

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

QINLOCK 50 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 mg de ripretinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 179 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco a esbranquiçado, aproximadamente 9 × 17 mm, de forma oval, com a gravação «DC1» num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

QINLOCK está indicado no tratamento de doentes adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento anterior com três ou mais inibidores da quinase, incluindo imatinib.

4.2 Posologia e modo de administração

QINLOCK deve ser prescrito por médicos com experiência na administração de agentes anticancerígenos.

Posologia

A dose recomendada é de 150 mg de ripretinib (três comprimidos de 50 mg) tomados uma vez por dia, à mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos.

Se o doente falhar uma dose de QINLOCK no prazo de 8 horas após a hora habitual de toma, o doente deve ser instruído a tomá-la o mais rapidamente possível e, em seguida, a tomar a dose seguinte à hora marcada regularmente. Se um doente falhar uma dose por mais de 8 horas após a hora habitual de toma, deve ser instruído a não tomar a dose em falta e simplesmente retomar o esquema posológico habitual no dia seguinte.

Em caso de vômito após a administração de QINLOCK, o doente não deve tomar uma dose de substituição e deve retomar o esquema posológico no dia seguinte à hora habitual.

O tratamento com QINLOCK deve continuar enquanto se observarem benefícios ou até uma toxicidade inaceitável (ver secção 4.4).

Ajustes posológicos

Podem ser necessárias interrupções ou reduções da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. A redução da dose recomendada devido a reações adversas é de 100 mg por via oral, uma vez por dia.

QINLOCK deve ser descontinuado permanentemente em doentes que não sejam capazes de tolerar 100 mg por via oral uma vez por dia. As alterações de dose recomendadas para QINLOCK devido a reações adversas são indicadas na Tabela 1.

Tabela 1: Alterações de dose recomendadas devido a reações adversas

Reação adversa	Gravidade^a	Alterações da dose de QINLOCK
Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar (SEPP) (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até Grau ≤ 1 ou linha de base. Em caso de recuperação no prazo de 7 dias, retomar na mesma dose; caso contrário, retomar na dose reduzida. Considerar aumentar novamente se mantido em Grau ≤ 1 ou na linha de base durante, pelo menos, 28 dias. Em caso de recorrência de SPEP, suspender até Grau ≤ 1 ou linha de base e depois retomar numa dose reduzida, independentemente do tempo até à melhoria.
	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender durante, pelo menos, 7 dias ou até Grau ≤ 1 ou linha de base (máximo 28 dias). Retomar numa dose reduzida. Considerar aumentar novamente se mantido em Grau ≤ 1 ou na linha de base durante, pelo menos, 28 dias.
Hipertensão (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Se sintomático, suspender até à resolução dos sintomas e controlar a tensão arterial. Se a tensão arterial estiver controlada em Grau ≤ 1 ou na linha de base, retomar na mesma dose; caso contrário, retomar na dose reduzida. Em caso de recorrência de hipertensão de Grau 3, suspender o tratamento até resolução dos sintomas e controlo da tensão arterial. Retomar numa dose reduzida.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.
Disfunção sistólica ventricular esquerda (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Artralgia ou mialgia (ver secção 4.8)	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até Grau ≤ 1 ou linha de base. Em caso de recuperação no prazo de 7 dias, retomar na mesma dose; caso contrário, retomar na dose reduzida. Considerar aumentar novamente se mantido em Grau ≤ 1 ou na linha de base durante, pelo menos, 28 dias. Em caso de recorrência de artralgia ou mialgia, suspender até Grau ≤ 1 ou linha de base e depois retomar numa dose reduzida, independentemente do tempo até à melhoria.

Reação adversa	Gravidade ^a	Alterações da dose de QINLOCK
	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender durante, pelo menos, 7 dias ou até Grau ≤ 1 ou linha de base (máximo de 28 dias). Retomar numa dose reduzida. Considerar aumentar novamente se mantido em Grau ≤ 1 ou na linha de base durante, pelo menos, 28 dias.
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até Grau ≤ 1 ou linha de base (máximo 28 dias) e depois retomar numa dose reduzida; caso contrário, interromper permanentemente. Considerar aumentar novamente se não ocorrer recorrência da reação adversa durante, pelo menos, 28 dias. Em caso de recorrência de Grau 3 ou 4, descontinuar permanentemente o tratamento.

^a Classificação de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro, versão 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Medicamentos concomitantes

Os medicamentos concomitantes que são indutores fortes ou moderados do CYP3A devem ser evitados (ver secções 4.4 e 4.5). Se for necessário coadministrar um indutor forte ou moderado do CYP3A, a frequência de administração de QINLOCK pode ser aumentada durante o período de coadministração. Para os indutores fortes, a dose pode ser aumentada de 150 mg uma vez por dia para 150 mg duas vezes por dia. No caso de doentes a tomar QINLOCK duas vezes por dia, se o doente falhar uma dose no prazo de 4 horas após a hora habitual de toma, o doente deve ser instruído a tomar a dose em falta o mais rapidamente possível e, em seguida, a dose seguinte na hora marcada regularmente. Se um doente falhar uma dose por mais de 4 horas após o tempo habitual de toma, deve ser instruído a não tomar a dose em falta e simplesmente retomar o esquema posológico habitual. Recomenda-se uma monitorização atenta da eficácia e segurança globais nestes doentes.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado (ver secção 5.2). Estão disponíveis apenas dados clínicos limitados em doentes com compromisso renal grave [depuração da creatinina (Clcr) <30 ml/min]. Não foi estabelecida uma dose recomendada de QINLOCK em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C). Os dados em doentes com compromisso hepático grave são limitados, sendo, assim, recomendada uma monitorização atenta da segurança global nestes doentes.

Idosos

Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre doentes idosos (idade > 65 anos) e doentes mais jovens (idade ≤ 65 e ≥ 18 anos) (ver secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia do QINLOCK em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

QINLOCK é administrado por via oral.

Os comprimidos devem ser tomados à mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Os prescritores devem instruir os doentes a engolir os comprimidos inteiros e a não os mastigar, dividir ou esmagar. Os doentes não devem ingerir os comprimidos se estes estiverem partidos, rachados ou não estiverem intactos, dado que os potenciais efeitos destas alterações não foram avaliados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)

O SEPP ocorreu em doentes tratados com ripretinib (ver secção 4.8). Com base na gravidade, o ripretinib deve ser suspenso e depois retomado na mesma dose ou numa dose reduzida (ver secção 4.2).

Hipertensão

Foi observada hipertensão com ripretinib (ver secção 4.8). O tratamento com Ripretinib só deve ser iniciado se a tensão arterial estiver adequadamente controlada. A tensão arterial deve ser monitorizada conforme clinicamente indicado. Com base na gravidade, o ripretinib deve ser suspenso e depois retomado com a mesma dose ou numa dose reduzida ou descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

Insuficiência cardíaca

Foi observada insuficiência cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência ventricular esquerda aguda e disfunção diastólica) com ripretinib (ver secção 4.8). A fração de ejeção deve ser avaliada por ecocardiograma ou angiografia de radionuclídeos de equilíbrio (ARN ou MUGA) antes de iniciar ripretinib e durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. Ripretinib deve ser descontinuado permanentemente em caso de disfunção sistólica ventricular esquerda de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2). A segurança do ripretinib não foi avaliada em doentes com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo na linha de base inferior a 50 %.

