

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

QINLOCK 50 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg ριπρετινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 179 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, περίπου 9 × 17 mm, δισκίο ωοειδούς σχήματος, με χαραγμένη την ένδειξη «DC1» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το QINLOCK ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρεντερικό στρωματικό όγκο (GIST) που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τρεις ή περισσότερες αναστολείς της κινάσης, συμπεριλαμβανομένης της ιματινίμης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το QINLOCK θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς έμπειρους στη χορήγηση αντικαρκινικών παραγόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg ριπρετινίμης (τρία δισκία των 50 mg) μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ή χωρίς τροφή.

Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση QINLOCK εντός 8 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης της, θα πρέπει να του δίνεται η οδηγία να την λάβει το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια να λάβει την επόμενη δόση στον κανονικά προγραμματισμένο χρόνο. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση για περισσότερο από 8 ώρες από τη συνήθη ώρα λήψης της, θα πρέπει να δίνεται η οδηγία στον ασθενή να μην λάβει τη δόση που παρέλειψε και απλά να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.

Σε περίπτωση εμέτου μετά τη χορήγηση του QINLOCK, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει δόση αντικατάστασης και θα πρέπει να συνεχίσει το δοσολογικό του σχήμα την επόμενη ημέρα, τη συνήθη ώρα.

Η θεραπεία με QINLOCK θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα παρατηρείται όφελος ή έως ότου παρατηρηθεί μη αποδεκτή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσαρμογές δοσολογίας

Ενδέχεται να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης βάσει της ατομικής ασφάλειας και ανεκτικότητας. Η συνιστώμενη μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 100 mg από του στόματος, μία φορά την ημέρα.

Η χορήγηση του QINLOCK θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη χορήγηση 100 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του QINLOCK λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ^a	Τροποποιήσεις της δόσης του QINLOCK
Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Βαθμού 2	<ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά έως βαθμού ≤ 1 ή την αρχική τιμή. Εάν πραγματοποιηθεί ανάκαμψη εντός 7 ημερών, ξαναρχίστε με την ίδια δόση, διαφορετικά ξαναρχίστε με μειωμένη δόση. Εξετάστε το ενδεχόμενο νέας κλιμάκωσης εφόσον αυτή διατηρείται σε βαθμού ≤ 1 ή στην αρχική τιμή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Εάν το PPES επανέλθει, διακόψτε προσωρινά έως βαθμού ≤ 1 ή την αρχική τιμή και στη συνέχεια ξαναρχίστε με μειωμένη δόση ανεξάρτητα από τον χρόνο έως τη βελτίωση.
	Βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά για τουλάχιστον 7 ημέρες ή έως βαθμού ≤ 1 ή την αρχική τιμή (μέγιστο 28 ημέρες). Ξαναρχίστε τη θεραπεία με μειωμένη δόση. Εξετάστε το ενδεχόμενο νέας κλιμάκωσης εφόσον αυτή διατηρείται σε βαθμού ≤ 1 ή στην αρχική τιμή για τουλάχιστον 28 ημέρες.
Υπέρταση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none"> Εάν παρατηρηθούν συμπτώματα, διακόψτε προσωρινά έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση. Εάν η αρτηριακή πίεση ρυθμιστεί σε βαθμού ≤ 1 ή στην αρχική τιμή, ξαναρχίστε με την ίδια δόση, διαφορετικά, ξαναρχίστε με μειωμένη δόση. Εάν η υπέρταση βαθμού 3 υποτροπιάσει, διακόψτε προσωρινά έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση. Ξαναρχίστε τη θεραπεία με μειωμένη δόση.
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ^α	Τροποποιήσεις της δόσης του QINLOCK
Συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά.
Αρθραλγία ή μυαλγία (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 2	<ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά έως βαθμού ≤ 1 ή την αρχική τιμή. Εάν πραγματοποιηθεί ανάκαμψη εντός 7 ημερών, ξαναρχίστε με την ίδια δόση, διαφορετικά ξαναρχίστε με μειωμένη δόση. Εξετάστε το ενδεχόμενο νέας κλιμάκωσης εφόσον αυτή διατηρείται σε βαθμού ≤ 1 ή στην αρχική τιμή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Εάν η αρθραλγία ή η μυαλγία υποτροπιάσει, διακόψτε προσωρινά έως βαθμού ≤ 1 ή την αρχική τιμή και στη συνέχεια ξαναρχίστε με μειωμένη δόση ανεξάρτητα από τον χρόνο έως τη βελτίωση.
	Βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά για τουλάχιστον 7 ημέρες ή έως βαθμού ≤ 1 ή την αρχική τιμή (μέγιστο 28 ημέρες). Ξαναρχίστε τη θεραπεία με μειωμένη δόση. Εξετάστε το ενδεχόμενο νέας κλιμάκωσης εφόσον αυτή διατηρείται σε βαθμού ≤ 1 ή στην αρχική τιμή για τουλάχιστον 28 ημέρες.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 3 ή 4	<ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά έως βαθμού ≤ 1 ή την αρχική τιμή (μέγιστο 28 ημέρες) και στη συνέχεια ξαναρχίστε με μειωμένη δόση, διαφορετικά διακόψτε οριστικά. Εξετάστε το ενδεχόμενο νέας κλιμάκωσης σε περίπτωση μη υποτροπής της ανεπιθύμητης ενέργειας για τουλάχιστον 28 ημέρες. Εάν υποτροπιάσει σε βαθμού 3 ή 4, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

^α Βαθμολογημένη σύμφωνα με τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute) έκδοση 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ισχυρός ή μέτριος επαγωγέας του CYP3A, η συχνότητα δοσολογίας του QINLOCK μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου συγχορήγησης. Για ισχυρούς επαγωγείς, η δόση μπορεί να αυξηθεί από 150 mg μία φορά την ημέρα σε 150 mg δύο φορές την ημέρα. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν QINLOCK δύο φορές την ημέρα, εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση εντός 4 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης, θα πρέπει να δοθεί η οδηγία στον ασθενή να λάβει τη δόση που παρέλειψε το συντομότερο δυνατόν και, στη συνέχεια, να λάβει την επόμενη δόση στον κανονικά προγραμματισμένο χρόνο. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση για περισσότερο από 4 ώρες από τη συνήθη ώρα λήψης της, θα πρέπει να δίνεται η οδηγία στον ασθενή να μην λάβει τη δόση που παρέλειψε και απλά να συνεχίσει το

σύνηθες δοσολογικό σχήμα. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Περιορισμένα μόνο κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) <30 mL/min]. Η συνιστώμενη δόση του QINLOCK δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh), μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια είναι περιορισμένα, οπότε σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας.

Ηλικιωμένοι

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ηλικιωμένων (ηλικίας >65 ετών) και νεότερων ασθενών (ηλικίας ≤ 65 και ≥ 18 ετών) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του QINLOCK σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το QINLOCK προορίζεται για από του στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα κάθε ημέρα με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα και να μην τα μασούν, τεμαχίζουν ή θρυμματίζουν. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να καταπίνουν τα δισκία εάν είναι σπασμένα, ραγισμένα ή άλλως μη ανέπαφα, καθώς οι πιθανές επιδράσεις αυτών των αλλοιώσεων δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES)

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριπρετινίμη παρατηρήθηκε PPES (βλ. παράγραφο 4.8). Ανάλογα με τη σοβαρότητα, η θεραπεία με ριπρετινίμη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και στη συνέχεια να συνεχιστεί με την ίδια ή με μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση

Υπέρταση παρατηρήθηκε με τη ριπρετινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με ριπρετινίμη δεν πρέπει να ξεκινά εάν η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται όπως ενδείκνυται κλινικά. Ανάλογα με τη σοβαρότητα, η θεραπεία με ριπρετινίμη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και στη συνέχεια να συνεχιστεί με την ίδια ή με μειωμένη δόση ή να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Καρδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, της οξείας ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας και της διαστολικής δυσλειτουργίας) παρατηρήθηκε με τη ριπρετινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Το κλάσμα εξώθησης θα πρέπει να αξιολογείται μέσω ηχοκαρδιογραφήματος ή σάρωσης πολλαπλών καναλιών (MUGA) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριπρετινίμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με ριπρετινίμη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.2). Η ασφάλεια της ριπρετινίμης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας κάτω από 50% κατά την έναρξη.

