă contraceptivă de tip barieră (cum ar fi prezervative). Vezi pct. „Contracepție, sarcină, alăptare și fertilitate”.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

QINLOCK împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

QINLOCK poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează QINLOCK.

În special, **spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați unul dintre următoarele medicamente:

- medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol)

- medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (de exemplu eritromicină, claritromicină, rifampicină)
- medicamente pentru tratamentul HIV (de exemplu ritonavir, efavirenz, etravirină)
- medicamente pentru epilepsie sau convulsii (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital);
- medicamente pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii (de exemplu digoxină)
- medicamente pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și formării de cheaguri de sânge dăunătoare (de exemplu dabigatran etexilat)
- medicamente pentru reducerea valorilor crescute de colesterol (de exemplu rosuvastatină)
- medicamente pentru scăderea glicemiei sau pentru tratamentul diabetului (de exemplu repaglinidă sau metformină)
- medicamente pentru tratamentul inflamației severe a intestinului și pentru tratamentul reumatismului articular (de exemplu sulfasalazină);
- medicamente pentru tratamentul cancerului (de exemplu paclitaxel sau irinotecan);
- medicamente pentru prevenirea respingerii organelor (de exemplu ciclosporină, tacrolimus)
- medicamente pentru tratamentul scăderii numărului de trombocite în sânge (de exemplu eltrombopag)
- medicamente pentru tratarea spasmelor musculare (de exemplu tizanidină).
- medicamente pentru ameliorarea anxietății înainte de proceduri (de exemplu midazolam)
- preparate pe bază de plante utilizate în tratamentul depresiei și al anxietății care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK împreună cu alimente și băuturi

Sucul de **greșfrut** poate modifica cantitatea de QINLOCK din organism. Nu se recomandă consumul de suc de greșfrut sau consumul de greșfrut în timpul tratamentului cu acest medicament.

Contracepția, sarcina, alăptarea și fertilitatea

Contracepția

Atât femeile aflate la vârsta fertilă, cât și bărbații trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după încheierea acestuia. Dacă se folosește contracepție hormonală, trebuie adăugată o metodă de tip barieră (cum ar fi prezervative).

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, nu trebuie să luați acest medicament, decât dacă medicul dumneavoastră a hotărât că tratamentul cu QINLOCK este clar necesar. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu QINLOCK.

Dacă sunteți bărbat și aveți o parteneră care este gravidă sau ar putea rămâne gravidă, trebuie să folosiți o metodă de tip barieră (cum ar fi prezervative) în timpul actului sexual, în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după încheierea tratamentului. Acest medicament vă poate afecta fătul.

Dacă sunteți bărbat și partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului dumneavoastră cu QINLOCK, spuneți imediat medicului.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze teste de sarcină înainte de începerea tratamentului cu QINLOCK și în timpul tratamentului.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu QINLOCK și timp de cel puțin o săptămână după încheierea tratamentului, deoarece acest medicament poate cauza reacții adverse grave la sugar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Fertilitatea

QINLOCK poate afecta fertilitatea în cazul bărbaților și al femeilor. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua QINLOCK.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

QINLOCK nu vă afectează direct capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți rău sau foarte obosit în timpul tratamentului cu QINLOCK, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu vă simțiți în siguranță să faceți acest lucru.

QINLOCK conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă acestuia înainte să luați acest medicament.

3. Cum să luați QINLOCK

QINLOCK va fi prescris pentru dumneavoastră de un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor împotriva cancerului.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza zilnică recomandată este de **trei comprimate de 50 mg** (150 mg) o dată pe zi. **Luați** comprimatele la **aceeași oră în fiecare zi**, cu sau fără alimente. Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă, și nu mestecați, divizați sau zdrobiți comprimatele. Nu luați comprimate care sunt rupte, crăpate sau deteriorate în alt mod deoarece nu se cunosc efectele administrării comprimatelor care nu sunt întregi.

Dacă trebuie să luați anumite alte medicamente în același timp cu QINLOCK, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza la trei comprimate de 50 mg (150 mg) de două ori pe zi.

De obicei, veți lua QINLOCK atâta timp cât veți avea un beneficiu determinat de tratament și nu prezentați reacții adverse inacceptabile (vezi pct. 4); cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau poate decide să întrerueți temporar sau să opriți definitiv tratamentul, dacă este necesar.

Dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii

În timpul tratamentului cu QINLOCK, medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai atent funcția hepatică sau renală.

Dacă luați mai mult QINLOCK decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală prea multe comprimate, **solicitați asistență medicală de urgență**.