Neoplasias cutâneas

Foram observados carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) e melanoma em doentes a receber ripretinib (ver secção 4.8). Devem ser realizadas avaliações dermatológicas no início do tratamento com ripretinib e de rotina durante o tratamento. As lesões cutâneas suspeitas devem ser tratadas com excisão dermatológica e avaliação dermatopatológica. O ripretinib deve ser continuado na mesma dose.

Complicações na cicatrização de feridas

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito de ripretinib na cicatrização de feridas. Podem ocorrer complicações na cicatrização de feridas em doentes que recebem medicamentos que inibem a via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Por conseguinte, o ripretinib tem o potencial de afetar negativamente a cicatrização de feridas.

O tratamento com ripretinib deve ser suspenso durante, pelo menos, 3 dias antes e após uma pequena cirurgia e durante, pelo menos, 5 dias antes e após uma grande cirurgia. O ripretinib pode então ser retomado após a cirurgia com base na avaliação clínica da cicatrização adequada das feridas.

Toxicidade embriofetal

Com base nos resultados de estudos em animais, o ripretinib pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (ver secções 4.6 e 5.3). Recomenda-se que as mulheres sejam aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento com ripretinib. Deve ser verificado o estado de

gravidez das mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o ripretinib e durante o tratamento. As mulheres com potencial reprodutivo e os homens com parceiras de potencial reprodutivo têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 1 semana após a dose final de ripretinib (ver secções 4.6 e 5.3). Não foram estudados os efeitos do ripretinib sobre os contraceptivos esteroides. Deve ser adicionado um método contraceptivo de barreira se forem utilizados contraceptivos esteroides sistémicos.

Fototoxicidade

O ripretinib apresenta um potencial de fototoxicidade (ver secção 5.3). Recomenda-se que os doentes sejam aconselhados a evitar ou minimizar a exposição à luz solar direta, lâmpadas de bronzamento e outras fontes de radiação ultravioleta, devido ao risco de fototoxicidade associada ao ripretinib. Os doentes devem ser instruídos a utilizar medidas como vestuário de proteção (mangas compridas e chapéu) e protetor solar com um elevado fator de proteção solar (FPS).

Inibidores e indutores do CYP3A

O ripretinib é um substrato do CYP3A. A administração concomitante de ripretinib com itraconazol, um inibidor potente do CYP3A e da glicoproteína-P (gp-P), resultou num aumento da exposição plasmática ao ripretinib (ver secção 4.5). É necessária precaução ao administrar ripretinib com agentes que são inibidores potentes do CYP3A e da gp-P.

A administração concomitante de ripretinib com rifampicina, um indutor potente do CYP3A, resultou numa diminuição da exposição plasmática ao ripretinib. Por conseguinte, deve evitar-se a administração crónica de agentes indutores potentes ou moderados do CYP3A com o ripretinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Informações importantes sobre alguns excipientes

QINLOCK contém lactose.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tanto o ripretinib como o seu metabolito ativo DP-5439 são principalmente eliminados pelo CYP3A4/5 e são substratos da gp-P e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Efeito de outros medicamentos no ripretinib

Efeito de inibidores potentes de CYP3A/gp-P

A coadministração de itraconazol (um inibidor potente do CYP3A) e também um inibidor da gp-P aumentou a $C_{máx}$ do ripretinib em 36 % e a $AUC_{0-\infty}$ em 99 %. A $C_{máx}$ do DP-5439 manteve-se inalterada; a $AUC_{0-\infty}$ aumentou 99 %. Os inibidores potentes do CYP3A/P-gp (por exemplo, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ritonavir, posaconazol e voriconazol) devem ser utilizados com precaução e os doentes devem ser monitorizados. Não se recomenda a ingestão de sumo de toranja.

Efeito dos indutores do CYP3A

A coadministração de QINLOCK com rifampicina, um indutor potente do CYP3A, diminuiu a $C_{máx}$ do ripretinib em 18 % e a $AUC_{0-\infty}$ em 61 %, diminuiu a $AUC_{0-\infty}$ do DP-5439 em 57 % e aumentou a $C_{máx}$ do DP-5439 em 37 %.

A utilização concomitante de QINLOCK com indutores potentes do CYP3A (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, fenobarbital e hipericão) e indutores moderados do CYP3A (por exemplo, efavirenz e etravirina) deve, por conseguinte, ser evitada. Se for necessário coadministrar um indutor potente ou moderado do CYP3A, a frequência de administração de QINLOCK pode ser aumentada durante o período de coadministração. Para os indutores potentes, a dose pode ser aumentada de 150 mg uma vez por dia para 150 mg duas vezes por dia. No caso de

doentes a tomar QINLOCK duas vezes por dia, se o doente falhar uma dose no prazo de 4 horas após a hora habitual de toma, o doente deve ser instruído a tomar a dose em falta o mais rapidamente possível e, em seguida, a dose seguinte na hora marcada regularmente. Se um doente falhar uma dose por mais de 4 horas após o tempo habitual de toma, deve ser instruído a não tomar a dose em falta e simplesmente retomar o esquema posológico habitual. Monitorizar a resposta clínica e a tolerabilidade.

Efeito dos agentes redutores de acidez

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na exposição plasmática ao ripretinib e DP-5439 quando QINLOCK foi coadministrado com pantoprazol (um inibidor da bomba de prótons).

Sistemas transportadores de fármacos

Com base em dados *in vitro*, os medicamentos que são inibidores do BCRP (por exemplo, ciclosporina A, eltrombopag) devem ser utilizados com precaução em associação com QINLOCK, uma vez que podem ser possíveis concentrações plasmáticas aumentadas de ripretinib ou DP-5439.

Efeito do ripretinib noutros medicamentos

Substratos seletivos de isoformas do CYP

Estudos *in vitro* sugeriram que o ripretinib pode inibir o CYP2C8. QINLOCK deve ser utilizado com precaução em associação com substratos do CYP2C8 (por exemplo, repaglinida, paclitaxel), uma vez que a coadministração pode levar a um aumento da exposição dos substratos do CYP2C8.

Desconhece-se o efeito líquido *in vivo* da inibição do CYP3A4 no intestino e da indução sistémica do CYP3A4. Recomenda-se precaução ao coadministrar ripretinib com substratos sensíveis do CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina, tacrolimus) ou que sejam principalmente metabolizados no intestino (por exemplo, midazolam).

O ripretinib e o DP-5439 induziram o CYP2B6 *in vitro*. A administração concomitante de ripretinib com substratos do CYP2B6 com índice terapêutico estreito (por ex., efavirenz) pode levar à perda da sua eficácia.

O ripretinib e o DP-5439 resultaram na regulação descendente do CYP1A2. A administração concomitante de ripretinib com substratos do CYP1A2 com índice terapêutico estreito (por exemplo, tizanidina) pode levar ao aumento das concentrações, sendo recomendada a monitorização.

