

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

QINLOCK 50 mg таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 50 mg рипретиниб (ripretinib).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 179 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

Бяла до почти бяла, с размер приблизително 9 × 17 mm, овална таблетка с вдлъбнато релефно означение „DC1“ от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

QINLOCK е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ), които преди това са лекувани с три или повече киназни инхибитори, включително иматиниб.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

QINLOCK трябва да се предписва от лекари с опит в прилагането на противоракови средства.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 150 mg рипретиниб (три таблетки от 50 mg), приемани веднъж дневно по едно и също време всеки ден, със или без храна.

Ако пациентът пропусне доза QINLOCK до 8 часа от момента, в който обичайно я приема, трябва да бъде посъветван да я приеме възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза в редовно планираното време. Ако пациентът пропусне доза за повече от 8 часа от момента, в който обичайно я приема, трябва да бъде посъветван да не приема пропуснатата доза и просто да възобнови обичайната схема на прилагане на следващия ден.

В случай на повръщане след прием на QINLOCK пациентът не трябва да приема заместваща доза, а трябва да възобнови схемата на прилагане на следващия ден в обичайното време.

Лечението с QINLOCK трябва да продължи, докато се наблюдава полза или до достигане на неприемлива токсичност (вж. точка 4.4).

#### Корекции на дозировката

Възможно е да се наложи прекъсване на приема или намаляване на дозата въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. Препоръчителното намаляване на дозата при нежелани реакции е 100 mg перорално веднъж дневно.

Приемът на QINLOCK трябва да бъде окончателно прекратен при пациенти, които не могат да понесат 100 mg перорално веднъж дневно. Препоръчителните промени на дозата QINLOCK при нежелани реакции са посочени в таблица 1.

**Таблица 1: Промени на препоръчителната доза при нежелани реакции**

| Нежелана реакция                                                            | Тежест <sup>a</sup> | Промени в дозата QINLOCK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPES) (вж. точки 4.4 и 4.8) | Степен 2            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Да се отложи до отзвучаване до степен <math>\leq 1</math> или до изходно ниво. При възстановяване в рамките на 7 дни възобновете със същата доза; в противен случай възобновете с намалена доза.</li> <li>Обмислете възможността за повторно увеличаване, ако се поддържа степен <math>\leq 1</math> или изходното ниво в продължение на поне 28 дни.</li> <li>При рецидив на PPES спрете временно приема до отзвучаване до степен <math>\leq 1</math> или до изходно ниво и след това възобновете с намалена доза, независимо от времето до подобрение.</li> </ul> |
|                                                                             | Степен 3            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Спрете приема най-малко за 7 дни или до отзвучаване до степен <math>\leq 1</math>, или до изходно ниво (максимум 28 дни). Възобновете с намалена доза.</li> <li>Обмислете възможността за повторно увеличаване, ако се поддържа степен <math>\leq 1</math> или изходното ниво в продължение на поне 28 дни.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                              |
| Хипертония (вж. точки 4.4 и 4.8)                                            | Степен 3            | <ul style="list-style-type: none"> <li>При симптоматика спрете временно приема до отзвучаване на симптомите и контролиране на кръвното налягане.</li> <li>Ако кръвното налягане се контролира до степен <math>\leq 1</math> или до изходно ниво, възобновете със същата доза; в противен случай възобновете с намалена доза.</li> <li>Ако се появи отново хипертония степен 3, спрете приема до отзвучаване на симптомите и контролиране на кръвното налягане. Възобновете с намалена доза.</li> </ul>                                                                                                     |
|                                                                             | Степен 4            | Прекратете приема окончателно.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Левакамерна систолна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8)                       | Степен 3 или 4      | Прекратете приема окончателно.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Артралгия или миалгия (вж. точка 4.8)                                       | Степен 2            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Да се отложи до степен <math>\leq 1</math> или до изходно ниво. При възстановяване в рамките на 7 дни</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Нежелана реакция                       | Тежест <sup>a</sup> | Промени в дозата QINLOCK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        |                     | <p>възобновете със същата доза; в противен случай възобновете с намалена доза.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Обмислете възможността за повторно увеличаване в случай на отлагане до степен <math>\leq 1</math> или до изходно ниво в продължение на поне 28 дни.</li> <li>При рецидив на артралгия или миалгия отложете до степен <math>\leq 1</math> или до изходно ниво и след това възобновете с намалена доза, независимо от момента до подобрение.</li> </ul> |
|                                        | Степен 3            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Да се отложи най-малко 7 дни или до степен <math>\leq 1</math>, или до изходно ниво (максимум 28 дни). Възобновете с намалена доза.</li> <li>Обмислете възможността за повторно увеличаване в случай на отлагане до степен <math>\leq 1</math> или до изходно ниво в продължение на поне 28 дни.</li> </ul>                                                                                                                              |
| Други нежелани реакции (вж. точка 4.8) | Степен 3 или 4      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Отложете до степен <math>\leq 1</math> или до изходно ниво (максимум 28 дни), след което възобновете с намалена доза; в противен случай окончателно прекратете.</li> <li>Обмислете възможността за повторно увеличаване в случай че в продължение на поне 28 дни не възникне повторно нежелана реакция.</li> <li>Ако отново възникне 3 или 4 степен, прекратете окончателно.</li> </ul>                                                  |

<sup>a</sup> Степенувана съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт, версия 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 - NCI CTCAE v4.03).

#### Съпътстваща употреба на лекарствени продукти

Следва да се избягва съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които са силни или умерени индуктори на CYP3A (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако трябва да се приложи едновременно силен или умерен индуктор на CYP3A, честотата на прилагане на QINLOCK може да се увеличи по време на периода на едновременното приложение. За силни индуктори дозата може да се увеличена от 150 mg веднъж дневно на 150 mg два пъти дневно. За пациенти, приемащи QINLOCK два пъти дневно, ако пациентът пропусне доза до 4 часа от момента, в който обичайно я приема, трябва да бъде посъветван да я приеме възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза в редовно планираното време. Ако пациентът пропусне доза за повече от 4 часа от момента, в който обичайно я приема, трябва да бъде посъветван да не приема пропуснатата доза и просто да възобнови обичайната схема на прилагане. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на общата ефикасност и безопасност.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека и умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Налични са само ограничени клинични данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане [креатининов клирънс (CL<sub>Cr</sub>) < 30 ml/min]. Не е установена препоръчителна доза QINLOCK при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Не е установена препоръчителна доза QINLOCK при пациенти с умерена или тежка степен на

чернодробно увреждане. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на общата безопасност (вж. точка 5.2).

#### *Старческа възраст*

В клиничните проучвания не са наблюдавани разлики с клинично значение между пациенти в старческа възраст (на възраст > 65 години) и по-млади пациенти (на възраст ≤ 65 и ≥ 18 години) (вж. точка 5.1).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на QINLOCK при деца на възраст под 18 години не са установени (вж. точка 5.1). Липсват данни.

#### Начин на приложение

QINLOCK е предназначен за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат по едно и също време всеки ден със или без храна (вж. точка 5.2).

Предписващите лекарството трябва да дават указания на пациентите да поглъщат таблетките цели и да не ги дъвчат, разделят или разтрошават. Пациентите не трябва да приемат таблетките, ако са разчупени, напукани или целостта им е нарушена по друг начин, тъй като потенциалните ефекти от тези промени не са оценени.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES)

При пациенти, лекувани с рипретиниб, се наблюдава PPES (вж. точка 4.8). В зависимост тежестта приемът на рипретиниб трябва да бъде временно спрял, а след това — възобновен със същата или намалена доза (вж. точка 4.2).