Δερματικές κακοήθειες

Πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος (ΠΚΔ) και μελάνωμα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ριπρετινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά την έναρξη της θεραπείας με ριπρετινίμη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διενεργούνται δερματολογικές αξιολογήσεις. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εκτομή και παθολογοανατομική αξιολόγηση της δερματικής βλάβης. Η θεραπεία με ριπρετινίμη θα πρέπει να συνεχίζεται με την ίδια δόση.

Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της ριπρετινίμης στην επούλωση των τραυμάτων. Επιπλοκές της επούλωσης τραυμάτων μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το σηματοδοτικό μονοπάτι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Ως εκ τούτου, η ριπρετινίμη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει δυσμενώς την επούλωση των τραυμάτων.

Η θεραπεία με ριπρετινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 3 ημέρες πριν και μετά από δευτερεύουσες χειρουργικές επεμβάσεις και τουλάχιστον 5 ημέρες πριν και μετά από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Στη συνέχεια, η θεραπεία με ριπρετινίμη μπορεί να ξαναρχίσει μετά τη χειρουργική επέμβαση βάσει της κλινικής κρίσης για την επαρκή επούλωση του τραύματος.

Εμβρυϊκή τοξικότητα

Βάσει των ευρημάτων από μελέτες σε ζώα, η ριπρετινίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Συνιστάται η συμβουλή στις γυναίκες να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη λήψη ριπρετινίμης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριπρετινίμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να επιβεβαιώνεται η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες με συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελική δόση της ριπρετινίμης (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της ριπρετινίμης στα αντισυλληπτικά στεροειδή. Σε περίπτωση χρήσης συστηματικών αντισυλληπτικών στεροειδών θα πρέπει να προστεθεί μέθοδος φραγμού.

Φωτοτοξικότητα

Η ριπρετινίμη παρουσιάζει πιθανότητα φωτοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Συνιστάται η καθοδήγηση των ασθενών να αποφεύγουν ή να ελαχιστοποιούν την έκθεση στο άμεσο ηλιακό φως, στους ηλιακούς λαμπτήρες και σε άλλες πηγές υπερϊώδους ακτινοβολίας λόγω του κινδύνου φωτοτοξικότητας που συνδέεται με τη ριπρετινίμη. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτικό ρουχισμό (μακριά μανίκια και καπέλο) και αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας (SPF).

Αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A

Η ριπρετινίμη είναι υπόστρωμα του CYP3A. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ριπρετινίμης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) ιτρακοναζόλη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης της ριπρετινίμης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση ριπρετινίμης με παράγοντες που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A και της P-gp.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριπρετινίμης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A ριφαμπικίνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης της ριπρετινίμης στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η χρόνια χορήγηση

παραγόντων που είναι ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του CYP3A με ριπρετινίμη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα έκδοχα

Το QINLOCK περιέχει λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρους ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τόσο η ριπρετινίμη όσο και ο ενεργός μεταβολίτης της DP-5439 αποβάλλονται κυρίως μέσω του CYP3A4/5 και είναι υποστρώματα της P-gp και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ριπρετινίμη

Επίδραση ισχυρών αναστολέων CYP3A/P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A) και αναστολέα της P-gp αύξησε τη C_{max} της ριπρετινίμης κατά 36% και την $AUC_{0-\infty}$ κατά 99%. Η DP-5439 C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη, ενώ η $AUC_{0-\infty}$ αυξήθηκε κατά 99%. Ισχυροί αναστολείς του CYP3A/P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, ποζακοναζόλη και βορικοναζόλη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται. Δεν συνιστάται η πρόσληψη χυμού γκρέιπφρουτ.

Επίδραση επαγωγέων του CYP3A

Η ταυτόχρονη χορήγηση του QINLOCK με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} της ριπρετινίμης κατά 18% και την $AUC_{0-\infty}$ κατά 61%, μείωσε την $AUC_{0-\infty}$ της DP-5439 κατά 57% και αύξησε την DP-5439 C_{max} κατά 37%.

Συνεπώς, πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση του QINLOCK με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη και St. John's wort) και μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. εφαιβιρένζη και ετραβιρίνη). Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ισχυρός ή μέτριος επαγωγέας του CYP3A, η συχνότητα δόσολογίας του QINLOCK μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου συγχορήγησης. Για ισχυρούς επαγωγείς, η δόση μπορεί να αυξηθεί από 150 mg μία φορά την ημέρα σε 150 mg δύο φορές την ημέρα. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν QINLOCK δύο φορές την ημέρα, εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση εντός 4 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης, θα πρέπει να δοθεί στον ασθενή η οδηγία να λάβει τη δόση που παρέλειψε το συντομότερο δυνατόν και, στη συνέχεια, να λάβει την επόμενη δόση στον κανονικά προγραμματισμένο χρόνο. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση για περισσότερο από 4 ώρες από τη συνήθη ώρα λήψης της, θα πρέπει να δοθεί η οδηγία στον ασθενή να μην λάβει τη δόση που παρέλειψε και απλά να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα. Παρακολουθήστε για κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα.

Επίδραση παραγόντων μείωσης των οξέων

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση του πλάσματος στη ριπρετινίμη και στην DP-5439 όταν το QINLOCK συγχορηγήθηκε με παντοπραζόλη (αναστολέας αντλίας πρωτονίων).

Συστήματα μεταφορέων φαρμάκων

Βάσει δεδομένων *in vitro*, τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς της BCRP (π.χ. κυκλοσπορίνη A, ελτρομβοπάγη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με το QINLOCK, καθώς υπάρχει η πιθανότητα αυξημένων συγκεντρώσεων ριπρετινίμης ή DP-5439 στο πλάσμα.

Επίδραση της ριπρετινίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Εκλεκτικά υποστρώματα των ισομορφών CYP

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ριπρετινίμπη ενδέχεται να αναστείλει το CYP2C8. Το QINLOCK πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με υποστρώματα του CYP2C8 (π.χ. ρεπαγλινίδη, πακλιταξέλη), καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση των υποστρωμάτων του CYP2C8.

Η *in vivo* καθαρή επίδραση της αναστολής του CYP3A4 στο έντερο και της συστηματικής επαγωγής του CYP3A4 είναι άγνωστη. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ριπρετινίμπης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους) ή που μεταβολίζονται κυρίως στο έντερο (π.χ. μιδαζολάμη).

Η ριπρετινίμπη και η DP-5439 προκάλεσαν την επαγωγή του CYP2B6 *in vitro*. Η ταυτόχρονη χορήγηση ριπρετινίμπης με υποστρώματα του CYP2B6 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. εφαιβιρένζη) μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητάς τους.