Desconhece-se se o ripretinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica, pelo que as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem adicionar um método de barreira.

Sistemas transportadores de fármacos

Estudos *in vitro* sugeriram que o ripretinib é um inibidor da gp-P e da BCRP. O DP-5439 é um substrato da P-gp e da BCRP. O DP-5439 é um inibidor da BCRP e da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE-1).

Os medicamentos que são substratos da gp-P com índices terapêuticos estreitos (por exemplo, digoxina, dabigatran etexilato) devem ser utilizados com precaução em associação com QINLOCK, devido à probabilidade de concentrações plasmáticas aumentadas destes substratos.

QINLOCK deve ser utilizado com precaução em associação com substratos da BCRP (por exemplo, rosuvastatina, sulfassalazina e irinotecano) e substratos da MATE-1 (por exemplo, metformina), uma vez que a coadministração de QINLOCK com substratos da BCRP e da MATE-1 pode levar a um aumento da sua exposição. Não foram realizados estudos clínicos com substratos da BCRP ou MATE-1.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres em idade fértil e os homens com parceiras com potencial reprodutivo devem ser informados de que QINLOCK pode causar danos fetais e devem assegurar uma contraceção eficaz

durante o tratamento e durante, pelo menos, 1 semana após a dose final de QINLOCK (ver secção 4.4).

O estado de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes do início de QINLOCK e durante o tratamento.

Os efeitos de QINLOCK em contraceptivos esteroides não foram estudados. Adicionar um método de barreira se forem utilizados esteroides sistémicos para a contraceção.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de ripretinib em mulheres grávidas.

Com base no seu mecanismo de ação, suspeita-se que o ripretinib cause danos fetais quando administrado durante a gravidez e estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secções 4.4 e 5.3). QINLOCK não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com ripretinib.

Amamentação

Desconhece-se se o ripretinib ou os metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com QINLOCK e, pelo menos, por uma semana após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do ripretinib na fertilidade humana. Com base nos resultados de estudos em animais, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com QINLOCK (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de QINLOCK sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos. Em alguns doentes, foi relatada fadiga após a administração de QINLOCK. Se um doente sentir fadiga, tal pode influenciar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No estudo de fase 3, sob dupla ocultação, aleatorizado (2:1), controlado por placebo (INVICTUS), 129 participantes com um diagnóstico de GIST avançado que não tinham respondido a, pelo menos, 3 linhas prévias de tratamento aprovadas, foram aleatorizados para QINLOCK (n=85) ou placebo (n=44) (ver secção 5.1). No estudo de fase 1 DCC-2618-01-001, foi registado um total de 277 doentes com neoplasias avançadas e 218 doentes foram tratados com a dose recomendada de fase 2 de 150 mg de QINLOCK uma vez por dia.

A duração mediana do tratamento com QINLOCK no período sob dupla ocultação do estudo INVICTUS foi de 5,49 meses.

As reações adversas observadas com maior frequência (≥ 25 %) nos doentes tratados com QINLOCK na população de segurança agrupada (n=392) foram fadiga (51,0 %), alopecia (50,8 %), náuseas (39,8 %), mialgia (37,8 %), obstipação (37,2 %), diarreia (32,7 %), SEPP (29,8 %), diminuição de peso (26,5 %) e vómitos (25,8 %).

As reações adversas (≥ 10 a < 25 %) observadas nos doentes tratados com QINLOCK na população de segurança agrupada (n=392) foram aumento da lipase (23,7 %), espasmos musculares (23,7 %), artralgia (21,2 %), cefaleia (20,7 %), dispneia (20,2 %), hipertensão (19,4 %), pele seca (17,6 %), dorsalgia (15,6 %), tosse (15,6 %), aumento da bilirrubina sanguínea (14,0 %), edema periférico (13,8 %), hipofosfatemia (12,2 %), dor nas extremidades (12,0 %), prurido (11,0 %) e queratose seborreica (11,0 %).

As reações adversas de grau 3/4 ($\geq 2\%$) observadas nos doentes tratados com QINLOCK na população de segurança agrupada (n=392) foram aumento da lipase (14,8%), anemia (14,0%), dor abdominal (8,2%), hipertensão (6,9%), fadiga (4,1%), hipofosfatemia (4,1%), vômitos (2,6%), dispneia (2,0%), diarreia (2,0%) e aumento da bilirrubina sanguínea (2,0%). As reações adversas graves ($\geq 1\%$) observadas em doentes tratados com QINLOCK foram anemia (3,8%), dispneia (2,3%), vômitos (2,0%), náuseas (1,8%), fadiga (1,5%), aumento da bilirrubina sanguínea (1,3%), obstipação (1,0%) e fraqueza muscular (1,0%).

Tabela de reações adversas

O perfil de segurança global de QINLOCK é baseado em dados agrupados de 392 doentes (população de segurança agrupada) que receberam, pelo menos, 1 dose de QINLOCK. Foram realizados dois estudos clínicos com QINLOCK em doentes adultos com neoplasias avançadas, que constituem a base primária da avaliação global da segurança: um estudo piloto de fase 3 em doentes adultos com GIST, o Estudo DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (ver secção 5.1) e um estudo aberto, de primeira administração humana, em doentes adultos com neoplasias avançadas (Estudo DCC-2618-01-001).

O período sob dupla ocultação do estudo INVICTUS constituiu a base primária da determinação de reações adversas. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento que foram, pelo menos, 5% superiores no braço QINLOCK em comparação com o braço placebo e os que foram, pelo menos, 1,5 vezes superiores no braço QINLOCK em comparação com o braço placebo no INVICTUS foram considerados reações adversas medicamentosas. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento identificados no estudo INVICTUS foram também avaliados na população de segurança agrupada (n=392). Estes acontecimentos foram considerados reações adversas medicamentosas na avaliação do Promotor. São classificados de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e é utilizado o termo MedDRA mais adequado para descrever uma determinada reação e os seus sinónimos e condições relacionadas.

A gravidade das reações adversas medicamentosas foi avaliada com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE), que definem o Grau 1 = ligeiro, o Grau 2 = moderado, o Grau 3 = grave, o Grau 4 = potencialmente fatal e o Grau 5 = morte.