#### Хипертония

При прием на рипретиниб се наблюдава хипертония (вж. точка 4.8). Не трябва да се започва лечение с рипретиниб, освен ако кръвното налягане не е адекватно контролирано. Кръвното налягане трябва да се проследява според клиничните показания. В зависимост от тежестта приемът на рипретиниб трябва да бъде временно спрял, а след възобновен със същата или намалена доза или окончателно прекратен (вж. точка 4.2).

#### Сърдечна недостатъчност

При рипретиниб се наблюдава сърдечна недостатъчност (включително сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, остра лява вентрикуларна недостатъчност и диастолна дисфункция) (вж. точка 4.8). Фракцията на изтласкване трябва да се оценява чрез ехокардиограма или радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA) преди започване на лечение с рипретиниб и по време на лечението според клиничните показания. Приемът на рипретиниб трябва окончателно да се прекрати при левокамерна систолна дисфункция степен 3 или 4 (вж. точка 4.2). Безопасността на рипретиниб не е оценена при пациенти с изходна левокамерна фракция на изтласкване под 50 %.

### Кожни злокачествени образувания

При пациенти, приемащи рипретиниб, се съобщава за сквамозноклетъчен карцином на кожата (CuSCC) и меланом (вж. точка 4.8). При започване на рипретиниб и рутинно по време на лечение следва да се извършват дерматологични прегледи. При подозрителните кожни лезии следва да се направи ексцизия и дерматологична оценка. Приемът на рипретиниб следва да продължи със същата доза.

### Усложнения, свързани със заздравяването на рани

Не са провеждани официални проучвания за оценка на ефекта на рипретиниб върху заздравяването на рани. При пациенти, приемащи лекарствени продукти, които инхибират сигналния път на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), могат да настъпят усложнения, свързани със затруднено заздравяване на рани. Поради това рипретиниб има потенциала да повлиява неблагоприятно заздравяването на раните.

Лечението с рипретиниб трябва да се спре за най-малко 3 дни преди и след лека хирургическа намеса и най-малко 5 дни преди и след сериозна операция. След операция приемът на рипретиниб може да бъде възобновено на базата на клинична преценка за адекватно зарастване на раната.

### Ембриофетална токсичност

Въз основа на находки при проучвания при животни рипретиниб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени (вж. точки 4.6 и 5.3). Препоръчва се жените да бъдат съветвани да избягват бременност по време на приема на рипретиниб. Статусът по отношение на бременност при жените с репродуктивен потенциал следва да се проверява преди започване на лечение с рипретиниб и по време на лечението. Жените с репродуктивен потенциал и мъжете с партньори от женски пол с репродуктивен потенциал, следва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 1 седмица след последната доза рипретиниб (вж. точки 4.6 и 5.3). Ефектите на рипретиниб върху хормоналните контрацептиви не са проучени. Ако се използват системни хормонални контрацептиви, следва да се добави бариерен метод.

### Фототоксичност

Рипретиниб показва потенциал за фототоксичност (вж. точка 5.3). Препоръчва се на пациентите да се дават указания да избягват или да сведат до минимум излагането на пряка слънчева светлина, солариум и други източници на ултравиолетово лъчение поради риска от фототоксичност, свързан с рипретиниб. На пациентите трябва да се дават указания да предприемат мерки, като например защитно облекло (дълги ръкави и шапка) и слънцезащитен продукт с висок слънцезащитен фактор (SPF).

### Инхибитори и индуктори на CYP3A

Рипретиниб е субстрат на CYP3A. Едновременното приложение на рипретиниб със силния инхибитор на CYP3A и P-гликопротеина (P-gp) итраконазол е довело до увеличаване на плазмената експозиция на рипретиниб (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание при приложение на рипретиниб с вещества, които са силни инхибитори на CYP3A и P-gp.

Едновременното приложение на рипретиниб със силния индуктор на CYP3A рифампицин води до намаляване на плазмената експозиция на рипретиниб. Поради това следва да се избягва продължително приложение на средства, които са силни или умерени индуктори на CYP3A с рипретиниб (вж. точки 4.2 и 4.5).

### Важна информация за някои помощни вещества

QINLOCK съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Както рипретиниб, така и неговият активен метаболит DP-5439, се очистват основно чрез CYP3A4/5 и са субстрати на P-гр и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP).

##### Ефект на други лекарствени продукти върху рипретиниб

###### *Ефект на силни инхибитори на CYP3A/P-гр*

Едновременното приложение на итраконазол (силен инхибитор на CYP3A), както и инхибитор на P-гр, повишава  $C_{\max}$  на рипретиниб с 36 % и  $AUC_{0-\infty}$  с 99 %.  $C_{\max}$  на DP-5439 е непроменена;  $AUC_{0-\infty}$  е увеличена с 99 %. Силните инхибитори на CYP3A/P-гр (напр. кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, ритонавир, позаконазол и вориконазол) трябва да се използват внимателно, а пациентите следва да се наблюдават. Не се препоръчва пиене на сок от грейпфрут.

###### *Ефект на индуктори на CYP3A*

Едновременното приложение на QINLOCK със силния индуктор на CYP3A рифампицин намалява  $C_{\max}$  на рипретиниб с 18 % и  $AUC_{0-\infty}$  с 61 %, понижава DP-5439  $AUC_{0-\infty}$  с 57 % и увеличава DP-5439  $C_{\max}$  с 37 %.

Поради това трябва да се избягва едновременната употреба на QINLOCK със силни индуктори на CYP3A (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампицин, фенобарбитал и жълт кантарион) и умерени индуктори на CYP3A (напр. ефавиренц и етравирин). Ако трябва да се прилага едновременно силен или умерен индуктор на CYP3A, честотата на прилагане на QINLOCK може да се увеличи в периода на едновременното приложение. При силни индуктори дозата може да се увеличи от 150 mg веднъж дневно на 150 mg два пъти дневно. При пациенти, приемащи QINLOCK два пъти дневно, ако пациентът пропусне доза до 4 часа от момента, в който обичайно я приема, трябва да бъде посъветван да я приеме възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза в редовно планираното време. Ако пациентът пропусне доза за повече от 4 часа от момента, в който обичайно я приема, трябва да бъде посъветван да не приема пропуснатата доза и просто да възобнови обичайната схема на прилагане. Наблюдавайте за клиничния отговор и поносимостта.

###### *Ефект на средства за намаляване на стомашната киселинност*

Не са наблюдавани клинично значими разлики в плазмената експозиция на рипретиниб и DP-5439, когато QINLOCK е прилаган едновременно с пантопразол (инхибитор на протонната помпа).

###### *Лекарствени транспортери*

На базата на *in vitro* данни лекарствените продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. циклоспорин А, елтромбопаг), следва да се използват с повишено внимание в комбинация с QINLOCK, тъй като е възможно повишаване на плазмените концентрации на рипретиниб или DP-5439.

##### Ефект на рипретиниб върху други лекарствени продукти

###### *Селективни субстрати на CYP изоформи*

Изследванията *in vitro* сочат, че рипретиниб може да инхибира CYP2C8. QINLOCK трябва да се използва с повишено внимание в комбинация със субстрати на CYP2C8 (напр. репаглинид, паклитаксел), тъй като едновременното приложение може да доведе до увеличаване на експозицията на субстратите на CYP2C8.