Η ριπρετινίμπη και το DP-5439 ρύθμισαν προς τα κάτω το CYP1A2 *in vitro*. Η ταυτόχρονη χορήγηση ριπρετινίμπης με υποστρώματα του CYP1A2 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. τιζανιδίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις και συνιστάται παρακολούθηση.

Δεν είναι γνωστό εάν η ριπρετινίμπη ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών συστημικής δράσης και, ως εκ τούτου, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά συστημικής δράσης θα πρέπει να προσθέσουν μέθοδο φραγμού.

Συστήματα μεταφορέων φαρμάκων

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ριπρετινίμπη είναι αναστολέας της P-gp και της BCRP. Η DP-5439 είναι υπόστρωμα για την P-gp και την BCRP. Η DP-5439 είναι αναστολέας της BCRP και της πρωτεΐνης εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE-1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gp με στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. διγοξίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με το QINLOCK λόγω της πιθανότητας αυξημένων συγκεντρώσεων αυτών των υποστρωμάτων στο πλάσμα.

Το QINLOCK πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με υποστρώματα της BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη και ιρινοτεκάνη) και υποστρώματα της MATE-1 (π.χ. μετφορμίνη), καθώς η συγχορήγηση του QINLOCK με υποστρώματα της BCRP και της MATE-1 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσής τους. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με υποστρώματα της BCRP ή της MATE-1.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ότι το QINLOCK ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo και πρέπει να διασφαλίζουν την αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη χορήγηση της τελικής δόσης του QINLOCK (βλ. παράγραφο 4.4)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με QINLOCK και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να επιβεβαιώνεται η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία.

Οι επιδράσεις του QINLOCK στα αντισυλληπτικά στεροειδή δεν έχουν μελετηθεί. Προσθέστε μια μέθοδο φραγμού εάν χρησιμοποιούνται συστηματικά στεροειδή για την αντισύλληψη.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ριπρετινίμπης σε έγκυες γυναίκες.

Βάσει του μηχανισμού δράσης της, πιθανολογείται ότι η ριπρετινίμπη προκαλεί βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Το QINLOCK δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη

διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ριπρετινίμη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ριπρετινίμη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με QINLOCK και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελική δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ριπρετινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Βάσει των ευρημάτων από μελέτες σε ζώα, η ανδρική και η γυναικεία γονιμότητα ενδέχεται να τεθούν σε κίνδυνο από τη θεραπεία με QINLOCK (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το QINLOCK δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε μερικούς ασθενείς έχει αναφερθεί κόπωση μετά από χορήγηση του QINLOCK. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει κόπωση, αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά του να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Στη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη (2:1) μελέτη φάσης 3, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (INVICTUS), 129 συμμετέχοντες με διάγνωση προχωρημένου GIST οι οποίοι είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον 3 εγκεκριμένες προηγούμενες γραμμές θεραπείας τυχαιοποιήθηκαν σε QINLOCK (n=85) ή εικονικό φάρμακο (n=44) (βλ. παράγραφο 5.1). Στη μελέτη φάσης 1 DCC-2618-01-001, εντάχθηκαν συνολικά 277 ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες και 218 ασθενείς έλαβαν θεραπεία στη συνιστώμενη δόση φάσης 2 των 150 mg QINLOCK μία φορά την ημέρα.

Η μέση διάρκεια της θεραπείας για το QINLOCK στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης INVICTUS ήταν 5,49 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα ($\geq 25\%$) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με QINLOCK στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας (n=392) ήταν κόπωση (51,0%), αλωπεκία (50,8%), ναυτία (39,8%), μυαλγία (37,8%), δυσκοιλιότητα (37,2%), διάρροια (32,7%), PPES (29,8%), σωματικό βάρος μειωμένο (26,5%) και έμετος (25,8%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 10 έως $< 25\%$) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με QINLOCK στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας (n=392) ήταν λιπάση αυξημένη (23,7%), μυϊκοί σπασμοί (23,7%), αρθραλγία (21,2%), κεφαλαλγία (20,7%), δύσπνοια (20,2%), υπέρταση (19,4%), ξηροδερμία (17,6%), οσφυαλγία (15,6%), βήχας (15,6%), χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (14,0%), περιφερικό οίδημα (13,8%), υποφωσφαταιμία (12,2%), πόνος στα άκρα (12,0%), κνησμός (11,0%) και σμηγματορροϊκή κεράτωση (11,0%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 ($\geq 2\%$) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με QINLOCK στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας (n=392) ήταν λιπάση αυξημένη (14,8%), αναιμία (14,0%), κοιλιακό άλγος (8,2%), υπέρταση (6,9%), κόπωση (4,1%), υποφωσφαταιμία (4,1%), έμετος (2,6%), δύσπνοια (2,0%), διάρροια (2,0%) και χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (2,0%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 1\%$) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με QINLOCK ήταν αναιμία (3,8%), δύσπνοια (2,3%), έμετος (2,0%), ναυτία (1,8%), κόπωση (1,5%), αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (1,3%), δυσκοιλιότητα (1,0%) και μυϊκή αδυναμία (1,0%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συνολική εικόνα ασφάλειας του QINLOCK βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 392 ασθενείς (συγκεντρωτικός πληθυσμός ασφάλειας) οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση QINLOCK. Διεξήχθησαν δύο κλινικές μελέτες με QINLOCK σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες,

οι οποίες και αποτέλεσαν την κύρια βάση για τη συνολική αξιολόγηση της ασφάλειας: μια βασική μελέτη φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με GIST, η μελέτη DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (βλ. παράγραφο 5.1) και μια ανοιχτή, πρώτη σε άνθρωπο μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες (Μελέτη DCC-2618-01-001).

Η διπλά τυφλή περίοδος της μελέτης INVICTUS αποτέλεσε την κύρια βάση για τον προσδιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι οφειλόμενες στη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ήταν τουλάχιστον 5% περισσότερες στο σκέλος του QINLOCK σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου και οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ήταν τουλάχιστον 1,5 φορές περισσότερες στο σκέλος QINLOCK σε σύγκριση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του σκέλους του εικονικού φαρμάκου στην INVICTUS θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία που εντοπίστηκαν στο πλαίσιο της μελέτης INVICTUS αξιολογήθηκαν επίσης σε ολόκληρο τον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας (n=392). Αυτές θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σύμφωνα με την αξιολόγηση του υποστηρικτή. Ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία/το οργανικό σύστημα και χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης αντίδρασης, καθώς και τα συνώνυμά της και σχετικές παθήσεις.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου αξιολογήθηκε με βάση τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE), τα οποία ορίζουν τις βαθμούς 1 = ήπιες, τις βαθμού 2 = μέτριες, τις βαθμού 3 = σοβαρές, τις βαθμού 4 = απειλητικές για τη ζωή και τις βαθμού 5 = θανατηφόρες.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) και παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν στην INVICTUS και στη μελέτη DCC-2618-01-001

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Πολύ συχνή	Σμηγματορροϊκή κεράτωση
Συχνές	Μελανοκυτταρικός σπίλος, θήλωμα του δέρματος, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος ^a , ινοϊστιοκύτωμα
Όχι συχνή	Κακόηθες μελάνωμα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνή	Υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνή	Υποφωσφαταιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνή	Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνή	Κεφαλαλγία
Συχνή	Περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια ^b , ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνή	Υπέρταση ^γ
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	Δύσπνοια, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος
Συχνές	Στοματίτιδα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Αλωπεκία, PPES, ξηροδερμία, κνησμός
Συχνές	Υπερκεράτωση, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, γενικευμένος κνησμός, ακμοειδής δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, αρθραλγία, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα
Συχνές	Μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος στον θώρακα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Κόπωση, περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο, λιπάση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη
Συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη

^αΑκανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος (ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος, κερατοακάνθωμα, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου)

^βΚαρδιακή ανεπάρκεια (καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, διαστολική δυσλειτουργία)

^γΥπέρταση (υπέρταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES)

Κατά τη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης INVICTUS, αναφέρθηκε PPES σε 19 από τους 85 (22,4%) ασθενείς στο σκέλος του QINLOCK και σε κανέναν ασθενή στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Το PPES οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης στο 1,2% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της δόσης στο 3,5% των ασθενών και μείωση της δόσης στο 2,4% των ασθενών. Όλες οι εκδηλώσεις ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας (58% βαθμού 1 και 42% βαθμού 2).