As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados disponíveis) e são apresentadas na Tabela 2. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas medicamentosas relatadas no INVICTUS e no estudo DCC- 2618-01- 001

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	
Muito frequentes	Queratose seborreica
Frequentes	Nevo melanocítico, papiloma cutâneo, carcinoma espinocelular cutâneo ^a , histiocitoma fibroso
Pouco frequentes	Melanoma maligno
Doenças endócrinas	
Frequentes	Hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Hipofosfatemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Depressão
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleia
Frequentes	Neuropatia periférica sensorial
Cardiopatias	
Frequentes	Insuficiência cardíaca ^b , taquicardia
Vasculopatias	

Muito frequentes	Hipertensão ^c
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	Dispneia, tosse
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas, obstipação, diarreia, vômitos
Frequentes	Estomatite, dor abdominal superior
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Alopecia, SEPP, pele seca, prurido
Frequentes	Hiperqueratose, erupção maculopapular, prurido generalizado, dermatite acneiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Mialgia, espasmos musculares, artralgia, dorsalgia, dor nas extremidades
Frequentes	Fraqueza muscular, dor musculoesquelética no peito
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga, edema periférico
Investigações	
Muito frequentes	Diminuição de peso, aumento da lipase, aumento da bilirrubina sanguínea
Frequentes	Aumento da alanina aminotransferase

^aCarcinoma espinocelular cutâneo(Carcinoma espinocelular cutâneo , Queratoacantoma, Carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço)

^bInsuficiência cardíaca (Insuficiência cardíaca, Insuficiência ventricular esquerda aguda, Insuficiência cardíaca aguda, Disfunção diastólica)

^cHipertensão (Hipertensão, Aumento da tensão arterial)

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Síndrome eritrodismetria palmoplantar (SEPP)

No período sob dupla ocultação do estudo INVICTUS, foi observado SEPP em 19 de 85 (22,4 %) doentes no braço QINLOCK e em nenhum doente no braço placebo. O SEPP levou à descontinuação da dose em 1,2 % dos doentes, interrupção da dose em 3,5 % dos doentes e redução da dose em 2,4 % dos doentes. Todos os acontecimentos foram de gravidade ligeira ou moderada (58 % de Grau 1 e 42 % de Grau 2).

Na população de segurança agrupada, o SEPP ocorreu em 29,8 % de 392 doentes, incluindo reações adversas de Grau 3 em 0,5 %. O tempo mediano até ao início e duração do primeiro acontecimento foi de 8,1 semanas (intervalo: 0,3 semana a 112,1 semanas) e 24,3 semanas (intervalo: 0,9 semana a 191,7 semanas), respetivamente. Ver secções 4.2 e 4.4 para informações adicionais.

Hipertensão

No período sob dupla ocultação do estudo INVICTUS, verificou-se uma maior incidência de hipertensão (todos os acontecimentos, independentemente da causalidade) em doentes tratados com QINLOCK (15,3 %) vs. 4,7 % dos doentes que receberam placebo.

Na população de segurança agrupada, a hipertensão ocorreu em 19,4 % de 392 doentes, incluindo reações adversas de Grau 3 em 6,9 %. Ver secções 4.2 e 4.4 para informações adicionais.

Insuficiência cardíaca

No período sob dupla ocultação do estudo INVICTUS, a insuficiência cardíaca (todos os acontecimentos, independentemente da causalidade) ocorreu em 1,2 % dos 85 doentes que receberam QINLOCK. A insuficiência cardíaca levou à descontinuação da dose em 1,2 % dos 85 doentes que receberam QINLOCK.

Na população de segurança agrupada, a insuficiência cardíaca ocorreu em 1,5 % de 392 doentes, incluindo reações adversas de Grau 3 em 1,0 %.

Na população de segurança agrupada, 299 dos 392 doentes tiveram um ecocardiograma na linha de base e, pelo menos, um ecocardiograma após a linha de base. A diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de Grau 3 ocorreu em 4,0 % dos 299 doentes.

Ver secção 4.4 para informações adicionais.

Neoplasias cutâneas

No período sob dupla ocultação do estudo INVICTUS, foi observado carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) (todos os acontecimentos, independentemente da causalidade) em 5,9 % dos 85 doentes a receber QINLOCK. O CEC da pele não foi notificado em doentes tratados com placebo. Ver secções 4.2 e 4.4 para informações adicionais.

Na população de segurança agrupada, o CEC ocorreu em 8,7 % de 392 doentes, incluindo reações adversas de Grau 3 em 0,5 %.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não se conhece qualquer antídoto específico para a sobredosagem com QINLOCK.

Em caso de suspeita de sobredosagem, o tratamento com QINLOCK deve ser imediatamente interrompido, devem ser iniciados os melhores cuidados de suporte por um profissional de saúde e o doente deve ser observado até à estabilização clínica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros inibidores da proteína quinase; Código ATC: L01EX19

Mecanismo de ação

O ripretinib é um novo inibidor da tirosina quinase que inibe os recetores da tirosina quinase proto-oncogene c-KIT e PDGFRA, incluindo mutações do tipo selvagem, primárias e secundárias. O ripretinib também inibe outras quinases *in vitro*, tais como PDGFRB, TIE2, VEGFR2 e BRAF.

Eficácia e segurança clínicas

INVICTUS (Estudo DCC-2618-03-001)

A eficácia e a segurança do QINLOCK foram avaliadas num estudo aleatorizado (2:1), sob dupla ocultação, controlado por placebo (estudo INVICTUS) em doentes com GIST não ressecável, localmente avançado ou metastático que tinham sido previamente tratados com, ou são intolerantes a, pelo menos, 3 terapêuticas anticancerígenas anteriores, incluindo tratamento com imatinib, sunitinib e regorafenib. A aleatorização foi estratificada por linhas prévias de terapêutica (3 *versus* ≥ 4) e nível de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 *versus* 1 ou 2).

A principal medida de resultado da eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) baseada na avaliação da doença por revisão central independente em ocultação (BICR) utilizando critérios RECIST modificados 1.1, em que os gânglios linfáticos e as lesões ósseas não eram lesões-alvo e um novo nódulo tumoral de crescimento progressivo dentro de uma massa tumoral preexistente deve preencher critérios específicos para ser considerado evidência inequívoca de progressão. Os

parâmetros de avaliação final secundários de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR) por BICR, sobrevivência global (OS) e estado de saúde relatado pelo doente, função física (PF) e *role function* (RF).

Os participantes foram aleatorizados para receber 150 mg de QINLOCK (n=85) ou placebo (n=44) por via oral, uma vez por dia, administrados em ciclos contínuos de 28 dias. O tratamento continuou até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável. Os braços de tratamento individuais foram desocultados no momento da progressão da doença, tal como avaliado pela revisão BICR, e foi sugerido a todos os doentes no braço de placebo que passassem para QINLOCK.

As características demográficas foram a idade média de 60 anos (29 a 83 anos) com 79 (61,2 %) dos doentes com 18-64 anos, 32 (24,8 %) dos doentes com 65-74 anos e 18 (13,9 %) dos doentes com ≥ 75 anos (nenhum doente ≥ 85 anos foi aleatorizado); homens (56,6 %); brancos (75,2 %); e estado 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) ou 2 (8,5 %) do desempenho ECOG. Sessenta e três por cento (63 %) dos doentes receberam 3 terapêuticas prévias e aproximadamente 37 % receberam 4 ou mais terapêuticas prévias. Sessenta e seis por cento (66 %) dos doentes aleatorizados para placebo fizeram a transição para QINLOCK durante o período em aberto.