Не е известен нетният ефект от инхибирането на CYP3A4 в червата и системната индукция на CYP3A4 *in vivo*. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на рипретиниб с чувствителни субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, такролимус) или такива, които се метаболизират предимно в червата (напр. мидазолам).

Рипретиниб и DP-5439 индуцират CYP2B6 *in vitro*. Едновременното приложение на рипретиниб със субстрати на CYP2B6 с тесен терапевтичен индекс (напр. ефавиренц) може да доведе до загуба на тяхната ефикасност.

Рипретиниб и DP-5439 регулират низходящо CYP1A2 *in vitro*. Едновременното приложение на рипретиниб със субстрати на CYP1A2 с тесен терапевтичен индекс (напр. тизанидин) може да доведе до повишени концентрации и се препоръчва наблюдение.

Не е известно дали рипретиниб може да намали ефективността на системно действащи хормонални контрацептиви, затова жените, които ги използват, трябва да добавят бариерен метод.

#### *Лекарствени транспортери*

Проучванията *in vitro* предполагат, че рипретиниб е инхибитор на P-gp и BCRP. DP-5439 е субстрат за P-gp и BCRP. DP-5439 е инхибитор на BCRP и протеин 1 за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE-1).

Лекарствените продукти, които са субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин, дабигатран етексилат), следва да се използват внимателно в комбинация с QINLOCK поради вероятността от повишаване на плазмените концентрации на тези субстрати.

QINLOCK следва да се използва с повишено внимание в комбинация със субстрати на BCRP (напр. розувастатин, сулфасалазин и иринотекан) и субстрати на MATE-1 (напр. метформин), тъй като едновременното приложение на QINLOCK със субстрати на BCRP и MATE-1 може да доведе до увеличаване на тяхната експозиция. Не са провеждани клинични проучвания със субстрати на BCRP или MATE-1.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал и мъжете с партньорки с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани, че QINLOCK може да причини увреждане на фетуса и трябва да гарантират ефективна контрацепция по време на лечението и поне 1 седмица след последната доза QINLOCK (вж. точка 4.4).

Статусът по отношение на бременност при жените с репродуктивен потенциал следва да се проверява преди започване на лечение с QINLOCK и по време на лечението.

Въздействието на QINLOCK върху хормоналните контрацептиви не е изследвано. Добавете бариерен метод, ако за контрацепция се използват системни хормонални контрацептиви.

### Бременност

Липсват данни от употребата на рипретиниб при бременни жени.

Въз основа на неговия механизъм на действие се предполага, че рипретиниб причинява увреждане на фетуса, когато се прилага по време на бременност, а проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точки 4.4 и 5.3). QINLOCK не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с рипретиниб.

### Кърмене

Не е известно дали рипретиниб/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с QINLOCK и поне 1 седмица след последната доза.

### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на фостаматиниб върху фертилитета при хора. Въз основа на находките при проучвания при животни мъжкият и женският фертилитет може да бъде компрометиран от лечение с QINLOCK (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

QINLOCK не повлиява способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти се съобщава за умора след прилагане на QINLOCK. Ако пациентът изпитва умора, това може да повлияе на способността му да шофира или да работи с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

В двойнослепия, рандомизирано (2:1), плацебо-контролирано проучване фаза 3 (INVICTUS) 129 участници с диагноза авансирал ГИСТ, при които има неуспех при поне 3 одобрени предходни линии на лечение, са рандомизирани на QINLOCK (n=85) или плацебо (n=44) (вж. точка 5.1). В проучването DCC-2618-01-001 Фаза 1 са включени общо 277 пациенти с напреднали злокачествени образувания, като 218 пациенти са лекувани с препоръчителната във Фаза 2 доза 150 mg QINLOCK веднъж дневно.

Медианата на продължителност на лечението с QINLOCK в двойнослепия период на проучването INVICTUS е 5,49 месеца.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции ( $\geq 25\%$ ) при пациенти, лекувани с QINLOCK в сборната популация за оценка на безопасността (n = 392), са умора (51,0 %), алопеция (50,8 %), гадене (39,8 %), миалгия (37,8 %), запек (37,2 %), диария (32,7 %), PPES (29,8 %), понижено тегло (26,5 %) и повръщане (25,8 %).

Нежеланите реакции ( $\geq 10$  до  $<25\%$ ), наблюдавани при пациенти, лекувани с QINLOCK в сборната популация за оценка на безопасността (n=392), са повишена липаза (23,7 %), мускулни спазми (23,7 %), артралгия (21,2 %), главоболие (20,7 %), диспнея (20,2 %), хипертония (19,4 %), суха кожа (17,6 %), болка в гърба (15,6 %), кашлица (15,6 %), повишен билирубин в кръвта (14,0 %), периферен оток (13,8 %), хипофосфатемия (12,2 %), болка в крайник (12,0 %), пруритус (11,0 %) и себорейна кератоза (11,0 %).

Нежеланите реакции степен 3/4 ( $\geq 2\%$ ), наблюдавани при пациенти, лекувани с QINLOCK в сборната популация за оценка на безопасността (n=392), са повишена липаза (14,8 %), анемия (14,0 %), коремна болка (8,2 %), хипертония (6,9 %), умора (4,1 %), хипофосфатемия (4,1 %), повръщане (2,6 %), диспнея (2,0 %), диария (2,0 %) и повишен билирубин в кръвта (2,0 %). Сериозните нежелани реакции ( $\geq 1\%$ ), наблюдавани при пациенти, лекувани с QINLOCK, са анемия (3,8 %), диспнея (2,3 %), повръщане (2,0 %), гадене (1,8 %), умора (1,5 %), повишен билирубин в кръвта (1,3 %), запек (1,0 %) и мускулна слабост (1,0 %).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Общият профил на безопасност на QINLOCK се основава на сборни данни от 392 пациенти (сборна популация за оценка на безопасността), които са получили най-малко 1 доза QINLOCK. Проведени са две клинични проучвания на QINLOCK при възрастни пациенти с напреднали злокачествени образувания, които формират основата на общата оценка на безопасността: основно проучване фаза 3 при възрастни пациенти с ГИСТ – проучване DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (вж. точка 5.1) и открито, провеждано за пръв път при хора проучване при възрастни пациенти с напреднали злокачествени образувания (проучване DCC-2618-01-001).

Двойнослепият период на проучването INVICTUS формира основата за определяне на нежеланите реакции. Възникващите при лечението нежелани събития, които са били поне 5 % повече в рамото с QINLOCK в сравнение с рамото с плацебо, и тези, които са били поне 1,5 пъти повече в рамото с QINLOCK в сравнение с рамото с плацебо в INVICTUS, се считат за нежелани лекарствени реакции. Възникващите при лечението нежелани събития, установени в рамките на проучването INVICTUS, също са оценени в сборната популация за оценка на безопасността (n=392). Тези събития се считат за нежелани лекарствени реакции според оценката на възложителя. Те са класифицирани по системо-органен клас и е използван най-

подходящият термин по MedDRA за описание на определена реакция и нейните синоними и сродни състояния.

Тежестта на нежеланите лекарствени реакции е оценена въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), определящи степен 1 = лека, степен 2 = умерена, степен 3 = тежка, степен 4 = животозастрашаваща, и степен 5 = смърт.