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας, PPES εμφανίστηκε στο 29,8% των 392 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 στο 0,5%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση και η διάρκεια της πρώτης εκδήλωσης ήταν 8,1 εβδομάδες (εύρος: 0,3 εβδομάδες έως 112,1 εβδομάδες) και 24,3 εβδομάδες (εύρος: 0, 9 εβδομάδες έως 191, 7 εβδομάδες), αντίστοιχα. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Υπέρταση

Κατά τη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης INVICTUS, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση υπέρτασης (όλα τα συμβάντα ανεξάρτητα από την αιτιότητα) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με QINLOCK (15,3%) έναντι 4,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφαλείας, υπέρταση παρατηρήθηκε στο 19,4% των 392 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 στο 6,9%. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Κατά τη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης INVICTUS, καρδιακή ανεπάρκεια (όλα τα συμβάντα ανεξάρτητα από την αιτιότητα) εμφανίστηκε στο 1,2% των 85 ασθενών που έλαβαν QINLOCK. Η καρδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε διακοπή της δόσης στο 1,2% των 85 ασθενών που έλαβαν QINLOCK.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφαλείας, καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίστηκε στο 1,5% των 392 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 στο 1,0%.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφαλείας, 299 από τους 392 ασθενείς είχαν αρχικά υποβληθεί σε υπερηχοκαρδιογράφημα μετά την έναρξη της θεραπείας. Μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας βαθμού 3 παρατηρήθηκε στο 4,0% των 299 ασθενών.

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4.4.

Δερματικές κακοήθειες

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης INVICTUS, ΠΚΔ (όλα τα συμβάντα ανεξάρτητα από την αιτιώδη σχέση) αναφέρθηκε στο 5,9% των 85 ασθενών που έλαβαν QINLOCK. Πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος δεν αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφαλείας, ΠΚΔ παρατηρήθηκε στο 8,7% των 392 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3, σε ποσοστό 0,5%.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με QINLOCK.

Σε περίπτωση πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, η χορήγηση του QINLOCK πρέπει να διακόπτεται αμέσως, να χορηγείται η βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα από ιατρό και να παρακολουθείται ο ασθενής έως ότου σταθεροποιηθεί η κλινική του κατάσταση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX19

Μηχανισμός δράσης

Η ριπρετινίμη είναι ένας νέος αναστολέας της τυροσινικής κινάσης που αναστέλλει την τυροσινική κινάση του προογκογονιδίου KIT και την κινάση PDGFRA, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων άγριου τύπου, των πρωτοπαθών και του δευτεροπαθών μεταλλάξεων. Η ριπρετινίμη αναστέλλει επίσης άλλες κινάσες *in vitro*, όπως τις PDGFRB, TIE2, VEGFR2 και BRAF.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια
INVICTUS (Μελέτη DCC-2618-03-001)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του QINLOCK αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη (2:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (μελέτη INVICTUS) σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό GIST, οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ή δεν ανέχονται τουλάχιστον 3 προηγούμενες αντικαρκινικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με ιματινίμη, σουνιτινίμη και ρεγοραφενίμη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε βάσει των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (3 έναντι ≥ 4) και της κατάστασης απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 έναντι 1 ή 2).

Ο κύριος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει αξιολόγησης της νόσου από τυφλή ανεξάρτητη κεντρική εξέταση (BICR) με χρήση των τροποποιημένων κριτηρίων RECIST 1.1, σύμφωνα με τα οποία οι λεμφαδένες και οι οστικές βλάβες δεν αποτέλεσαν στόχο και ένα προοδευτικά αναπτυσσόμενο νέο οζίδιο όγκου εντός μιας προϋπάρχουσας μάζας όγκου πρέπει να πληροί συγκεκριμένα κριτήρια ώστε να θεωρείται σαφής απόδειξη της εξέλιξης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ανά BICR, τη συνολική επιβίωση (OS), την κατάσταση υγείας που ανέφερε ο ασθενής, τη σωματική λειτουργία (PF) και τη λειτουργικότητα ρόλου (RF).

Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 150 mg QINLOCK (n=85) ή εικονικό φάρμακο (n=44) από του στόματος μία φορά την ημέρα, χορηγούμενα σε συνεχείς κύκλους 28 ημερών. Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Πραγματοποιήθηκε άρση της τυφλοποίησης των επιμέρους σκελών θεραπείας κατά τον χρόνο εξέλιξης της νόσου, όπως αξιολογήθηκαν με την εξέταση BICR και όλοι οι ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου είχαν τη δυνατότητα μετάβασης σε θεραπεία με QINLOCK.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν η διάμεση ηλικία των 60 ετών (29 έως 83 έτη) με 79 (61,2%) ασθενείς ηλικίας 18-64 ετών, 32 (24,8%) ασθενείς ηλικίας 65-74 ετών και 18 (13,9%) ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (κανένας ασθενής ≥ 85 ετών δεν τυχαιοποιήθηκαν), άνδρες (56,6%), λευκοί (75,2%) και κατάσταση απόδοσης κατά ECOG της τάξης του 0 (41,9%), 1 (49,6%) ή 2 (8,5%). Εξήντα τρία τοις εκατό (63%) των ασθενών έλαβαν 3 προηγούμενες θεραπείες και περίπου 37% έλαβαν 4 ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες. Εξήντα έξι τοις εκατό (66%) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε θεραπεία με QINLOCK κατά τη διάρκεια της ανοιχτής περιόδου.

Στη μελέτη INVICTUS, στη βασική ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 31 Μαΐου 2019), το QINLOCK συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο. Το QINLOCK κατέδειξε όφελος σε όλες τις υποομάδες ασθενών που αξιολογήθηκαν για PFS. Η διάμεση PFS όπως καθορίστηκε βάσει BICR (μήνες) (95% CI) ήταν 6,3 (4,6, 6,9) για το QINLOCK έναντι 1,0 (0,9, 1,7) για το εικονικό φάρμακο, HR (95% CI) 0,15 (0,09, 0,25) τιμή $p < 0,0001$. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ORR (%) ήταν 9,4 (4,2, 18) για το QINLOCK έναντι 0 (0, 8) για το εικονικό φάρμακο, τιμή $p 0,0504$, και μη στατιστικά σημαντικό. Η διάμεση OS (μήνες) (95% CI) ήταν 15,1 (12,3, 15,1) για το QINLOCK έναντι 6,6 (4,1, 11,6) για το εικονικό φάρμακο, ονομαστική τιμή $p 0,0004$. Η OS δεν αξιολογήθηκε ως προς τη στατιστική σημαντικότητα ως αποτέλεσμα της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμών για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ORR και OS.

