

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

QINLOCK 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ripretinibum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 179 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá oválná tableta o rozměrech přibližně 9 × 17 mm s vyraženým označením „DC1“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek QINLOCK je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST), kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory kinázy, včetně imatinibu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek QINLOCK mají předepisovat lékaři, kteří mají zkušenosti s podáváním protinádorových přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka je 150 mg ripretinibu (tři 50mg tablety) užívaných jednou denně každý den ve stejnou dobu s jídlem nebo nezávisle na jídle.

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku QINLOCK do 8 hodin od doby, kdy ji obvykle užívá, je třeba ho poučit, aby tuto dávku užil co nejdříve a poté si vzal další dávku v pravidelném naplánovaném čase. Jestliže pacient vynechá dávku a uplynulo více než 8 hodin od doby, kdy ji obvykle užívá, je třeba ho poučit, aby vynechanou dávku neužíval a jednoduše pokračoval v obvyklém dávkovacím režimu následující den.

V případě zvracení po podání přípravku QINLOCK nemá pacient užívat substituční dávku a má pokračovat v dávkovacím režimu následující den v obvyklou dobu.

Léčba přípravkem QINLOCK má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita (viz bod 4.4).

Úpravy dávkování

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné přerušit podávání dávky nebo ji snížit. Doporučené snížení dávky v případě nežádoucích účinků je na 100 mg perorálně jednou denně.

Léčbu přípravkem QINLOCK je třeba zcela ukončit u pacientů, kteří netolerují 100 mg perorálně jednou denně. Doporučené úpravy dávkování při léčbě přípravkem QINLOCK v případě nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úpravy dávky přípravku QINLOCK
Syndrom palmoplantární erythrodysestezie (viz body 4.4 a 4.8)	Stupeň 2	- Přípravek vysaďte, dokud není dosažen stupeň ≤ 1 nebo výchozí stav. Jestliže se pacient zotaví do 7 dnů, pokračujte v léčbě stejnou dávkou, v opačném případě pokračujte v léčbě sníženou dávkou. - Jestliže zůstává na stupni ≤ 1 nebo ve výchozím stavu po dobu nejméně 28 dnů, zvažte opětovné zvýšení dávky. - Jestliže se syndrom palmoplantární erythrodysestezie znovu objeví, přípravek vysaďte, dokud není dosažen stupeň ≤ 1 nebo výchozí stav, a poté pokračujte v léčbě sníženou dávkou bez ohledu na dobu potřebnou ke zlepšení.
	Stupeň 3	- Přípravek vysaďte po dobu nejméně 7 dnů nebo dokud není dosažen stupeň ≤ 1 nebo výchozí stav (maximálně po dobu 28 dnů). Pokračujte v léčbě sníženou dávkou. - Jestliže zůstává na stupni ≤ 1 nebo ve výchozím stavu po dobu nejméně 28 dnů, zvažte opětovné zvýšení dávky.
Hypertenze (viz body 4.4 a 4.8)	Stupeň 3	- Je-li pacient symptomatický, přípravek vysaďte, dokud příznaky nevymizí a dokud se krevní tlak neupraví. - Jestliže je krevní tlak upraven na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí stav, pokračujte v léčbě stejnou dávkou, v opačném případě pokračujte v léčbě sníženou dávkou. - Jestliže se hypertenze stupně 3 znovu objeví, přípravek vysaďte, dokud příznaky neodezní a dokud není krevní tlak upraven. Pokračujte v léčbě sníženou dávkou.
	Stupeň 4	Zcela ukončete léčbu.
Systolická dysfunkce levé komory (viz body 4.4 a 4.8)	Stupeň 3 nebo 4	Zcela ukončete léčbu.
Artralgie nebo myalgie (viz bod 4.8)	Stupeň 2	- Přípravek vysaďte, dokud není dosažen stupeň ≤ 1 nebo výchozí stav. Jestliže se pacient zotaví do 7 dnů, pokračujte v léčbě stejnou dávkou, v opačném případě pokračujte v léčbě sníženou dávkou. - Jestliže zůstává na stupni ≤ 1 nebo ve výchozím stavu po dobu nejméně 28 dnů, zvažte opětovné zvýšení dávky.