Na análise primária (data da recolha dos dados: 31 de maio de 2019), QINLOCK foi comparado com um placebo no estudo INVICTUS. QINLOCK demonstrou benefício em todos os subgrupos de doentes avaliados para a PFS. A PFS mediana determinada pelo BICR (meses) (IC 95 %) foi de 6,3 (4,6, 6,9) para QINLOCK *versus* 1,0 (0,9, 1,7) para o placebo, HR (IC 95 %) 0,15 (0,09, 0,25) valor de $p < 0,0001$. O parâmetro de avaliação final secundário ORR (%) foi de 9,4 (4,2, 18) para QINLOCK *versus* 0 (0,8) para o placebo, com um valor de p de 0,0504 e sem significado estatístico. A OS mediana (meses) (IC 95 %) foi de 15,1 (12,3, 15,1) para QINLOCK *versus* 6,6 (4,1, 11,6) para o placebo, com um valor de p nominal de 0,0004. A OS não foi avaliada para significância estatística em resultado do procedimento de teste sequencial para os parâmetros de avaliação final secundários de ORR e OS.

Os resultados da PFS, ORR e OS de uma recolha de dados mais recente (10 de agosto de 2020) são apresentados na Tabela 3 e nas Figuras 1 e 2. Os resultados da PFS foram semelhantes entre subgrupos com base na idade, sexo, região, estado ECOG e número de linhas de terapêutica anteriores.

Tabela 3: Resultados de eficácia do INVICTUS (em 10 de agosto de 2020)

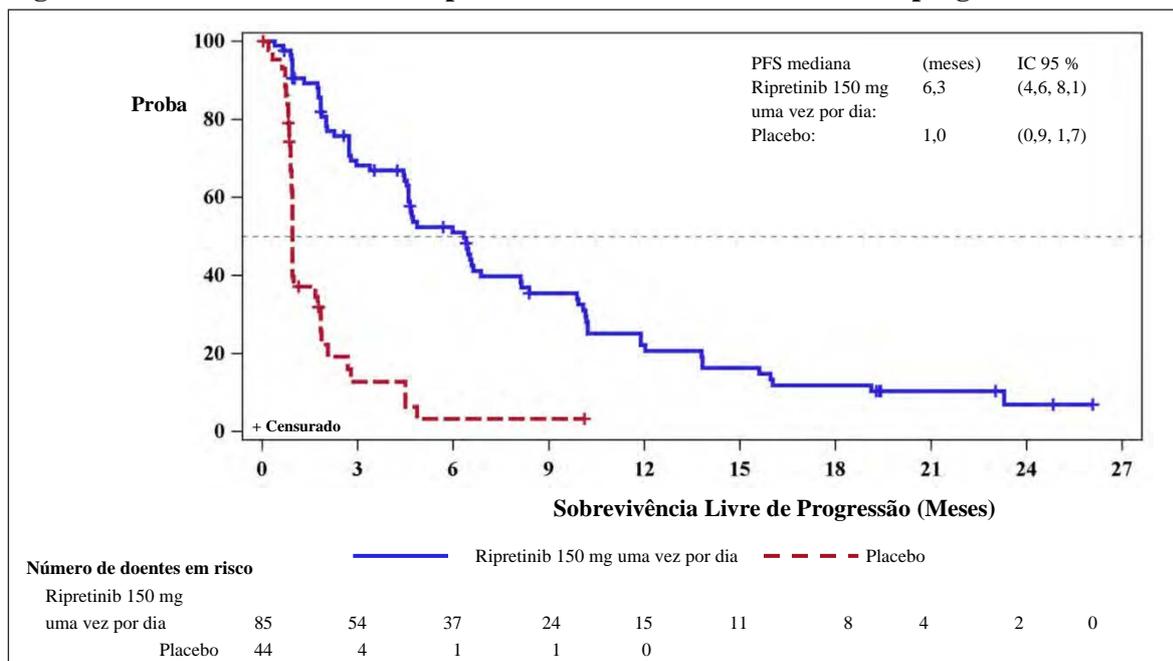
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS^a		
Número de eventos (%)	68 (80)	37 (84)
Doença progressiva	62 (73)	32 (73)
Óbitos	6 (7)	5 (11)
PFS mediana (meses) (IC 95 %)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
HR (IC 95 %) ^b	0,16 (0,10, 0,27)	
ORR^a		
ORR (%)	11,8	0
(IC 95 %)	(5,8, 20,6)	(0,8)
OS		
Número de mortes (%)	44 (52)	35 (80)
OS mediana (meses) (IC 95 %)	18,2 (13,1, NE)	6,3 (4,1, 10,0)
HR (IC 95 %) ^b	0,42 (0,27, 0,67)	

BICR = Revisão Central Independente com Ocultação; IC = Intervalo de Confiança; HR = Taxa de Risco; ORR = Taxa de Resposta Objetiva; NE = não estimável; PFS = Sobrevivência Livre de Progressão; OS = Sobrevivência Global

^a Avaliado por BICR.

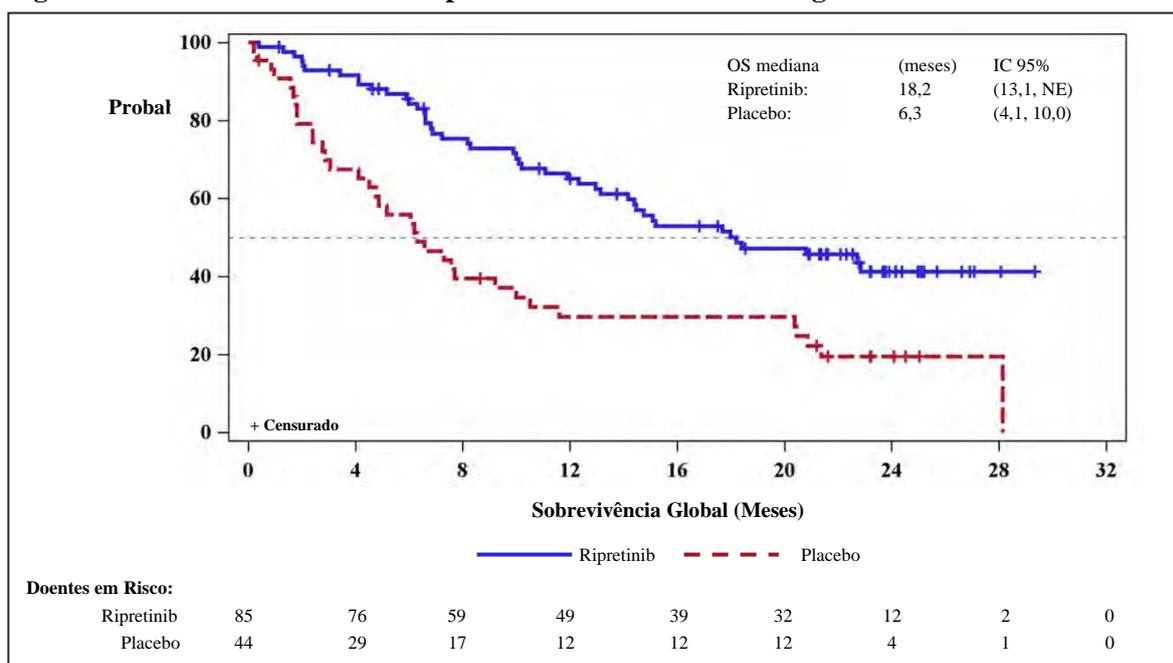
^b A taxa de risco baseia-se no modelo de regressão dos riscos proporcionais de Cox. Este modelo inclui fatores de tratamento e de estratificação aleatória como fatores fixos.