Τα αποτελέσματα PFS, ORR και OS από μια πιο πρόσφατη καταληκτική ημερομηνία (10 Αυγούστου 2020) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και στις Εικόνες 1 και 2. Τα αποτελέσματα της PFS ήταν παρόμοια στις υποομάδες με βάση την ηλικία, το φύλο, την περιοχή, την κατάσταση ECOG και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της INVICTUS (από 10 Αυγούστου 2020)

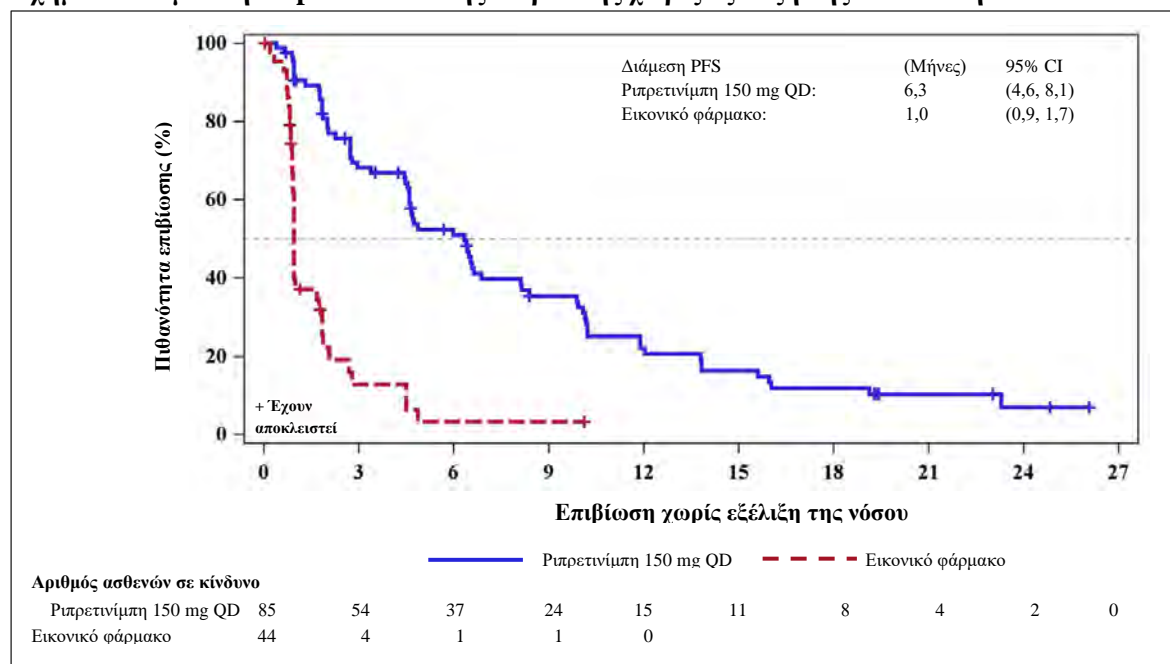
	QINLOCK (n = 85)	Εικονικό φάρμακο (n = 44)
PFS^α		
Αριθμός συμβάντων (%)	68 (80)	37 (84)
Εξελισσόμενη νόσος	62 (73)	32 (73)
Θάνατοι	6 (7)	5 (11)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
HR (95% CI) ^β	0,16 (0,10, 0,27)	
ORR^α		
ORR (%)	11,8	0
(95% CI)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
OS		
Αριθμός θανάτων (%)	44 (52)	35 (80)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	18,2 (13,1, NE)	6,3 (4,1, 10,0)
HR (95% CI) ^β	0,42 (0,27, 0,67)	

BICR = Τυφλή Ανεξάρτητη Κεντρική Εξέταση, CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης, HR = Λόγος Κινδύνου, ORR = Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης, NE = μη εκτιμητέο, PFS = Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη, OS = Συνολική Επιβίωση

^α Αξιολόγηση βάσει BICR.

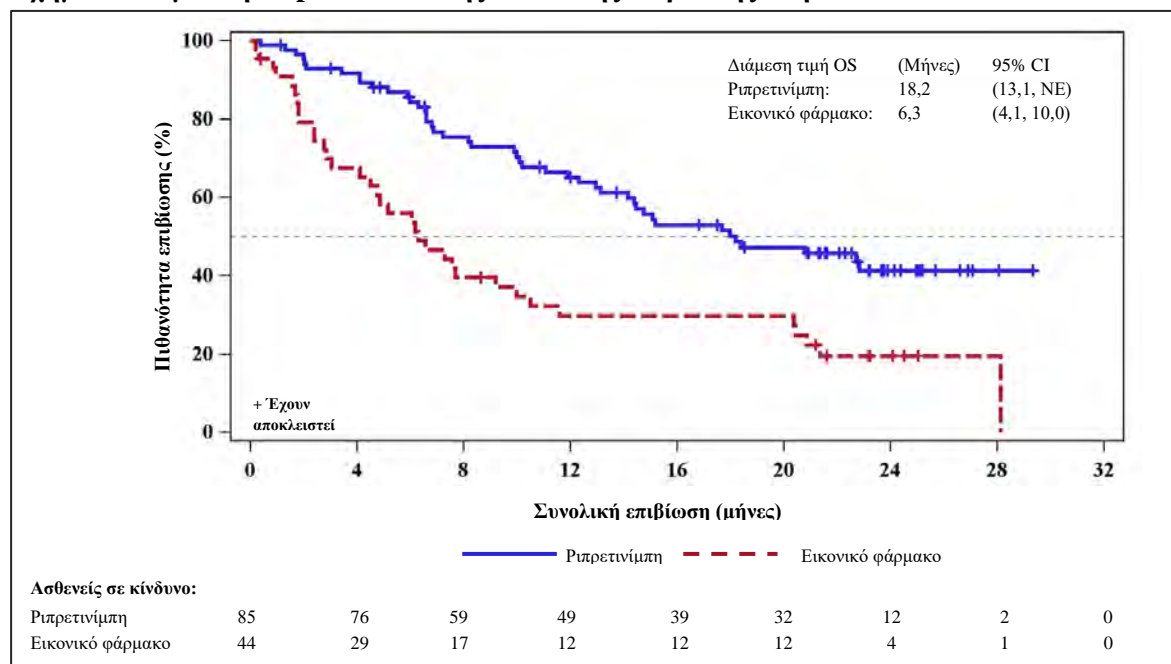
^β Ο λόγος κινδύνου βασίζεται στο μοντέλο αναλογικής παλινδρόμησης Cox. Αυτό το μοντέλο περιλαμβάνει ως σταθερούς παράγοντες την αγωγή και τους παράγοντες διαστρωμάτωσης τυχαιοποίησης.

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στην INVICTUS^α



^α Καταληκτική ημερομηνία 10 Αυγούστου 2020

Σχήμα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στην INVICTUS^a



^a Καταληκτική ημερομηνία 10 Αυγούστου 2020

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το QINLOCK σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του GIST (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ριπρετινίμη επιτυγχάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 4 ωρών κατά μέσο όρο μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης ριπρετινίμης 150 mg (χορηγούμενη ως τρία δισκία, καθένα από τα οποία περιέχει 50 mg). Η μέση (CV%) AUC_{0-∞} μετά από εφάπαξ δόση 150 mg ριπρετινίμης ήταν 9.856 (39%) και 8.146 (56%) ng•h/mL για την ριπρετινίμη και τη DP-5439, αντίστοιχα.

Η χορήγηση με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την AUC της ριπρετινίμης₀₋₂₄ και τη C_{max} κατά 30% και 22%, αντίστοιχα. Οι AUC₀₋₂₄ και C_{max} των DP-5439 ήταν υψηλότερες κατά 47% και 66%, αντίστοιχα.