Честотата се определя по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) и са показани в таблица 2. В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, съобщени в INVICTUS и проучване DCC-2618-01-001**

|                                                                                               |                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)</b> |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Себорейна кератоза                                                                                          |
| Чести                                                                                         | Меланоцитен невус, кожни папиломи, сквамозноклетъчен карцином на кожата <sup>a</sup> , фиброзен хистиоцитом |
| Нечести                                                                                       | Малигнен меланом                                                                                            |
| <b>Нарушения на ендокринната система</b>                                                      |                                                                                                             |
| Чести                                                                                         | Хипотиреоидизъм                                                                                             |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                                                   |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Хипофосфатемия                                                                                              |
| <b>Психични разстройства</b>                                                                  |                                                                                                             |
| Чести                                                                                         | Депресия                                                                                                    |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                                          |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Главоболие                                                                                                  |
| Чести                                                                                         | Периферна сензорна невропатия                                                                               |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                                                                     |                                                                                                             |
| Чести                                                                                         | Сърдечна недостатъчност <sup>b</sup> , тахикардия                                                           |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                                       |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Хипертония <sup>b</sup>                                                                                     |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                                         |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Диспнея, кашлица                                                                                            |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                                              |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Гадене, запек, диария, повръщане                                                                            |
| Чести                                                                                         | Стоматит, болка в горната част на корема                                                                    |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                                                 |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Алоpecia, RPES, суха кожа, сърбеж                                                                           |
| Чести                                                                                         | Хиперкератоза, макулопапулозен обрив, генерализиран пруритус, акнеiformен дерматит                          |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>                        |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Миалгия, мускулни спазми, артралгия, болка в гърба, болка в крайник                                         |
| Чести                                                                                         | Мускулна слабост, мускулно-скелетна болка в гърдите                                                         |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                                       |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Умора, периферен оток                                                                                       |
| <b>Изследвания</b>                                                                            |                                                                                                             |
| Много чести                                                                                   | Понижено тегло, повишена липаза, повишен билирубин в кръвта                                                 |
| Чести                                                                                         | Повишена аланинаминотрансфераза                                                                             |

<sup>a</sup>Сквамозноклетъчен карцином на кожата (сквамозноклетъчен карцином на кожата, кератоакантом, сквамозноклетъчен карцином на главата и шията)

<sup>b</sup>Сърдечна недостатъчност (сърдечна недостатъчност, остра левокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, диастолна дисфункция)

®Хипертония (хипертония, повишено кръвно налягане)

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPES)

В двойнослепия период на проучването INVICTUS PPES се съобщава при 19 от 85 (22,4 %) пациенти в рамото с QINLOCK и при нито един от пациентите в плацебо рамото. PPES води до прекратяване на приложението при 1,2 % от пациентите, прекъсване на приложението при 3,5 % от пациентите и намаляване на дозата при 2,4 % от пациентите. Всички случаи са леки или умерени по тежест (58 % степен 1 и 42 % степен 2).

В сборната популация за оценка на безопасността PPES настъпва при 29,8 % от 392 пациенти, включително нежелани реакции степен 3 при 0,5 %. Медианата на времето до началото и продължителността на първото събитие е съответно 8,1 седмици (диапазон: 0,3 седмица до 112,1 седмици) и 24,3 седмици (диапазон: 0,9 седмица до 191,7 седмици). Вижте раздели 4.2 и 4.4 за допълнителна информация.

##### Хипертония

В двойнослепия период на проучването INVICTUS има по-висока честота на хипертония (всички събития, независимо от причинно-следствената връзка) при пациенти, лекувани с QINLOCK (15,3 %), спрямо 4,7 % при пациентите, приемали плацебо.

В сборната популация за оценка на безопасността хипертония настъпва при 19,4 % от 392 пациенти, включително нежелани реакции степен 3 при 6,9 %. Вижте раздели 4.2 и 4.4 за допълнителна информация.

##### Сърдечна недостатъчност

В двойнослепия период на проучването INVICTUS сърдечна недостатъчност (всички събития, независимо от причинно-следствената връзка) настъпва при 1,2 % от 85 пациенти, които са получавали QINLOCK. Сърдечната недостатъчност води до прекратяване на приложението при 1,2 % от 85 пациенти, които са получавали QINLOCK.

В сборната популация за оценка на безопасността сърдечна недостатъчност настъпва при 1,5 % от 392 пациента, включително нежелани реакции степен 3 при 1,0 %.

В сборната популация за оценка на безопасността 299 от 392 пациенти имат ехокардиограма на изходно ниво и поне една след изходно ниво. Намалена левокамерна фракция на изтласкване степен 3 настъпва при 4,0 % от 299 пациентите.

Вижте точка 4.4 за допълнителна информация.

##### Кожни злокачествени образувания

В двойнослепия период на проучването INVICTUS за CuSCC (всички събития, независимо от причинно-следствената връзка) се съобщава при 5,9 % от 85-мата пациенти, които са приемали QINLOCK. CuSCC на кожата не се съобщава при пациенти, приемали плацебо. Вижте раздели 4.2 и 4.4 за допълнителна информация.

В сборната популация за оценка на безопасността CuSCC се развива при 8,7 % от 392 пациенти, включително нежелани реакции степен 3 при 0,5 %.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма известен специфичен антидот при предозиране на QINLOCK.

В случай на съмнение за предозиране приемът на QINLOCK трябва да се прекрати незабавно, като следва да се започне най-доброто поддържащо лечение от медицински специалист, а пациентът трябва да се наблюдава до клиничното стабилизиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други инхибитори на протеинкиназата; ATC код: L01EX19

#### Механизъм на действие

Рипретиниб е нов инхибитор на тирозинкиназата, който инхибира KIT протоонкоген-рецепторната тирозинкиназа и PDGFRA киназата, включително див тип, първични и вторични мутации. Рипретиниб инхибира и други кинази *in vitro*, например PDGFRB, TIE2, VEGFR2 и BRAF.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *INVICTUS (DCC-2618-03-001 проучване)*

Ефикасността и безопасността на QINLOCK са оценени в рандомизирано (2:1), двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (проучване INVICTUS) при пациенти с неоперабилен, локално авансирал или метастатичен ГИСТ, които са лекувани преди това със или имат непоносимост към поне 3 предходни противоракови терапии, включително лечение с иматиниб, сунитиниб и регорафениб. Рандомизацията е стратифицирана по предходни линии на терапия (3 спрямо  $\geq 4$ ) и функционален статус по скалата на Източната кооперативна онкологична група (ECOG) (0 спрямо 1 или 2).

Първичният измерител за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS) въз основа на оценка на заболяването от заслепен независим централен преглед (BICR), като се използват модифицирани критерии RECIST 1.1, при които лимфните възли и костните лезии не са таргетни лезии, а прогресивно нарастващ нов туморен възел във вече съществуваща туморна маса трябва да отговаря на специфични критерии, за да се счита за недвусмислено доказателство за прогресия. Вторичните крайни точки за ефикасност включват процент на обективен отговор (ORR) от BICR, обща преживяемост (OS) и съобщено от пациента здравословно състояние, физическа функция (PF) и ролева функция (RF).