Figura 1: INVICTUS Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão^a



^a Recolha dos dados 10 de agosto de 2020

Figura 2: INVICTUS Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global^a



^a Recolha dos dados 10 de agosto de 2020

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com QINLOCK em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de GIST (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ripretinib atinge as concentrações plasmáticas máximas num período médio de 4 horas após a administração oral de uma dose única de 150 mg de ripretinib (administrado na forma de três

comprimidos, cada um contendo 50 mg). A $AUC_{0-\infty}$ média (CV %) após uma dose única de 150 mg de ripretinib foi de 9,856 (39 %) e 8,146 (56 %) ng•h/ml para o ripretinib e DP-5439, respetivamente.

A administração com uma refeição rica em gorduras aumentou a AUC_{0-24} e a C_{\max} do ripretinib em 30 % e 22 %, respetivamente. A AUC_{0-24} e a C_{\max} do DP-5439 foram superiores em 47 % e 66 %, respetivamente.

Distribuição

Tanto o ripretinib como o seu metabolito ativo DP-5439 ligam-se a proteínas plasmáticas a ≥ 99 %. O volume médio aparente de distribuição (CV %) (V_{ss}/F) é de aproximadamente 302 (35 %) L para o ripretinib e de 491 (38 %) L para o DP-5439.

Biotransformação

O CYP3A4/5 é o principal metabolizador do ripretinib e do seu metabolito ativo DP-5439, enquanto o CYP2C8 e o CYP2D6 são metabolizadores fracos.

Eliminação

Após a administração oral de uma dose única de 150 mg de ripretinib no ser humano, a depuração oral aparente média (CV %) (CL/F) foi de 15,2 (39 %) e 17,9 (56 %) L/h para o ripretinib e o DP-5439, respetivamente. A semivida média (CV %) ($t_{1/2}$) foi de 12,6 (17 %) e 15,6 (23 %) horas para o ripretinib e a DP-5439, respetivamente.

A eliminação sistémica do ripretinib não foi atribuída principalmente ao rim, sendo 0,02 % e 0,1 % da dose de ripretinib excretada sob a forma de ripretinib e DP-5439, respetivamente, na urina e 34 % e 6 % da dose de ripretinib excretada sob a forma de ripretinib e DP-5439, respetivamente, nas fezes.

Proporcionalidade da dose

No intervalo de doses de 20-250 mg, o ripretinib e o DP-5439 PK pareceram ser menos do que proporcionais à dose, especialmente em doses de ripretinib superiores a 150 mg.

Dependência de tempo

As condições no estado estacionário são atingidas no prazo de 14 dias.

Populações específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de QINLOCK com base na idade (19 a 87 anos), sexo, raça (branca, negra e asiática), peso corporal (39 a 138 kg) e tumor (GIST ou outros tumores sólidos).

Doentes com compromisso renal

Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças relevantes na exposição entre doentes com compromisso renal ligeiro e moderado (CL_{cr} 30 a 89 ml/min estimada por Cockcroft-Gault) e doentes com função renal normal. Com base numa análise farmacocinética populacional, não é recomendado qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado. A farmacocinética e a segurança de QINLOCK em doentes com compromisso renal grave (CL_{cr} 15 a 29 ml/min estimada por Cockcroft-Gault) são limitadas. Não podem ser feitas recomendações posológicas em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso hepático

O efeito de graus variáveis de compromisso hepático, conforme definido pela classificação de Child-Pugh, na farmacocinética do ripretinib e DP-5439 foi estudado num ensaio clínico (Estudo DCC-2618-01-004). Em participantes com compromisso hepático ligeiro, não houve impacto na farmacocinética do ripretinib ou DP-5439. Em participantes com compromisso hepático moderado, a $AUC_{0-t_{last}}$ do ripretinib foi aproximadamente 99% superior enquanto a C_{\max} permaneceu inalterada comparativamente com os participantes saudáveis pareados. A $AUC_{0-t_{last}}$ combinada de ripretinib e DP-5439 foi superior em aproximadamente 51%. Em participantes com compromisso hepático grave, a $AUC_{0-t_{last}}$ do ripretinib foi aproximadamente 163% superior, a C_{\max} foi aproximadamente 24% inferior e a $AUC_{0-t_{last}}$ combinada de ripretinib e DP-5439 foi aproximadamente 37% superior,

comparativamente com os participantes saudáveis pareados. É improvável que a magnitude observada no aumento na exposição ao ripretinib seja clinicamente relevante, com base no perfil de segurança conhecido do ripretinib.

A fração de ripretinib e DP-5439 não ligados foi altamente variável, não sendo visível qualquer tendência entre a ligação às proteínas e o grau de compromisso hepático.

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança pré-clínica do ripretinib foi avaliado em ratos e cães durante até 13 semanas de duração. As respostas inflamatórias correlacionadas com alterações na pele (descoloração, lesões) foram registadas em ratos (aproximadamente 1,12 vezes a exposição humana a 150 mg uma vez por dia). Foi notificada atividade enzimática hepática elevada em ambas as espécies (aproximadamente 1,12 e 1,3 vezes a exposição humana a 150 mg uma vez por dia para ratos e cães, respetivamente). Os cães apresentaram efeitos gastrointestinais (émese e/ou fezes anormais) (aproximadamente 1,3 vezes a exposição humana a 150 mg uma vez por dia) e respostas inflamatórias ilustradas por lesões cutâneas adversas (aproximadamente 0,14 vezes a exposição humana a 150 mg uma vez por dia).

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o ripretinib.

Genotoxicidade

O ripretinib demonstrou ser positivo num ensaio de micronúcleo *in vitro*. O ripretinib não foi mutagénico no ensaio *in vitro* de mutação bacteriana reversa (Ames) nem num ensaio *in vitro* de micronúcleo na medula óssea de ratos, demonstrando a ausência de risco genotóxico significativo.

Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade em animais do sexo masculino e feminino com o ripretinib. No entanto, num estudo de toxicidade por dose repetida de 13 semanas em ratos machos, observou-se degeneração no epitélio seminífero dos testículos e detritos celulares do epidídimo nos machos, aos quais foram administrados 30 ou 300 mg/kg/dia, mas foram considerados de gravidade suficiente para afetar a reprodução apenas na dose de 300 mg/kg/dia (aproximadamente 1,4 vezes a exposição humana a 150 mg uma vez por dia).

Num estudo central de desenvolvimento embriofetal, o ripretinib foi teratogénico em ratos, induzindo malformações relacionadas com a dose associadas principalmente aos sistemas visceral e esquelético numa dose materna de 20 mg/kg/dia (aproximadamente 1,0 vezes a exposição humana a 150 mg uma vez por dia). Além disso, já foram observadas variações esqueléticas com 5 mg/kg/dia. Por conseguinte, o NOAEL do desenvolvimento para o ripretinib foi estabelecido em 1 mg/kg/dia (aproximadamente 0,02 vezes a exposição humana a 150 mg uma vez por dia).

Não foi realizado um estudo para investigar os efeitos do ripretinib no desenvolvimento pré/pós-natal.