Κατανομή

Τόσο η ριπρετινίμη όσο και ο ενεργός μεταβολίτης της DP-5439 δεσμεύονται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό ≥ 99%. Ο μέσος (CV%) φαινομενικός όγκος κατανομής (V_{ss}/F) είναι περίπου 302 (35%) L για τη ριπρετινίμη και 491 (38%) L για την DP-5439.

Βιομετασχηματισμός

Το CYP3A4/5 είναι ο κύριος μεταβολιστής της ριπρετινίμης και του ενεργού μεταβολίτη της DP-5439, ενώ τα CYP2C8 και CYP2D6 είναι ήσσονος σημασίας μεταβολιστές.

Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης ριπρετινίμης 150 mg σε ανθρώπους, η μέση (CV%) φαινομενική από του στόματος κάθαρση (CL/F) ήταν 15,2 (39%) και 17,9 (56%) L/hr για τη ριπρετινίμη και την DP-5439, αντίστοιχα. Ο μέσος (CV%) χρόνος ημίσειας ζωής (t_{1/2}) ήταν 12,6 (17%) και 15,6 (23%) ώρες για τη ριπρετινίμη και την DP-5439, αντίστοιχα.

Η συστηματική αποβολή της ριπρετινίμης δεν αποδόθηκε πρωτίστως στον νεφρό με 0,02% και 0,1% της δόσης της ριπρετινίμης να απεκκρίνεται ως ριπρετινίμη και DP-5439, αντίστοιχα, στα ούρα και 34% και 6% της δόσης ριπρετινίμης να απεκκρίνεται ως ριπρετινίμη και DP-5439, αντίστοιχα, στα κόπρανα.

Αναλογικότητα της δόσης

Σε όλο το εύρος δόσης των 20-250 mg, η ριπρετινίμη και η DP-5439 PK αποδείχθηκαν λιγότερες αναλογικά προς τη δόση, ειδικά σε δόσεις ριπρετινίμης υψηλότερες από 150 mg.

Εξάρτηση από τον χρόνο

Η κατάσταση ισορροπίας επιτυγχάνεται εντός 14 ημερών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του QINLOCK με βάση την ηλικία (19 έως 87 ετών), το φύλο, τη φυλή (λευκό, μαύρο και ασιατικό), το σωματικό βάρος (39 έως 138 kg) και τον όγκο (GIST ή άλλοι συμπαγείς όγκοι).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ ασθενών με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 30 έως 89 mL/min υπολογιζόμενη κατά Cockcroft-Gault) και ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Βάσει πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια του QINLOCK σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 15 έως 29 mL/min υπολογιζόμενη κατά Cockcroft-Gault) είναι περιορισμένη. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση των διαφόρων βαθμών ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως αυτοί ορίζονται σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Child-Pugh, στη φαρμακοκινητική της ριπρετινίμης και της DP-5439 μελετήθηκε σε μια κλινική δοκιμή (Μελέτη DCC-2618-01-004). Σε συμμετέχοντες με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, δεν υπήρχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ριπρετινίμης ή της DP-5439. Σε συμμετέχοντες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η AUC_{0-tlast} της ριπρετινίμης ήταν περίπου 99% υψηλότερη, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη συγκριτικά με μια αντίστοιχη ομάδα ελέγχου απαρτιζόμενη από υγιείς συμμετέχοντες. Η συνδυαστική AUC_{0-tlast} της ριπρετινίμης και της DP-5439 ήταν υψηλότερη κατά περίπου 51%. Στους συμμετέχοντες με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η AUC_{0-tlast} της ριπρετινίμης ήταν περίπου 163% υψηλότερη, η C_{max} ήταν περίπου 24% χαμηλότερη, και η συνδυαστική AUC_{0-tlast} της ριπρετινίμης και της DP-5439 ήταν υψηλότερη κατά 37% περίπου, συγκριτικά με μια αντίστοιχη ομάδα ελέγχου απαρτιζόμενη από υγιείς συμμετέχοντες. Το παρατηρηθέν μέγεθος αύξησης στην έκθεση της ριπρετινίμης δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικό με βάση το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριπρετινίμης. Το κλάσμα της μη δεσμευμένης ριπρετινίμης και της DP-5439 παρουσίασε ιδιαίτερη μεταβλητότητα και δεν παρατηρήθηκε κάποια προφανής τάση μεταξύ της πρωτεϊνικής δέσμευσης και του βαθμού ηπατικής δυσλειτουργίας.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh), μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η προκλινική εικόνα ασφάλειας της ριπρετινίμης αξιολογήθηκε σε αρουραίους και σκύλους για διάρκεια έως 13 εβδομάδων. Αποκρίσεις φλεγμονής σχετιζόμενες με δερματικές αλλοιώσεις (αποχρωματισμός, βλάβες) καταγράφηκαν σε επίμυες (περίπου 1,12 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης έκθεσης στα 150 mg μία φορά την ημέρα). Αυξημένη δράση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκε και στα δύο είδη (περίπου 1,12 και 1,3 φορές μεγαλύτερη της έκθεσης του ανθρώπου σε δόση 150 mg μία φορά την ημέρα για αρουραίους και σκύλους, αντίστοιχα). Οι σκύλοι παρουσίασαν γαστρεντερικές επιδράσεις (έμετος ή/και μη φυσιολογικά κόπρανα) (περίπου 1,3 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης έκθεσης στη δόση των 150 mg μία φορά την ημέρα) και φλεγμονώδεις αντιδράσεις

που εκδηλώθηκαν με ανεπιθύμητες δερματικές βλάβες (περίπου 0,14 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης έκθεσης στη δόση των 150 mg μία φορά την ημέρα).

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη ριπρετινίμη.

Γονοτοξικότητα

Η ριπρετινίμη έχει αποδειχθεί θετική σε μια *in vitro* δοκιμή μικροπυρήνων. Η ριπρετινίμη δεν ήταν μεταλλαξιόγonos σε *in vitro* δοκιμή βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (Ames) ούτε σε *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων μυελού των οστών αρουραίων, καταδεικνύοντας την απουσία σημαντικού κινδύνου γονοτοξικότητας.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε αρσενικά και θηλυκά ζώα με τη ριπρετινίμη. Ωστόσο, σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρσενικούς αρουραίους, υπήρξαν ευρήματα εκφυλισμού στο σπερματικό επιθήλιο των όρχεων και στα κυτταρικά υπολείμματα της επιδιδυμίδας στους αρσενικούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν 30 ή 300 mg/kg/ημέρα, αλλά θεωρήθηκαν επαρκούς σοβαρότητας ώστε να επηρεαστεί η αναπαραγωγή μόνο στη δόση των 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,4 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης έκθεσης στα 150 mg μία φορά την ημέρα).

Σε μια βασική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης, η ριπρετινίμη ήταν τερατογόνος σε αρουραίους, προκαλώντας δοσοεξαρτώμενες δυσπλασίες που σχετίζονται κυρίως με τα σπλαγχνικά και σκελετικά συστήματα σε δόση 20 mg/kg/ημέρα για τη μητέρα (περίπου 1,0 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης έκθεσης στα 150 mg μία φορά την ημέρα). Επιπλέον, σκελετικές μεταβολές έχουν ήδη παρατηρηθεί στα 5 mg/kg/ημέρα. Ως εκ τούτου, το αναπτυξιακό NOAEL για την ριπρετινίμη καθορίστηκε στο 1 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,02 φορές μεγαλύτερο της ανθρώπινης έκθεσης στα 150 mg μία φορά την ημέρα).

Δεν διενεργήθηκε μελέτη για τη διερεύνηση των επιδράσεων της ριπρετινίμης στην προ/μεταγεννητική ανάπτυξη.