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úpravy dávky přípravku QINLOCK
		Jestliže se artralgie nebo myalgie znovu objeví, přípravek vysaďte až do dosažení stupně ≤ 1 nebo výchozího stavu a poté pokračujte v léčbě sníženou dávkou bez ohledu na dobu potřebnou ke zlepšení.
	Stupeň 3	- Přípravek vysaďte po dobu nejméně 7 dnů nebo do dosažení stupně ≤ 1 nebo výchozího stavu (maximálně po dobu 28 dnů). Pokračujte v léčbě sníženou dávkou. - Jestliže zůstává na stupni ≤ 1 nebo ve výchozím stavu po dobu nejméně 28 dnů, zvažte opětovné zvýšení dávky.
Další nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3 nebo 4	- Přípravek vysaďte, dokud není dosažen stupeň ≤ 1 nebo výchozí stav (maximálně po dobu 28 dnů), a poté pokračujte v léčbě sníženou dávkou, v opačném případě zcela ukončete léčbu. - Jestliže nedojde k opakování nežádoucího účinku po dobu nejméně 28 dnů, zvažte opětovné zvýšení dávky. - Jestliže se stupeň 3 nebo 4 znovu objeví, zcela ukončete léčbu.

^a Stanovena podle verze 4.03 společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky Národního onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE v4.03).

Souběžně podávané léčivé přípravky

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání léčivých přípravků, které jsou silnými nebo středně silnými induktory CYP3A (viz body 4.4 a 4.5). Jestliže musí být souběžně podáván silný nebo středně silný induktor CYP3A, lze během období souběžného podávání zvýšit frekvenci podávání přípravku QINLOCK. U silných induktorů může být dávka zvýšena ze 150 mg jednou denně na 150 mg dvakrát denně. Pacienty užívající přípravek QINLOCK dvakrát denně je třeba poučit, že pokud vynechají dávku do 4 hodin od doby, kdy ji obvykle užívají, mají vynechanou dávku užít co nejdříve a poté si vzít další dávku v pravidelném naplánovaném čase. Je třeba je také poučit, že pokud vynechají dávku a uplyne více než 4 hodiny od doby, kdy ji obvykle užívají, nemají vynechanou dávku užívat a mají jednoduše pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu. U těchto pacientů se doporučuje pečlivě sledovat celkovou účinnost a bezpečnost.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{clearance kreatininu (Cl}_{\text{kr}}) < 30 \text{ ml/min}$) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla doporučená dávka přípravku QINLOCK stanovena (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyla doporučená dávka přípravku QINLOCK stanovena. U těchto pacientů se doporučuje pečlivě sledovat celkovou bezpečnost (viz bod 5.2).

Starší pacienti

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi staršími (ve věku > 65 let) a mladšími pacienty (ve věku ≤ 65 a ≥ 18 let) (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku QINLOCK u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek QINLOCK je určen k perorálnímu podání.

Tablety je třeba užívat každý den ve stejnou dobu s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz bod 5.2).

Předepisující lékaři mají pacienty poučit, aby tablety polykali celé a nežvýkali je, nedělili ani nedrtili. Pacienti nemají tablety užívat, pokud jsou rozlomené, prasklé nebo jinak porušené, protože potenciální účinky těchto změn nebyly hodnoceny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie

U pacientů léčených ripretinibem se vyskytl syndrom palmoplantární erytrodysestezie (viz bod 4.8). Na základě závažnosti je třeba ripretinib vysadit a poté jej znovu začít podávat ve stejné nebo snížené dávce (viz bod 4.2).

Hypertenze

Při užívání ripretinibu byla pozorována hypertenze (viz bod 4.8). Léčba ripretinibem nesmí být zahájena, pokud není krevní tlak dostatečně pod kontrolou. Krevní tlak je třeba sledovat dle klinické indikace. Na základě závažnosti je třeba ripretinib vysadit a poté jej znovu začít podávat ve stejné nebo snížené dávce nebo zcela ukončit léčbu (viz bod 4.2).

Srdeční selhání

Při užívání ripretinibu bylo pozorováno srdeční selhání (včetně srdečního selhání, akutního srdečního selhání, akutního selhání levé komory a diastolické dysfunkce) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby ripretinibem a během ní (dle klinické indikace) se má ejekční frakce hodnotit pomocí echokardiogramu nebo MUGA skenu (multiple-gated acquisition scan, vícenásobného akvizičního skenu). V případě systolické dysfunkce levé komory stupně 3 nebo 4 je třeba léčbu ripretinibem zcela ukončit (viz bod 4.2). U pacientů s výchozí ejekční frakcí levé komory pod 50 % nebyla bezpečnost ripretinibu hodnocena.