Fototoxicidade

O ripretinib indica um potencial de fotoirritação/fototoxicidade com base na absorção no intervalo UV visível (acima de 290 nm). A avaliação da fototoxicidade *in vitro* em células de fibroblastos 3T3 de ratos sugere que o ripretinib apresenta um potencial de fototoxicidade em concentrações clinicamente relevantes após exposição à radiação UVA e UVB.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Crospovidona (E1202)

Hipromelose acetato succinato
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio (E470b)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal hidratada (E551)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um selo inviolável de folha de alumínio/polietileno (PE) e uma tampa branca de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, juntamente com um recipiente exsicante de PE contendo um exsicante de sílica gel. Cada frasco contém 30 ou 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 18 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

QINLOCK 50 mg, comprimidos
ripretinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de ripretinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, consultar folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos
90 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

QINLOCK 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

QINLOCK 50 mg, comprimidos
ripretinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de ripretinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, consultar folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos
90 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1569/001 30 comprimidos

EU/1/21/1569/002 90 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

QINLOCK 50 mg, comprimidos ripretinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, ver o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é QINLOCK e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar QINLOCK
3. Como tomar QINLOCK
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar QINLOCK
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é QINLOCK e para que é utilizado

O QINLOCK é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa ripretinib, um inibidor da proteína quinase. Os inibidores da proteína quinase são utilizados no tratamento do cancro impedindo a atividade de certas proteínas que estão envolvidas no crescimento e propagação das células cancerígenas.

O QINLOCK é utilizado no tratamento de **adultos com tumores do estroma gastrointestinal (GIST)**, um tipo raro de **cancro do sistema digestivo, incluindo o estômago e o intestino**, que:

- se espalhou para outras partes do corpo ou não pode ser removido cirurgicamente
- foi tratado anteriormente com, pelo menos, 3 medicamentos contra o cancro, incluindo imatinib.

Se tiver alguma dúvida sobre a forma como QINLOCK funciona ou por que razão este medicamento lhe foi prescrito, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar QINLOCK

Não tome QINLOCK se tem alergia ao ripretinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Antes de tomar QINLOCK, fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver ou tiver antecedentes de:

- tensão arterial alta. O seu médico irá monitorizar a sua tensão arterial antes e durante o tratamento com QINLOCK e poderá dar-lhe um medicamento para tratar a tensão arterial alta, se necessário.

- cardiopatias. O seu médico pode realizar testes adicionais para avaliar o funcionamento do seu coração antes e durante o seu tratamento com QINLOCK.
- problemas do fígado ou dos rins.

Ao tomar QINLOCK, fale com o seu médico ou farmacêutico se:

- detetar vermelhidão, dor, inchaço ou bolhas nas palmas das mãos ou nas plantas dos pés. Trata-se de um problema cutâneo chamado síndrome eritrodisestesia palmoplantar (SEPP). O seu médico pode continuar o seu tratamento, alterar a sua dose ou interromper o seu tratamento até que a sua condição melhore (ver secção 4).
- detetar alterações inesperadas na pele, tais como uma nova verruga, uma ferida aberta ou um inchaço avermelhado que sangra ou não cicatriza, ou uma alteração no tamanho ou na cor de um sinal. QINLOCK pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele (ver secção 4). O seu médico irá verificar a sua pele quando iniciar o tratamento com QINLOCK e rotineiramente durante o tratamento. É importante que verifique a sua pele regularmente.
- tiver feridas decorrentes de qualquer cirurgia recente que não estejam a cicatrizar como esperado. QINLOCK pode afetar a forma como as feridas cicatrizam. O seu médico pode decidir interromper temporariamente o tratamento com QINLOCK alguns dias antes da cirurgia e até que a sua ferida tenha cicatrizado após a cirurgia. O seu médico decidirá quando deverá recomeçar o tratamento com QINLOCK. É importante que, no futuro, informe o seu médico caso planeie alguma cirurgia.
- sentir cansaço, falta de ar, notar veias salientes no seu pescoço ou inchaço do abdómen, tornozelos ou pernas enquanto estiver a tomar QINLOCK, estes podem ser sintomas de insuficiência cardíaca (ver secção 4).
- a sua pele ou olhos ficarem mais sensíveis à luz solar ou a outras formas de luz. Não se exponha à luz solar direta, a lâmpadas de bronzamento e a outras fontes de radiação ultravioleta quando estiver a tomar este medicamento. Deve usar vestuário de proteção e aplicar protetor solar com um elevado fator de proteção solar quando estiver exposto a luz solar forte.

Informações importantes sobre contraceção para homens e mulheres

QINLOCK pode ser nocivo para o feto. **Não** engravide durante o tratamento com QINLOCK. Utilize um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 1 semana após a dose final de QINLOCK, se for uma mulher em idade fértil ou um homem com uma parceira em idade fértil. Se utilizar contraceção hormonal, adicione uma contraceção de barreira (como preservativos). Ver secção «Contraceção, gravidez, amamentação e fertilidade».

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque o mesmo não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e QINLOCK

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O QINLOCK pode afetar a forma como alguns medicamentos funcionam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como o QINLOCK funciona.

Principalmente, **informe o seu médico** se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas (tais como cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol)
- medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas (como eritromicina, claritromicina, rifampicina)
- medicamentos utilizados para tratar o VIH (como ritonavir, efavirenz, etravirina)

- medicamentos utilizados para a epilepsia ou convulsões (tais como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- medicamentos utilizados para tratar batimentos cardíacos irregulares (como digoxina)
- medicamentos utilizados para prevenir acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou coágulos sanguíneos prejudiciais (como o dabigatranato etexilato)
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol elevado (como a rosuvastatina)
- medicamentos utilizados para reduzir a glucose no sangue ou para tratar a diabetes (como repaglinida ou metformina)
- medicamentos utilizados para tratar a inflamação grave do intestino e das articulações reumáticas (como a sulfasalazina)
- medicamentos utilizados para tratar o cancro (como paclitaxel ou irinotecano)
- medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de órgãos (como ciclosporina, tacrolímus)
- medicamentos utilizados para tratar contagens de plaquetas baixas no sangue (como eltrombopag)
- medicamentos utilizados para tratar espasmos musculares (como tizanidina)
- medicamentos utilizados para aliviar a ansiedade antes de procedimentos (como o midazolam)
- preparações à base de plantas utilizadas para tratar a depressão e a ansiedade que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK com alimentos e bebidas

O sumo de **toranja** pode alterar a quantidade de QINLOCK no seu organismo. Não se recomenda beber sumo de toranja ou comer toranja durante o tratamento com este medicamento.

Contraceção, gravidez, amamentação e fertilidade

Contraceção

Tanto as mulheres em idade fértil como os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 1 semana após a conclusão do tratamento. Se for utilizada contraceção hormonal, deve ser adicionado um método de barreira (como preservativos).

Gravidez

Se está grávida, pensa estar grávida ou planeia engravidar, não deve tomar este medicamento, a menos que o seu médico tenha decidido que o tratamento com QINLOCK é claramente necessário. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não engravide durante o tratamento com QINLOCK.