Φωτοτοξικότητα

Η ριπρετινίμη υποδεικνύει πιθανότητα φωτοερεθισμού/φωτοτοξικότητας βάσει της απορρόφησης στο ορατό πεδίο τιμών UV (άνω των 290 nm). Από την αξιολόγηση της φωτοτοξικότητας *in vitro* σε ινοβλαστικά κύτταρα ποντικών 3T3 προκύπτει ότι η ριπρετινίμη παρουσιάζει πιθανότητα φωτοτοξικότητας σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UVA και UVB.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κροσποβιδόνη (E1202)
Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές ένυδρο (E551)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με σφράγιση ασφαλείας από φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο (PE) και λευκό πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με έναν περιέκτη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (PE) που περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος. Κάθε φιάλη περιέχει 30 ή 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Άμστερνταμ
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Άμστερνταμ
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

QINLOCK 50 mg δισκία
ριπρετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg ριπρετινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία
90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από το στόμα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Άμστερνταμ
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

QINLOCK 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

QINLOCK 50 mg δισκία
ριπρετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg ριπρετινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία
90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από το στόμα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1569/001 30 δισκία

EU/1/21/1569/002 90 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών: Πληροφορίες για τον χρήστη

QINLOCK 50 mg δισκία ριπρετινίμητη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το QINLOCK και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το QINLOCK
3. Πώς να πάρετε το QINLOCK
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το QINLOCK
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το QINLOCK και ποια είναι η χρήση του

Το QINLOCK είναι αντικαρκινικό φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία ριπρετινίμητη, έναν αναστολέα της πρωτεϊνικής κινάσης. Οι αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου μέσω της διακοπής της δράσης ορισμένων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην ανάπτυξη και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Το QINLOCK χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **ενηλίκων με γαστρεντερικό στρωματικό όγκο (GIST), μια σπάνια μορφή καρκίνου του πεπτικού συστήματος που περιλαμβάνει το στομάχι και το έντερο** και η οποία:

- έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά
- έχει υποβληθεί σε θεραπεία με τουλάχιστον 3 προηγούμενα αντικαρκινικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της ιματινίμητης.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του QINLOCK ή για τον λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το QINLOCK

Μην πάρετε το QINLOCK σε περίπτωση **αλλεργίας στη ριπρετινίμητη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά** αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν πάρετε QINLOCK, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε ιστορικό:

- υψηλής αρτηριακής πίεσης. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με QINLOCK και ενδέχεται να σας χορηγήσει φάρμακο για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, εφόσον απαιτείται.
- καρδιακών παθήσεων. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει πρόσθετες εξετάσεις για να αξιολογήσει τον τρόπο λειτουργίας της καρδιάς σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με QINLOCK.
- ηπατικών ή νεφρικών προβλημάτων.

Κατά τη λήψη του QINLOCK, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν:

- παρατηρήσετε ερυθρότητα, πόνο, πρήξιμο ή φλύκταινες στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών σας. Αυτό είναι ένα δερματικό πρόβλημα που ονομάζεται σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES). Ο γιατρός σας μπορεί να συνεχίσει τη θεραπεία σας, να αλλάξει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία σας μέχρι να βελτιωθεί η κατάστασή σας (βλ. παράγραφο 4).
- παρατηρήσετε μη αναμενόμενες δερματικές αλλαγές, όπως ένα νέο κονδύλωμα, ανοιχτό έλκος ή κοκκινωπό εξόγκωμα που αιμορραγεί ή δεν επουλώνεται, ή αλλαγή στο μέγεθος ή το χρώμα μιας ελίας. Το QINLOCK ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνων του δέρματος (βλ. παράγραφο 4). Ο γιατρός σας θα ελέγξει το δέρμα σας κατά την έναρξη της θεραπείας με QINLOCK καθώς και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι σημαντικό να ελέγχετε το δέρμα σας τακτικά.
- έχετε τραύματα από πρόσφατη χειρουργική επέμβαση που δεν επουλώνονται όπως αναμένεται. Το QINLOCK ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο επουλώσης των τραυμάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με QINLOCK μερικές ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση και έως ότου επουλωθεί το τραύμα σας μετά από χειρουργική επέμβαση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τότε θα ξεκινήσει ξανά η θεραπεία με QINLOCK. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να χειρουργηθείτε στο μέλλον.
- αισθάνεστε κούραση, λαχάνιασμα, παρατηρήσετε προεξέχουσες φλέβες στον αυχένα σας ή έχετε πρήξιμο στην κοιλιά, στους αστραγάλους ή στα κάτω πόδια, ενώ λαμβάνετε QINLOCK, πιθανά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4).
- το δέρμα ή τα μάτια σας γίνονται πιο ευαίσθητα στο ηλιακό φως ή σε άλλες μορφές φωτός. Μην εκθέτετε τον εαυτό σας σε άμεσο ηλιακό φως, σε ηλιακούς λαμπτήρες και σε άλλες πηγές υπεριώδους ακτινοβολίας κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Θα πρέπει να φοράτε προστατευτικό ρουχισμό και να εφαρμόζετε αντηλιακή κρέμα με υψηλό δείκτη προστασίας όταν εκτίθεστε σε έντονο ηλιακό φως.

Σημαντικές πληροφορίες για άνδρες και γυναίκες σχετικά με την αντισύλληψη

Το QINLOCK μπορεί να βλάψει το το αγέννητο μωρό σας. **Μην** μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια θεραπείας με QINLOCK. Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του QINLOCK εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία ή άνδρας με γυναίκα σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία. Εάν χρησιμοποιείτε ορμονική αντισύλληψη, προσθέστε μια μέθοδο αντισύλληψης φραγμού (όπως προφυλακτικά). Βλ. παράγραφο «Αντισύλληψη, κύηση, θηλασμός και γονιμότητα».

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και QINLOCK

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το QINLOCK μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του QINLOCK.

Συγκεκριμένα, **ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριφαμπικίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV (όπως ριτοναβίρη, εφাবιρένζη, ετραβιρίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την επιληψία ή για σπασμούς (όπως φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού (όπως διγοξίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου ή επιβλαβών θρόμβων αίματος (όπως ετεξιλική δαβιγατράνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αυξημένης χοληστερόλης (όπως ροσουβαστατίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος ή για τη θεραπεία του διαβήτη (όπως η ρεπαγλινίδη ή η μετφορμίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σοβαρής φλεγμονής των εντέρων και των ρευματικών αρθρώσεων (όπως η σουλφασαλαζίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου (όπως πακλιταξέλη ή ιρινοτεκάνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων (όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα (όπως ελτρομβοπάγη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυϊκών σπασμών (όπως η τιζανιδίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από το άγχος πριν από διαδικασίες (όπως η μιδαζολάμη)
- φυτικά παρασκευάσματα για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).

Το QINLOCK με τροφή και ποτό

Ο χυμός **γκρέιπφρουτ** μπορεί να αλλάξει την ποσότητα του QINLOCK στο σώμα σας. Δεν συνιστάται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ ή η κατανάλωση γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συγκεκριμένο φάρμακο.

Αντισύλληψη, κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Αντισύλληψη

Τόσο οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία όσο και οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Εάν χρησιμοποιείται ορμονική αντισύλληψη, πρέπει να προστεθεί και μέθοδος φραγμού (όπως προφυλακτικά).

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, μην πάρετε αυτό το φάρμακο, εκτός εάν ο γιατρός σας έχει αποφασίσει ότι η θεραπεία με QINLOCK είναι σαφώς απαραίτητη. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με QINLOCK.