Kožní malignity

U pacientů léčených ripretinibem byly hlášeny spinocelulární karcinom kůže a melanom (viz bod 4.8). Při zahájení léčby ripretinibem a pravidelně během léčby je třeba provádět dermatologické vyšetření. Podezřelé kožní léze je třeba řešit excízi a dermatopatologickým vyšetřením. V léčbě ripretinibem je třeba pokračovat ve stejné dávce.

Komplikace při hojení ran

Nebyly provedeny žádné formální studie hodnotící účinek ripretinibu na hojení ran. Komplikace při hojení ran se mohou vyskytnout u pacientů užívajících léčivé přípravky, které inhibují signální dráhu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Ripretinib má tudíž potenciál nepříznivě ovlivňovat hojení ran.

Ripretinib je třeba vysadit po dobu alespoň tří dnů před menším chirurgickým zákrokem a po něm a alespoň pěti dnů před větším chirurgickým zákrokem a po něm. Na základě klinického posouzení adekvátního hojení ran lze v léčbě ripretinibem po chirurgickém zákroku pokračovat.

Embryofetální toxicita

Na základě výsledků studií na zvířatech může ripretinib poškodit plod, pokud je podáván těhotným ženám (viz body 4.6 a 5.3). Doporučuje se upozornit ženy na nutnost chránit se během užívání ripretinibu proti otěhotnění. Před zahájením léčby ripretinibem a v jejím průběhu musí být u žen ve fertilním věku ověřeno, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce ripretinibu používat účinnou antikoncepci (viz body 4.6 a 5.3). Účinky ripretinibu na hormonální antikoncepci nebyly hodnoceny. Jestliže se používá systémová hormonální antikoncepce, je třeba používat také bariérovou metodu antikoncepce.

Fototoxicita

Ripretinib vykazuje potenciál fototoxicity (viz bod 5.3). Doporučuje se pacienty upozornit na nutnost vyhýbat se nebo minimalizovat vystavení přímému slunečnímu záření, solárním lampám a dalším zdrojům ultrafialového záření, a to z důvodu rizika fototoxicity související s ripretinibem. Pacienty je třeba poučit, aby používali prostředky, jako je ochranný oděv (dlouhé rukávy a klobouk) a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Inhibitory a induktory CYP3A

Ripretinib je substrátem CYP3A. Souběžné podávání ripretinibu se silným inhibitorem CYP3A a P-glykoproteinu (P-gp) itrakonazolem vedlo ke zvýšení plazmatické expozice ripretinibu (viz bod 4.5). Při podávání ripretinibu s látkami, které jsou silnými inhibitory CYP3A a P-gp, je zapotřebí opatrnosti.

Souběžné podávání ripretinibu se silným induktorem CYP3A rifampicinem vedlo ke snížení plazmatické expozice ripretinibu. Proto je třeba se vyhnout dlouhodobému podávání látek, které jsou silnými nebo středně silnými induktory CYP3A, s ripretinibem (viz body 4.2 a 4.5).

Důležité informace o některých pomocných látkách

Přípravek QINLOCK obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jak ripretinib, tak jeho aktivní metabolit DP-5439 jsou odstraňovány především CYP3A4/5 a jsou substráty P-gp a BCRP (breast cancer resistance protein, proteinu rezistence karcinomu prsu).

Účinek jiných léčivých přípravků na ripretinib

Účinek silných inhibitorů CYP3A/P-gp

Souběžné podávání itrakonazolu (silného inhibitoru CYP3A) a inhibitoru P-gp zvýšilo hodnotu C_{max} o 36 % a hodnotu $AUC_{0-\infty}$ o 99 %. V případě DP-5439 se hodnota C_{max} nezměnila a hodnota $AUC_{0-\infty}$ se zvýšila o 99 %. Silné inhibitory CYP3A/P-gp (například ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, itrakonazol, ritonavir, posakonazol a vorikonazol) je třeba používat s opatrností a pacienty je nutné sledovat. Nedoporučuje se konzumace grapefruitové šťávy.