Se é um doente do sexo masculino com uma parceira que está grávida ou que pode engravidar, deve utilizar um método de barreira (como preservativos) durante as relações sexuais, durante o tratamento e durante, pelo menos, 1 semana após a conclusão do tratamento. Este medicamento pode ser nocivo para o feto.

Se é um homem e a sua parceira engravidar durante o tratamento com QINLOCK, informe imediatamente o seu médico.

As mulheres em idade fértil terão de realizar testes de gravidez antes do início do tratamento com QINLOCK e durante o tratamento.

Amamentação

Não amamente o seu bebé durante o tratamento com QINLOCK e durante, pelo menos, 1 semana após a conclusão do tratamento, uma vez que este medicamento pode causar **efeitos indesejáveis graves** no seu bebé. Informe o seu médico se está a amamentar ou planeia amamentar.

Fertilidade

QINLOCK pode afetar a fertilidade em homens e mulheres. Consulte o seu médico antes de tomar QINLOCK.

Condução de veículos e utilização de máquinas

QINLOCK não afeta diretamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se se sentir indisposto ou muito cansado durante o tratamento com QINLOCK, não deve conduzir nem utilizar máquinas até se sentir seguro para o fazer.

QINLOCK contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar QINLOCK

QINLOCK ser-lhe-á prescrito por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose diária recomendada é de **três comprimidos de 50 mg (150 mg)** uma vez por dia. **Tome os comprimidos à mesma hora todos os dias**, com ou sem alimentos. Engula os comprimidos inteiros com um copo de água e não mastigue, divida ou esmague os comprimidos. Não tome quaisquer comprimidos partidos, rachados ou danificados devido a efeitos desconhecidos na ingestão de comprimidos que não estão intactos.

Se tiver de tomar outros medicamentos ao mesmo tempo que QINLOCK, o seu médico pode alterar a sua dose para três comprimidos de 50 mg (150 mg) duas vezes por dia.

Geralmente, tomará QINLOCK enquanto estiver a beneficiar do mesmo e não sofrer efeitos indesejáveis inaceitáveis (ver secção 4); contudo, o seu médico pode reduzir a sua dose ou decidir interromper ou suspender o tratamento de forma temporária ou permanente, se necessário.

Se sofre de problemas dos rins ou de problemas graves do fígado

Enquanto estiver a ser tratado com QINLOCK, o seu médico irá monitorizar mais de perto a sua função renal ou hepática.

Se tomar mais QINLOCK do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, **procure cuidados médicos urgentes**.

Caso se tenha esquecido de tomar QINLOCK

O que fazer se se esquecer de tomar este medicamento depende de quando se lembrar da dose em falta. Se for:

- 8 horas ou menos (4 horas ou menos para doses de 150 mg duas vezes por dia) após a hora em que deveria ter sido tomada, tome a dose em falta assim que se lembrar. Em seguida, tome a dose seguinte como habitualmente.
- mais de 8 horas após (mais de 4 horas para doses de 150 mg duas vezes por dia) o momento em que deveria ter sido tomada, não tome a dose em falta. Em seguida, tome a dose seguinte à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se tiver vômitos ao tomar QINLOCK

Se vomitar após tomar este medicamento, **não** tome uma dose adicional, mas continue como habitualmente. Tome a sua próxima dose de comprimidos no dia seguinte à hora habitual e informe o seu médico de que teve vômitos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Procure assistência médica urgente se apresentar algum dos seguintes **efeitos secundários graves** (ver secção 2):

- **Problemas de pele** (designados por SEPP)

O SEPP é um efeito secundário muito frequente associado à toma deste medicamento. Se desenvolver:

- vermelhidão, dor, inchaço ou bolhas nas palmas das mãos ou nas plantas dos pés,

o seu médico pode continuar o seu tratamento, alterar a sua dose ou interromper o seu tratamento até que a sua condição melhore.

- **Tensão arterial alta**

A tensão arterial alta é um efeito indesejável muito frequente associado à toma deste medicamento. Se desenvolver:

- cefaleia, sensação de desmaio ou tonturas, estes podem ser sintomas de tensão arterial elevada,

o seu médico pode alterar a sua dose ou interromper o seu tratamento até que a sua condição melhore.

- **Problemas cardíacos (insuficiência cardíaca)**

A insuficiência cardíaca é um efeito indesejável frequente associado à toma deste medicamento. Se sentir:

- muito cansaço, falta de ar, inchaço dos pés e/ou tornozelos,

estes podem ser sintomas de problemas cardíacos.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver:

- **Cancro da pele**

O tratamento com QINLOCK pode resultar em determinados tipos de cancro de pele, tais como «carcinoma espinocelular cutâneo» e «melanoma. Informe o seu médico se detetar quaisquer alterações na pele durante o tratamento, incluindo uma nova verruga, ferida aberta ou um inchaço avermelhado que sangra ou não cicatriza, ou uma alteração no tamanho ou na cor de um sinal. O seu médico irá verificar a sua pele quando iniciar o tratamento com QINLOCK e rotineiramente durante o tratamento (ver secção 2).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- sensação de enjojo (náuseas)
- obstipação
- diarreia;
- sensação de enjojo (vómitos)
- dor nas articulações
- dor de cabeça
- falta de ar
- análises ao sangue que mostram níveis aumentados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado
- análises ao sangue que mostram níveis aumentados de lipase, uma enzima envolvida na digestão
- análises ao sangue que mostram níveis reduzidos de fosfato
- cansaço
- queda de cabelo
- dor muscular
- perda de peso
- espasmos musculares
- pele seca
- dor nas costas

- tosse
- inchaço nas mãos e pernas
- dor nas mãos ou nos pés
- prurido
- lesões cutâneas não cancerosas

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- feridas na boca
- dor de barriga (abdominal)
- insuficiência dos nervos periféricos (dormência e formigamento nos pés ou nas mãos, dor aguda nas áreas afetadas, perda de equilíbrio e de coordenação e fraqueza muscular, especialmente nos pés)
- reações cutâneas como descamação e inflamação da pele, erupção cutânea caracterizada por uma área plana e vermelha na pele coberta por pequenos inchaços ou acne
- análises ao fígado anormais (possível lesão hepática demonstrada por análises ao sangue)
- depressão
- tireoide hipoativa
- fraqueza
- dor no peito
- ritmo cardíaco acelerado

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar QINLOCK

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da luz e da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de QINLOCK

- A substância ativa é o ripretinib. Cada comprimido contém 50 mg de ripretinib.
- Os outros componentes são crospovidona (E1202), hipromelose acetato succinato, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio (E470b), celulose microcristalina (E460) e sílica coloidal hidratada (E551) (ver secção 2 «QINLOCK contém lactose»).

Qual o aspeto de QINLOCK e conteúdo da embalagem

Os comprimidos QINLOCK são brancos a esbranquiçados, ovais, com a gravação «DC1» num dos lados.

Cada frasco é resistente à abertura por crianças e contém 30 ou 90 comprimidos e um exsicante. Os frascos são fornecidos com um selo inviolável de folha de alumínio/polietileno (PE). O exsicante é um material de absorção de humidade cheio num pequeno recipiente para proteger os comprimidos da humidade. Manter sempre a bolsa exsicante dentro do frasco e não comer.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.