Εάν είστε άνδρας ασθενής με σύντροφο που είναι έγκυος ή που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μέθοδο φραγμού (όπως προφυλακτικό) κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής,

κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Εάν είστε άνδρας και η γυναίκα σύντροφός σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με QINLOCK, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με QINLOCK και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Μην θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με QINLOCK και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, καθώς το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** στο βρέφος σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε.

Γονιμότητα

Το QINLOCK μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε το QINLOCK.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το QINLOCK δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθανθείτε αδιαθεσία ή μεγάλη κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με QINLOCK δεν πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα έως ότου αισθανθείτε ασφάλεια.

Το QINLOCK περιέχει λακτόζη

Εάν ο γιατρός σας σάς ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το QINLOCK

Το QINLOCK θα σας χορηγηθεί από γιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι **τρία δισκία των 50 mg** (150 mg) μία φορά την ημέρα.

Λαμβάνετε τα δισκία την **ίδια ώρα κάθε ημέρα** με ή χωρίς τροφή. Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό και μην τα μασάτε, τεμαχίζετε ή συνθλίβετε. Μην παίρνετε δισκία που έχουν σπάσει, ραγί ή καταστραφεί με άλλο τρόπο λόγω των άγνωστων ενεργειών της λήψης δισκίων που δεν είναι ολόκληρα.

Εάν πρέπει να λάβετε ορισμένα άλλα φάρμακα ταυτόχρονα με το QINLOCK, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας σε τρία δισκία των 50 mg (150 mg) δύο φορές την ημέρα.

Συνήθως θα παίρνετε το QINLOCK για όσο χρονικό διάστημα αποκομίζετε όφελος και δεν υποφέρετε από μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4), ωστόσο ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση, ή να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας προσωρινά ή οριστικά εφόσον το κρίνει απαραίτητο.

Εάν έχετε νεφρικά ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με QINLOCK, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενότερα τη λειτουργία των νεφρών ή του ήπατός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση QINLOCK από την κανονική

Εάν πήρατε κατά λάθος περισσότερα δισκία, **αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια.**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το QINLOCK

Το τι θα πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε αυτό το φάρμακο εξαρτάται από το πότε θα θυμηθείτε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν είναι:

- 8 ώρες ή λιγότερο (4 ώρες ή λιγότερο για δόσεις των 150 mg δύο φορές την ημέρα) μετά τη χρονική στιγμή που θα έπρεπε να είχε ληφθεί, πάρτε τη δόση που παραλείψατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως.
- περισσότερες από 8 ώρες μετά (περισσότερες από 4 ώρες για δόσεις των 150 mg δύο φορές την ημέρα) από τη χρονική στιγμή που θα έπρεπε να είχε ληφθεί, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν είστε άρρωστος/η κατά τη λήψη του QINLOCK

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, **μην** πάρετε μια επιπλέον δόση, αλλά συνεχίστε κανονικά. Πάρτε την επόμενη δόση δισκίων την επόμενη ημέρα τη συνηθισμένη ώρα και ενημερώστε το γιατρό σας ότι έχετε νοσήσει.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** (βλ. παράγραφο 2):

- Δερματικά προβλήματα (ονομαζόμενη PPES)

Η PPES είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν εμφανίσετε:

- ερυθρότητα, πόνο, οίδημα ή φλύκταινες στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών,

ο γιατρός σας μπορεί να συνεχίσει τη θεραπεία σας, να αλλάξει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία σας μέχρι να βελτιωθεί η κατάστασή σας.

- Υψηλή αρτηριακή πίεση

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν εμφανίσετε:

- κεφαλαλγία, αίσθημα λιποθυμίας ή ζάλη, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα υψηλής αρτηριακής πίεσης,

ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία σας μέχρι να βελτιωθεί η κατάστασή σας.

- Καρδιακά προβλήματα (καρδιακή ανεπάρκεια)

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν αισθανθείτε:

- πολύ κουρασμένοι, παρουσιάσετε δυσκολία στην αναπνοή, πρησμένα πόδια και/ή αστραγάλους,

αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εμφανίσετε:

- Καρκίνο του δέρματος

Η θεραπεία με QINLOCK μπορεί να προκαλέσει ορισμένους τύπους καρκίνου του δέρματος, όπως «πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος» και «μελάνωμα». Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε δερματικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της θεραπείας,

συμπεριλαμβανομένου ενός νέου κονδυλώματος, ανοιχτού έλκους ή κοκκινωπού εξογκώματος που αιμορραγεί ή δεν επουλώνεται, ή αλλαγή στο μέγεθος ή το χρώμα μιας ελίας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει το δέρμα σας κατά την έναρξη της θεραπείας με QINLOCK καθώς και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 2).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- τάση για εμετό (ναυτία)
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- αδιαθεσία (έμετος)
- πόνος στις αρθρώσεις
- κεφαλαλγία
- δύσπνοια
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, μιας ουσίας που παράγεται από το ήπαρ
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν αυξημένα επίπεδα λιπάσης, ενός ενζύμου που συμμετέχει στην πέψη
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν μειωμένα επίπεδα φωσφορικών αλάτων
- κόπωση
- τριχόπτωση
- μυϊκός πόνος ή άλγος
- απώλεια βάρους
- μυϊκοί σπασμοί
- ξηροδερμία
- πόνος στην πλάτη
- βήχας
- πρήξιμο στα χέρια και στα κάτω άκρα
- πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- κνησμός
- μη καρκινικές δερματικές βλάβες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- στοματικά έλκη
- κοιλιακό άλγος
- διαταραχές των περιφερικών νεύρων (αιμωδία και μυρμήγκιασμα στα πόδια ή στα χέρια, καύσος, σουβλιές στις προσβεβλημένες περιοχές, απώλεια ισορροπίας και συντονισμού και μυϊκή αδυναμία, ιδίως στα πόδια)
- δερματικές αντιδράσεις, όπως απολέπιση και φλεγμονή του δέρματος, εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από μια επίπεδη, κόκκινη περιοχή του δέρματος, η οποία καλύπτεται από μικρά οιδήματα ή ακμή
- μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις (πιθανή ηπατική βλάβη που προκύπτει από αιματολογικές εξετάσεις)
- κατάθλιψη
- υποθυρεοειδισμός
- αδυναμία
- πόνος στον θώρακα
- γρήγορος καρδιακός ρυθμός

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Προσάρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το QINLOCK

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για φύλαξη.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία και φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή υπάρχουν σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το QINLOCK

- Η δραστική ουσία είναι η ριπρετινίμη. Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg ριπρετινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι κροσποβιδόνη (E1202), υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο (E470b), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460) και κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου (E551) (βλ. παράγραφο 2 «Το QINLOCK περιέχει λακτόζη»).

Εμφάνιση του QINLOCK και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία QINLOCK έχουν λευκό έως υπόλευκο σχήμα, ωσειδές σχήμα και φέρουν στη μία πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «DC1».

Κάθε φιάλη είναι ανθεκτική στα παιδιά και περιέχει 30 ή 90 δισκία και ξηραντικό. Οι φιάλες φέρουν σφράγιση ασφαλείας από φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο (PE). Το ξηραντικό είναι ένα υλικό απορρόφησης υγρασίας που έχει πληρωθεί σε ένα μικρό δοχείο για την προστασία των δισκίων από την υγρασία. Φυλάσσετε πάντα το σακουλάκι με ξηραντικό μέσα στη φιάλη και μην το τρώτε.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Άμστερνταμ
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Άμστερνταμ
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.