Участниците са рандомизирани да получават 150 mg QINLOCK (n=85) или плацебо (n=44) перорално веднъж дневно, прилагани на непрекъснати 28-дневни цикли. Лечението продължава до прогресиране на заболяването или неприемлива токсичност. Отделните терапевтични рамена са разслепени към момента на прогресия на заболяването, както е оценено от BICR прегледа, и на всички пациенти в рамото на плацебо е предложено да преминат на QINLOCK.

Демографските характеристики са на средна възраст 60 години (29 до 83 години), като 79 (61,2 %) от пациентите са на възраст 18-64 години, 32 (24,8 %) от пациентите са на възраст 65-74 години и 18 (13,9 %) от пациентите са на възраст  $\geq 75$  години (не са рандомизирани пациенти  $\geq 85$  години); мъже (56,6 %); европейци (75,2 %); и ECOG 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) или 2 (8,5 %). Шестдесет и три процента (63 %) от пациентите са получили 3 предходни терапии, а приблизително 37 % са получили 4 или повече предходни терапии. Шестдесет и шест процента (66 %) от пациентите, рандомизирани на плацебо, са преминали на QINLOCK по време на отворения период.

При първичния анализ (дата на заключване на данните 31 май 2019 г.) QINLOCK е сравнен с плацебо в проучването INVICTUS. Демонстрирана е полза от QINLOCK за PFS при всички оценени подгрупи пациенти. Медианата на PFS, както е определено от BICR (месеци) (95 % CI) е 6,3 (4,6, 6,9) за QINLOCK спрямо 1,0 (0,9, 1,7) за плацебо, HR (95 % CI) 0,15 (0,09, 0,25) р-стойност < 0,0001. Вторичната крайна точка ORR (%) е 9,4 (4,2, 18) за QINLOCK спрямо 0 (0,8) за плацебо, р-стойност 0,0504 и не е статистически значима. Медианата на OS (месеци) (95 % CI) е 15,1 (12,3, 15,1) за QINLOCK спрямо 6,6 (4,1, 11,6) за плацебо, номинална р-стойност 0,0004. OS не е оценена за статистическата значимост като резултат от процедурата за секвенциален анализ за вторичните крайни точки на ORR и OS.

Резултатите за PFS, ORR и OS от по-скорошна дата на заключване на данните (10 август 2020 г.) са показани в таблица 3 и фигури 1 и 2. Резултатите за PFS са подобни при подгрупите въз основа на възраст, пол, регион, статус по ECOG и брой на предходни линии на терапия.

**Таблица 3: INVICTUS – Резултати за ефикасност (към 10 август 2020 г.)**

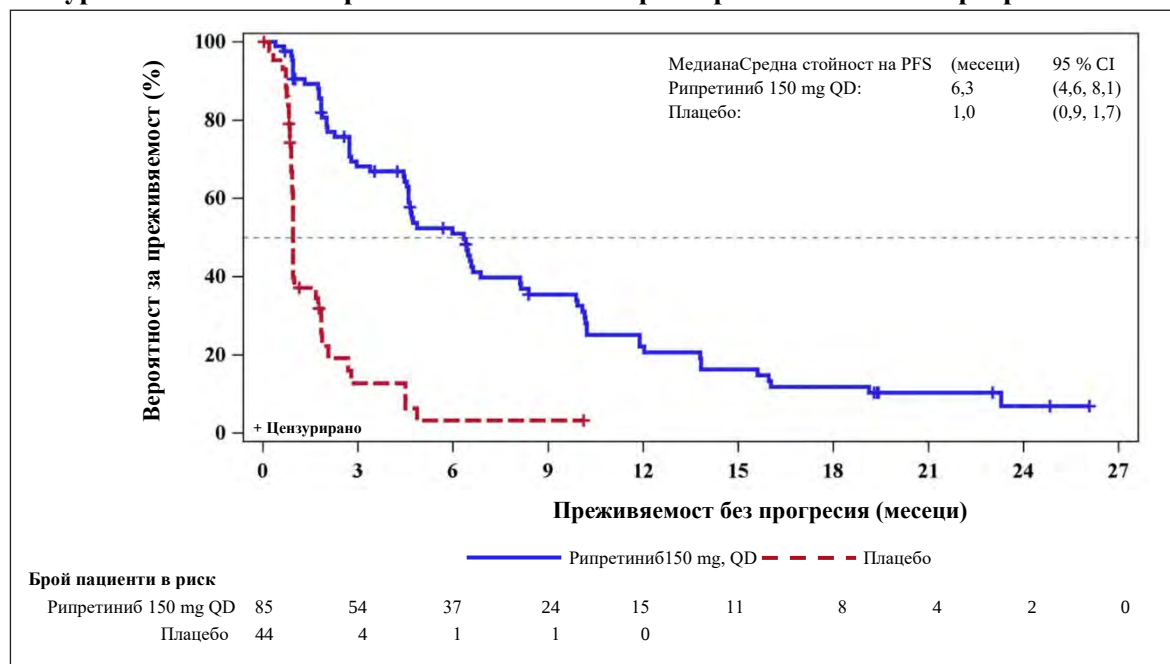
|                                   | QINLOCK<br>(n = 85) | Плацебо<br>(n = 44) |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|
| PFS <sup>a</sup>                  |                     |                     |
| Брой събития (%)                  | 68 (80)             | 37 (84)             |
| Прогресивно заболяване            | 62 (73)             | 32 (73)             |
| Смъртни случаи                    | 6 (7)               | 5 (11)              |
| Медиана на PFS (месеци) (95 % CI) | 6,3 (4,6, 8,1)      | 1,0 (0,9, 1,7)      |
| HR (95 % CI) <sup>б</sup>         | 0,16 (0,10, 0,27)   |                     |
| ORR <sup>a</sup>                  |                     |                     |
| ORR (%)                           | 11,8                | 0                   |
| (95 % CI)                         | (5,8, 20,6)         | (0, 8)              |
| OS                                |                     |                     |
| Брой смъртни случаи (%)           | 44 (52)             | 35 (80)             |
| Медиана на OS (месеци) (95 % CI)  | 18,2 (13,1, NE)     | 6,3 (4,1, 10,0)     |
| HR (95 % CI) <sup>б</sup>         | 0,42 (0,27, 0,67)   |                     |

BICR = заслепен независим централен преглед; CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; ORR = процент на обективен отговор; NE = не е оценима; PFS = преживяемост без прогресия; OS = обща преживяемост

<sup>a</sup> Оценено въз основа на BICR.