Účinek induktorů CYP3A

Souběžné podávání přípravku QINLOCK se silným induktorem CYP3A rifampicinem snížilo C_{max} o 18 % a $AUC_{0-\infty}$ o 61 %. V případě DP-5439 se hodnota $AUC_{0-\infty}$ snížila o 57 % a hodnota C_{max} se zvýšila o 37 %.

Je proto nutné vyvarovat se souběžného podávání přípravku QINLOCK se silnými induktory CYP3A (jako je karbamazepin, fenytoin, rifampicin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) a středně silnými induktory CYP3A (jako je efavirenz a etravirin). Jestliže musí být souběžně podáván silný nebo středně silný induktor CYP3A, lze během období souběžného podávání zvýšit frekvenci podávání přípravku QINLOCK. U silných induktorů může být dávka zvýšena ze 150 mg jednou denně na 150 mg dvakrát denně. Pacienty užívající přípravek QINLOCK dvakrát denně je třeba poučit, že

pokud vynechají dávku do 4 hodin od doby, kdy ji obvykle užívají, mají vynechanou dávku užít co nejdříve a poté si vzít další dávku v pravidelném naplánovaném čase. Je třeba je také poučit, že pokud vynechají dávku a uplyne více než 4 hodiny od doby, kdy ji obvykle užívají, nemají vynechanou dávku užívat a mají jednoduše pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu. Je třeba sledovat klinickou odpověď a snášenlivost.

Účinek látek snižujících kyselost

Při souběžném podávání přípravku QINLOCK s pantoprazolem (inhibitorem protonové pumpy) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v plazmatické expozici ripretinibu a DP-5439.

Lékové transportní systémy

Na základě údajů získaných *in vitro* je třeba léčivé přípravky, které jsou inhibitory BCRP (například cyklosporin A, eltrombopag), v kombinaci s přípravkem QINLOCK používat s opatrností, protože může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací ripretinibu nebo DP-5439.

Účinek ripretinibu na jiné léčivé přípravky

Substráty selektivní pro izoformy CYP

Studie *in vitro* naznačily, že ripretinib může inhibovat CYP2C8. Přípravek QINLOCK je třeba v kombinaci se substráty CYP2C8 (jako je repaglinid, paklitaxel) používat s opatrností, protože souběžné podávání může vést ke zvýšené expozici substrátů CYP2C8.

Čistý účinek inhibice CYP3A4 ve střevě a systémové indukce CYP3A4 *in vivo* není znám. Při souběžném podávání ripretinibu s citlivými substráty CYP3A4, které mají úzké terapeutické okno (jako je cyklosporin, takrolimus) nebo které jsou převážně metabolizovány ve střevě (jako je midazolam) se doporučuje opatrnost.

Ripretinib a DP-5439 indukovaly CYP2B6 *in vitro*. Souběžné podávání ripretinibu se substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým indexem (jako je efavirenz) může vést ke ztrátě jejich účinnosti. Ripretinib a DP-5439 vedly k down-regulaci CYP1A2 *in vitro*. Souběžné podávání ripretinibu se substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem (jako je tizanidin) může vést ke zvýšeným koncentracím a doporučuje se monitorování.

Není známo, zda ripretinib může snížit účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, a proto mají ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci používat také bariérovou metodu antikoncepce.

Lékové transportní systémy

Studie *in vitro* naznačují, že ripretinib je inhibitorem P-gp a BCRP. DP-5439 je substrátem P-gp a BCRP. DP-5439 je inhibitorem BCRP a MATE-1 (Multidrug And Toxin Protein 1, proteinu multikékové a toxické extruze).

Léčivé přípravky, které jsou substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem (jako je digoxin, dabigatran-etexilát), je třeba v kombinaci s přípravkem QINLOCK používat s opatrností vzhledem k pravděpodobnosti zvýšení plazmatických koncentrací těchto substrátů.

Přípravek QINLOCK se má v kombinaci se substráty BCRP (jako je rosuvastatin, sulfasalazin a irinotekan) a substráty MATE-1 (jako je metformin) používat s opatrností, protože souběžné podávání přípravku QINLOCK se substráty BCRP a MATE-1 může vést ke zvýšení jejich expozice. Se substráty BCRP nebo MATE-1 nebyly provedeny žádné klinické studie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku musí být poučeni, že přípravek QINLOCK může způsobit poškození plodu a že během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku QINLOCK musí používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Před zahájením léčby přípravkem QINLOCK a v jejím průběhu je třeba u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné.