Dacă uitați să luați QINLOCK

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați acest medicament depinde de momentul în care vă amintiți de doza uitată. Dacă este vorba de:

- 8 ore sau mai puțin (4 ore sau mai puțin pentru dozele de 150 mg de două ori pe zi) după momentul când ar fi trebuit luat, luați doza omisă imediat ce vă amintiți. Apoi continuați cu următoarea doză, ca de obicei.
- mai mult de 8 ore după momentul când ar fi trebuit administrat (mai mult de 4 ore în cazul dozelor de 150 mg administrate de două ori pe zi), nu mai administrați doza uitată. Apoi luați doza următoare, la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă vă simțiți rău la administrarea QINLOCK

Dacă vă simțiți rău (vărsături) după ce ați luat acest medicament, **nu** luați o doză suplimentară, ci continuați în mod normal. Luați următoarea doză de comprimate în ziua următoare, la ora obișnuită, și spuneți medicului dumneavoastră că v-ați simțit rău.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Solicitați asistență medicală de urgență dacă aveți oricare dintre următoarele **reacții adverse grave** (vezi pct. 2):

- **Probleme ale pielii** (numite SEPP)

SEPP este o reacție adversă foarte frecventă la administrarea acestui medicament. Dacă prezentați:

- înroșire, durere, umflare sau vezicule pe palme sau tălpi,

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande continuarea tratamentului, să vă modifice doza sau să vă întrerupă tratamentul, până când starea dumneavoastră se ameliorează.

- **Tensiune arterială mare**

Tensiunea arterială mare este o reacție adversă foarte frecventă când luați acest medicament. Dacă prezentați:

- dureri de cap, senzație de amețală sau leșin, acestea pot fi simptome de tensiune arterială mare;

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande continuarea tratamentului, să vă modifice doza sau să vă întrerupă tratamentul, până când starea dumneavoastră se ameliorează.

- **Probleme ale inimii (insuficiență cardiacă)**

Insuficiența cardiacă este o reacție adversă frecventă când luați acest medicament. Dacă vă simțiți:

- foarte obosit, respirați cu dificultate, aveți picioarele și/sau gleznele umflate, acestea pot fi simptome de probleme cu inima.

Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă prezentați:

- **Cancer de piele**

Tratamentul cu QINLOCK poate duce la apariția anumitor tipuri de cancer de piele, cum ar fi „carcinom cutanat cu celule scuamoase” și „melanom”. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați modificări ale pielii în timpul tratamentului, inclusiv un neg nou, ulcerații deschise sau umflături roșiatice care sângerează sau nu se vindecă sau o modificare a mărimii sau culorii unei alunițe. Medicul dumneavoastră vă va controla pielea la începerea tratamentului cu QINLOCK și regulat în timpul tratamentului (vezi pct. 2).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- greață
- constipație
- diaree
- vărsături
- dureri de articulații
- dureri de cap
- respirații rapide și superficiale
- analize de sânge care indică creșterea concentrațiilor de bilirubină, o substanță produsă de ficat
- analize de sânge care indică creșterea concentrațiilor de lipază, o enzimă implicată în digestie
- analize de sânge care indică scăderea concentrației de fosfat
- oboseală
- cădere a părului

- durere sau durere musculară
- scădere în greutate
- spasme musculare
- piele uscată
- dureri de spate
- tuse
- umflare a mâinilor și picioarelor
- durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- mâncărimi
- leziuni necanceroase pe piele

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- ulceratii la nivelul gurii
- dureri abdominale (de burtă)
- afectare a nervilor periferici (amortire și furnicături la nivelul picioarelor sau mâinilor, senzație de arsură, junghiuri sau dureri ascuțite în zonele afectate, pierderi de echilibru și tulburări de coordonare concomitente, precum și slăbiciune musculară, mai ales la nivelul picioarelor)
- reacții pe piele, cum ar fi exfoliere și inflamare a pielii, erupție caracterizată printr-o zonă plană a pielii roșie acoperită cu mici umflături sau acnee.
- rezultate anormale ale analizelor de ficat (posibile afecțiuni ale ficatului indicate de analizele de sânge)
- depresie
- scădere a activității glandei tiroide
- slăbiciune
- durere în piept
- bătăi rapide ale inimii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează QINLOCK

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține QINLOCK

- Substanța activă este ripretinib. Fiecare comprimat conține ripretinib 50 mg.
- Celelalte componente sunt cros повідonă (E1202), acetat succinat de hipromeloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu (E470b), celuloză microcristalină (E460) și dioxid de siliciu coloidal hidratat (E551) (vezi pct. 2 „QINLOCK conține lactoză”).

Cum arată QINLOCK și conținutul ambalajului

Comprimatele QINLOCK sunt de culoare albă până la aproape albă, de formă ovală, și sunt marcate cu „DC1” pe o față.

Fiecare flacon este prevăzut cu sistem de închidere securizată pentru copii și conține 30 sau 90 de comprimate și un desicant. Flacoanele sunt prevăzute cu folie de aluminiu/polietilenă (PE) cu sigiliu de siguranță. Desicantul este un material care absoarbe umezeala, și este introdus într-un recipient mic pentru a proteja comprimatele de umiditate. Păstrați întotdeauna recipientul cu desicant în flacon și nu îl mâncați.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață:

Deciphera Pharmaceuticals (Țările de Jos) B.V., NL
Tel/ Tél/ Теђ/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +318006333435
e-mail: medicalinformation@deciphera.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru ripretinib, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Pe baza datelor disponibile privind riscul provenite din studiile clinice, literatura științifică de specialitate și raportările spontane, și având în vedere existența unui mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că există cel puțin o posibilitate rezonabilă a unei asocieri cauzale între ripretinib și melanomul malign. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs privind produsele care conțin ripretinib trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ripretinib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin(e) ripretinib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.