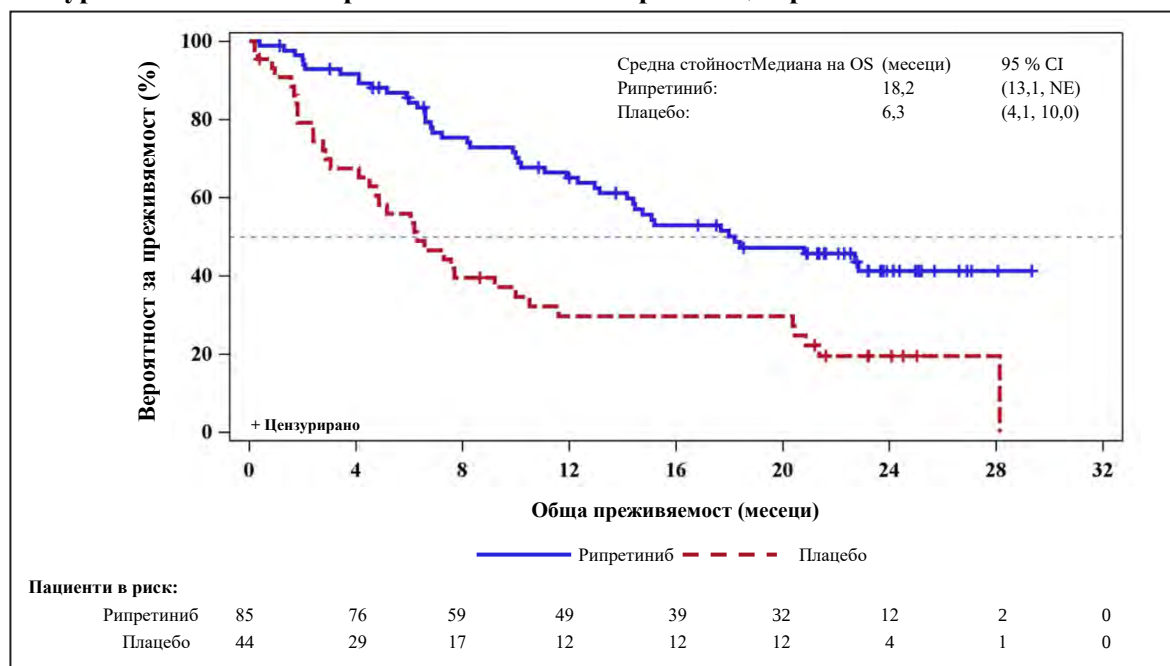
<sup>b</sup> Коефициентът на риск се основава на пропорционалния регресионен модел на Сох. Този модел включва лечение и фактори за стратифициране на рандомизацията като постоянни фактори.

**Фигура 1: INVICTUS – Криви на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Дата на заключване на данните 10 август 2020 г.

**Фигура 2: INVICTUS – Криви на Каплан-Майер за обща преживяемост<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Дата на заключване на данните 10 август 2020 г.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с QINLOCK във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на ГИСТ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Рипретиниб достига пикови плазмени концентрации при медиана 4 часа след перорално приложение на единична доза рипретиниб 150 mg (приложен като три таблетки, всяка

съдържаща 50 mg). Средната (CV%)  $AUC_{0-\infty}$  след единична доза 150 mg рипретиниб е съответно 9 856 (39 %) и 8 146 (56 %)  $ng \cdot h/ml$  за рипретиниб и DP-5439.

Приложението с храна с високо съдържание на мазнини повишава  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  съответно с 30 % и 22 %. DP-5439  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  са по-високи съответно с 47 % и 66 %.

#### Разпределение

Както рипретиниб, така и неговият активен метаболит DP-5439 се свързват с плазмените протеини  $\geq 99$  %. Средният (CV%) привиден обем на разпределение ( $V_{ss}/F$ ) е приблизително 302 (35 %) l за рипретиниб и 491 (38 %) l за DP-5439.

#### Биотрансформация

CYP3A4/5 е основният изоензим, който участва в метаболизма на рипретиниб и неговия активен метаболит DP-5439, докато CYP2C8 и CYP2D6 участват в незначителна степен.

#### Елиминиране

След перорално приложение на единична доза рипретиниб 150 mg при хора средният (CV%) привиден перорален клирънс ( $CL/F$ ) е съответно 15,2 (39 %) и 17,9 (56 %) l/час за рипретиниб и DP-5439. Средният (CV %) полуживот ( $t_{1/2}$ ) е съответно 12,6 (17 %) и 15,6 (23 %) часа за рипретиниб и DP-5439.

Системното елиминиране на рипретиниб не се дължи основно на бъбреците, като 0,02 % и 0,1 % от дозата рипретиниб се екскретират съответно под формата на рипретиниб и DP-5439 в урината и 34 % и 6 % от дозата рипретиниб се екскретират съответно като рипретиниб и DP-5439 в изпражненията.

#### Пропорционалност на дозата

В дозовия диапазон от 20-250 mg експозицията на рипретиниб и DP-5439 PK изглежда е по-малко от пропорционална на дозата, особено при дози рипретиниб, по-високи от 150 mg.

#### Зависимост от времето

Стационарно състояние се постига в рамките на 14 дни.

#### Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на QINLOCK въз основа на възраст (19 до 87 години), пол, раса (европеидна, негроидна, монголоидна), телесно тегло (39 до 138 kg) и тумор (GIST или други солидни тумори).

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

В клиничните проучвания не са наблюдавани значими разлики в експозицията между пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане ( $CL_{Cr}$  30 до 89 ml/min, изчислен по Cockcroft-Gault) и пациенти с нормална бъбречна функция. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане. Фармакокинетичните данни и данните за безопасност на QINLOCK при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr}$  15 до 29 ml/min, изчислен по Cockcroft-Gault) са ограничени. Не може да се направи препоръка за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

В клиничните проучвания не са наблюдавани значими разлики в експозицията между пациенти с леко (общ билирубин  $\leq$  горна граница на нормата (ГГН) и  $ASAT > ГГН$ , или общ билирубин  $> ГГН$  до  $\leq 1,5 \times ГГН$  и всяка стойност на  $ASAT$ ) чернодробно увреждане и с нормална чернодробна функция. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Фармакокинетиката и безопасността на QINLOCK при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане не са проучени; в тази подгрупа не може да се направи препоръка за дозиране (вж. точка 4.2).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на рипретиниб е оценен при плъхове и кучета с продължителност до 13 седмици. При плъхове е регистриран възпалителен отговор, свързан с промени в кожата (промяна в цвета, лезии) (приблизително 1,12 пъти експозицията при хора при дози 150 mg веднъж дневно). Съобщава се за повишена чернодробна ензимна активност и при двата вида (приблизително 1,12 и 1,3 пъти експозицията при хора на 150 mg веднъж дневно, съответно при плъхове и кучета). Кучетата са показали стомашно-чревни ефекти (повръщане и/или абнормни изпражнения) (приблизително 1,3 пъти експозицията при хора при 150 mg веднъж дневно) и възпалителен отговор, проявен със сериозни кожни лезии (приблизително 0,14 пъти експозицията при хора при 150 mg веднъж дневно).

#### Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с рипретиниб.

#### Генотоксичност

При *in vitro* микронуклеарен анализ е установено, че рипретиниб е положителен. Ripretinib не е мутагенен при *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames), нито при *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък от плъхове, което показва липса на значителен генотоксичен риск.

#### Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

Не са провеждани специални проучвания за фертилитета при мъжки и женски животни с рипретиниб. В 13-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при мъжки плъхове обаче е установена дегенерация на семиниферния епител на тестисите и клетъчен дебрис в епидидима при мъжки животни, на които са приложени 30 или 300 mg/kg/ден, но се считат за достатъчно тежки да повлияят върху репродукцията само при доза 300 mg/kg/ден (приблизително 1,4 пъти експозицията при хора при 150 mg веднъж дневно).

В основно проучване за ембриофеталното развитие рипретиниб е тератогенен при плъхове, което включва свързани с дозата малформации, предимно свързани с висцералната и скелетната система, при доза на майката 20 mg/kg/ден (приблизително 1,0 път експозицията при хора при 150 mg веднъж дневно). Освен това при 5 mg/kg/ден вече се наблюдават изменения в скелета. Поради това NOAEL за развитието за рипретиниб е установено при 1 mg/kg/ден (приблизително 0,02 пъти експозицията при хора при 150 mg веднъж дневно).

Не е проведено проучване за ефектите на рипретиниб върху пре-/постнаталното развитие.

#### Фототоксичност

Рипретиниб показва потенциал за фотодразнене/фототоксичност на базата на абсорбция във UV – видимия спектър (над 290 nm). *In vitro* оценката на фототоксичността в 3T3 миши фибробласти предполага, че рипретиниб показва потенциал за фототоксичност при клинично значими концентрации след експозиция на UVA и UVB радиация.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Кросповидон (E1202)  
Хипромелоза ацетат сукцинат  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E470b)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Силициев диоксид, колоиден хидратиран (E551)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка като бутилката да бъде плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от бял полиетилен с висока плътност (HDPE), защитена от отваряне с фолио от алуминий/полиетилен (PE) и бяла полипропиленова (PP), защитена от деца капачка, съдържаща една опаковка от PE със сушител силикагел. Всяка бутилка съдържа 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 ноември 2021 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт можете да намерите на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

QINLOCK 50 mg таблетки  
рипретиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg рипретиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки  
90 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка като бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

QINLOCK 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

QINLOCK 50 mg таблетки  
рипретиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg рипретиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки  
90 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка като бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                  |             |
|------------------|-------------|
| EU/1/21/1569/001 | 30 таблетки |
| EU/1/21/1569/002 | 90 таблетки |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **QINLOCK 50 mg таблетки** рипретиниб (ripretinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява QINLOCK и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете QINLOCK
3. Как да приемате QINLOCK
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате QINLOCK
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява QINLOCK и за какво се използва**

QINLOCK е лекарство за рак, съдържащо активното вещество рипретиниб, инхибитор на протеинкиназата. Инхибиторите на протеинкиназата се използват за лечение на рак, като спират активността на определени белтъци, които участват в растежа и разпространението на раковите клетки.

QINLOCK се използва за лечение на **възрастни с гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ)**, рядък вид **рак на храносмилателната система, включително стомаха и червата**, който:

- се е разпространил в други части на тялото или не може да бъде отстранен по хирургичен път
- е лекуван с най-малко 3 предходни лекарства за рак, включително иматиниб.

Ако имате някакви въпроси относно действието на QINLOCK или защо това лекарство е предписано на Вас, моля попитайте Вашия лекар.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете QINLOCK**

**Не приемайте QINLOCK, ако сте алергични към рипретиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).**

## Предупреждения и предпазни мерки

### **Преди да приемете QINLOCK, говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако имате или преди сте имали:**

- високо кръвно налягане. Вашият лекар ще проверява кръвното Ви налягане преди и по време на лечението с QINLOCK и, ако е необходимо, може да Ви даде лекарство за лечение на високо кръвно налягане.
- сърдечни заболявания. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания, за да прецени как функционира сърцето Ви преди и по време на лечението с QINLOCK.
- чернодробни или бъбречни проблеми.

### **Когато приемате QINLOCK, говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако:**

- забележите зачервяване, болка, подуване или мехури по дланите или ходилата си. Това е кожен проблем, наречен синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES). Вашият лекар може да продължи лечението, да промени дозата или да спре лечението, докато състоянието Ви се подобри (вж. точка 4).
- забележите неочаквани промени в кожата, например нова брадавица, отворена рана или червеникава подутина, която кърви или не заства, или промяна в размера или цвета на бенка. QINLOCK може да увеличи риска от някои видове рак на кожата (вж. точка 4). Вашият лекар ще проверява кожата Ви при започване на лечение с QINLOCK и рутинно по време на лечението. Важно е да проверявате кожата си редовно.
- имате рани от скорошна операция, които не застават според очакваното. QINLOCK може да повлияе на начина на заставане на раните. Вашият лекар може да реши временно да прекрати лечението с QINLOCK няколко дни преди хирургичната намеса и до заставане на раната Ви след хирургичната интервенция. Вашият лекар ще реши кога отново да започне QINLOCK. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако в бъдеще имате планирани операции.
- усещате умора, не Ви достига въздух, забележите изпъкнали вени на шията или подуване на корема, глезените или подбедриците, докато приемате QINLOCK, това може да са симптоми на сърдечна недостатъчност (вж. точка 4).
- кожата или очите Ви да станат по-чувствителни към слънчева светлина или други форми на светлина. Не се излагайте на пряка слънчева светлина, солариум и други източници на ултравиолетово лъчение докато приемате това лекарство. Когато сте изложени на силна слънчева светлина, трябва да носите защитно облекло и да използвате крем с висок слънцезащитен фактор.

### **Важна информация за жените и мъжете относно контрацепцията**

QINLOCK може да причини увреждане на нероженото Ви бебе. **Не** забременявайте, докато приемате QINLOCK. Използвайте ефективна контрацепция по време на лечението и поне 1 седмица след последната доза QINLOCK, ако сте жена с детероден потенциал или мъж с партньорка с детероден потенциал. Ако използвате хормонална контрацепция, добавете бариерна контрацепция (като например презервативи). Вижте раздел „Контрацепция, бременност, кърмене и фертилитет“.

### **Деца и юноши**

**Не** прилагайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, защото не е проучено в тази възрастова група.

### **Други лекарства и QINLOCK**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

QINLOCK може да повлияе на начина на действие на някои лекарства. Освен това някои лекарства могат да повлияят на начина на действие на QINLOCK.

По-специално **кажете на Вашия лекар**, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (като например кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол)
- лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции (като например еритромицин, кларитромицин, рифампицин)
- лекарства, използвани за лечение на ХИВ (като например ритонавир, ефавиренц, етравирин)
- лекарства, използвани за епилепсия или гърчове (като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал);
- лекарства, използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (като например дигоксин)
- лекарства, използвани за предотвратяване на инсулт или опасни кръвни съсиреци (като например дабигатран етексилат)
- лекарства, използвани за понижаване на повишен холестерол (като например розувастатин)
- лекарства, използвани за намаляване на кръвната глюкоза или за лечение на диабет (като например репаглинид или метформин);
- лекарства, използвани за лечение на тежко възпаление на червата и ревматично възпаление на стави (като например сулфасалазин)
- лекарства, използвани за лечение на рак (като паклитаксел или иринотекан)
- лекарства, които се използват за предотвратяване на отхвърлянето на орган (като например циклоспорин, такролимус)
- лекарства, използвани за лечение на нисък брой тромбоцити в кръвта (като например елтромбопаг)
- лекарства, използвани за лечение на мускулни спазми (като например тизанидин);
- лекарства, използвани за облекчаване на тревожност преди процедури (като например мидазолам);
- билкови препарати, използвани за лечение на депресия и тревожност, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

### **QINLOCK с храни и напитки**

Сокът от **грейпфрут** може да промени количеството на QINLOCK в организма Ви. По време на лечението с това лекарство не се препоръчва да пиете сок от грейпфрут или да ядете грейпфрут.

### **Контрацепция, бременност, кърмене и фертилитет**

#### Контрацепция

Както жените с детероден потенциал, така и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 1 седмица след завършване на лечението. Ако се използва хормонална контрацепция, трябва да се добави бариерен метод (например презервативи).

#### Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, не трябва да приемате това лекарство, освен ако Вашият лекар не е преценил, че е необходимо лечение с QINLOCK. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

**Не** забременявайте, докато се лекувате с QINLOCK.

Ако сте пациент мъж с партньорка, който е бременна или може да забременее, трябва да използвате бариерен метод (например презервативи) по време на полов акт, по време на лечението и най-малко 1 седмица след завършване на лечението. Това лекарство може да навреди на нероденото Ви бебе.

Ако сте мъж и партньорката Ви забременее по време на лечението с QINLOCK, незабавно уведомете Вашия лекар.

Жена с детероден потенциал ще трябва да прави тестове за бременност преди началото на лечението с QINLOCK и по време на лечението.

#### Кърмене

**Не** кърмете бебето си по време на лечение с QINLOCK и в продължение на най-малко 1 седмица след завършване на лечението, тъй като това лекарство може да причини **сериозни нежелани реакции** при Вашето бебе. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите.

#### Фертилитет

QINLOCK може да засегне фертилитета при мъже и жени. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете QINLOCK.

#### **Шофиране и работа с машини**

QINLOCK не влияе пряко върху на способността Ви за шофиране или работа с машини. Ако се почувствате зле или много уморени по време на лечението с QINLOCK, не трябва да шофирате или да работите с машини, докато не почувствате, че е безопасно да го направите.

#### **QINLOCK съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

### **3. Как да приемате QINLOCK**

QINLOCK ще Ви бъде предписан от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарства.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната дневна доза е **три таблетки от 50 mg (150 mg)** веднъж дневно. **Приемайте** таблетките по **едно и също време всеки ден** със или без храна. Погълчайте таблетките цели с чаша вода и не дъвчете, не ги разделяйте или разтрошавайте. Не приемайте таблетки, които са счупени, пукнати или повредени по друг начин, тъй като не са известни ефектите от приемането на таблетки, които не са цели.

Ако трябва да приемате определени други лекарства едновременно с QINLOCK, Вашият лекар може да промени дозата на три таблетки от 50 mg (150 mg) два пъти дневно.

Обикновено ще приемате QINLOCK, докато имате полза от него и не страдате от неприемливи нежелани реакции (вижте точка 4); Вашият лекар обаче може да намали дозата Ви или може да реши да прекъсне или спре лечението временно или окончателно, ако е необходимо.

#### Ако имате чернодробни или бъбречни проблеми

Докато се лекувате с QINLOCK, Вашият лекар ще наблюдава по-внимателно функцията на черния дроб или бъбреците.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза QINLOCK**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, **потърсете спешна медицинска помощ**.

#### **Ако сте пропуснали да приемете QINLOCK**

Какво да направите, ако сте пропуснали да приемете това лекарство, зависи от това кога си спомните за дозата, която е била забравена. Ако е:

- 8 часа или по-малко (4 часа или по-малко за дози от 150 mg два пъти дневно), след като е трябвало да бъде приета, вземете пропуснатата доза веднага, щом си спомните. След това приемете следващата доза, както обикновено.
- повече от 8 часа след (повече от 4 часа за дози от 150 mg два пъти дневно) времето, когато е трябвало да бъде приета, пропуснете тази доза. След това приемете следващата доза в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако повърнете, докато приемате QINLOCK**

Ако след приема на това лекарство повърнете, **не** приемайте допълнителна доза, а продължете както обикновено. Приемете следващата доза таблетки на следващия ден в обичайното време и информирайте Вашия лекар, ако сте повърнали.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Сериозни нежелани реакции**

**Потърсете спешна медицинска помощ**, ако получите някоя от следните **сериозни нежелани реакции** (вижте точка 2):

- **Кожни проблеми** (т.нар. „синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия“) Синдромът на палмарно-плантарна еритродисестезия е много честа нежелана реакция при прием на това лекарство. Ако при Вас се появи:
  - зачервяване, болка, подуване или мехури по дланите на ръцете или ходилата,
 Вашият лекар може да продължи лечението Ви, да промени дозата Ви или да спре лечението, докато състоянието Ви се подобри.
- **Високо кръвно налягане** Високото кръвно налягане е много честа нежелана реакция при прием на това лекарство. Ако при Вас се появи:
  - главоболие, усещане за световъртеж или замаяност, това може да са симптоми на високо кръвно налягане,
 Вашият лекар може да промени дозата или да спре лечението, докато състоянието Ви се подобри.
- **Сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност)** При прием на това лекарство сърдечната недостатъчност е често срещана нежелана реакция. Ако усещате:
  - силна умора, задух, подути стъпала и/или глезени;
 това може да са симптоми на сърдечни проблеми.

### **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако получите:**

- **Рак на кожата** Лечението с QINLOCK може да доведе до някои видове рак на кожата, като т.нар. „плоскоклетъчен карцином на кожата“ и „меланом“. Кажете на Вашия лекар, ако забележите промени по кожата по време на лечението, включително нова брадавица, открита рана или червеникава подутина, която кърви или не зараства, или промяна в размера или цвета на бенка. Вашият лекар ще проверява кожата Ви при започване на лечение с QINLOCK и рутинно по време на лечението (вижте точка 2).

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене
- запек
- диария
- повръщане
- болка в ставите
- главоболие
- задух
- кръвни изследвания, които показват повишени нива на билирубин, вещество, което се произвежда от черния дроб
- кръвни изследвания, показващи повишени нива на липаза, ензим, участващ в храносмилането
- кръвни изследвания, показващи понижени нива на фосфат
- умора
- косопад
- болка в мускулите
- загуба на тегло
- мускулни спазми
- суха кожа
- болки в гърба
- кашлица
- подуване на ръцете и подбедриците
- болка в ръцете или краката
- сърбеж
- неракови кожни лезии

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- ранички в устата
- коремна (абдоминална) болка
- увреждане на периферната нервна система (изтръпване и мравучкане на краката или ръцете, парене, пробождаща или стрелкаща болка в засегнатите участъци, загуба на равновесие и координация и мускулна слабост, особено в краката)
- кожни реакции като лющене и възпаление на кожата, обрив, който изглежда като плоска зачервена област върху кожата, която е покрита с малки пъпчици или акне
- отклонения в чернодробните изследвания (възможно увреждане на черния дроб, показано чрез кръвни изследвания)
- депресия
- понижена активност на щитовидната жлеза
- слабост
- болка в гръдния кош
- ускорена сърдечна дейност

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате QINLOCK**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка като бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на намеса.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа QINLOCK**

- Активното вещество е рипретиниб. Всяка таблетка съдържа 50 mg рипретиниб.
- Другите съставки са кросповидон (E1202), хипромелоза ацетат сукцинат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (E470b), микрокристална целулоза (E460) и колоиден хидратиран силициев диоксид (E551) (вижте точка 2 „QINLOCK съдържа лактоза“).

### **Как изглежда QINLOCK и какво съдържа опаковката**

Таблетките QINLOCK са бели до почти бели, с овална форма и с вдлъбнато релефно означение „DC1“ от едната страна.

Всяка бутилка е защитена от деца и съдържа 30 или 90 таблетки заедно със сушител. Бутилките са защитени от отваряне с фолио от алуминий/полиетилен (PE). Сушителът е направен от материал, абсорбиращ влагата и е поставен в малка опаковка, за да предпазва таблетките от влага. Винаги съхранявайте сушителя в бутилката и не го поглъщайте.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба:

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

#### **НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за рипретиниб, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни за риск от клинични изпитвания, научната литература, спонтанни съобщения и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между рипретиниб и малигнен меланом най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи рипретиниб, трябва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за рипретиниб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) рипретиниб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.