Účinky přípravku QINLOCK na hormonální antikoncepci nebyly hodnoceny. Při používání systémové hormonální antikoncepce je třeba používat také bariérovou metodu.

Těhotenství

Údaje o používání ripretinibu u těhotných žen nejsou k dispozici.

Na základě mechanismu účinku existuje u ripretinibu podezření, že může způsobit poškození plodu, pokud je podáván během těhotenství, a studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz body 4.4 a 5.3). Přípravek QINLOCK se během těhotenství nemá podávat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu ripretinibem.

Kojení

Není známo, zda se ripretinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem QINLOCK a po dobu nejméně jednoho týdne po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku ripretinibu na lidskou fertilitu. Na základě výsledků studií na zvířatech může léčba přípravkem QINLOCK zhoršit fertilitu u mužů i žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek QINLOCK nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byla po podání přípravku QINLOCK hlášena únava. Jestliže se u pacienta vyskytne únava, může to ovlivnit jeho schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve dvojitě zaslepené, randomizované (2:1), placebem kontrolované studii fáze 3 (studii INVICTUS) bylo 129 účastníků studie s diagnózou pokročilého gastrointestinálního stromálního tumoru, u kterých selhaly nejméně tři schválené předchozí linie léčby, randomizováno do skupiny léčené přípravkem QINLOCK (n = 85), nebo do skupiny užívající placebo (n = 44) (viz bod 5.1). Do fáze 1 studie DCC-2618-01-001 bylo zařazeno celkem 277 pacientů s pokročilými malignitami a 218 pacientů bylo léčeno doporučenou dávkou ve fázi 2, tj. 150 mg přípravku QINLOCK jednou denně.

Medián trvání léčby přípravkem QINLOCK ve dvojitě zaslepeném období studie INVICTUS byl 5,49 měsíce.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky (≥ 25 %) u pacientů léčených přípravkem QINLOCK ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti (n = 392) byly únava (51,0 %), alopecie (50,8 %), nauzea (39,8 %), myalgie (37,8 %), zácpa (37,2 %), průjem (32,7 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (29,8 %), snížení tělesné hmotnosti (26,5 %) a zvracení (25,8 %).

Nežádoucími účinky (≥ 10 až < 25 %) pozorovanými u pacientů léčených přípravkem QINLOCK ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti (n = 392) byly zvýšení hladiny lipázy (23,7 %), svalové křeče (23,7 %), artralgie (21,2 %), bolest hlavy (20,7 %), dyspnoe (20,2 %), hypertenze (19,4 %), suchá kůže (17,6 %), bolest zad (15,6 %), kašel (15,6 %), zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (14,0 %), periferní edém (13,8 %), hypofosfatemie (12,2 %), bolest končetin (12,0 %), pruritus (11,0 %) a seboroická keratóza (11,0 %).

Nežádoucími účinky stupně 3/4 (≥ 2 %) pozorovanými u pacientů léčených přípravkem QINLOCK ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti (n = 392) byly zvýšení hladiny lipázy (14,8 %), anémie (14,0 %), bolest břicha (8,2 %), hypertenze (6,9 %), únava (4,1 %), hypofosfatemie (4,1 %), zvracení (2,6 %), dyspnoe (2,0 %), průjem (2,0 %) a zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (2,0 %). Závažnými

nežádoucími účinky ($\geq 1\%$) pozorovanými u pacientů léčených přípravkem QINLOCK byly anémie (3,8 %), dyspnoe (2,3 %), zvracení (2,0 %), nauzea (1,8 %), únava (1,5 %), zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (1,3 %), zácpa (1,0 %) a svalová slabost (1,0 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Celkový bezpečnostní profil přípravku QINLOCK je založen na údajích shromážděných od 392 pacientů (sloučené populace pro hodnocení bezpečnosti), kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku QINLOCK. Byly provedeny dvě klinické studie s přípravkem QINLOCK u dospělých pacientů s pokročilými malignitami. Tyto studie jsou primárním základem celkového hodnocení bezpečnosti. Jedná se o pivotní studii fáze 3 u dospělých pacientů s gastrointestinálním stromálním tumorem, studii DCC-2618-03-001 (studii INVICTUS) (viz bod 5.1), a otevřenou studii hodnotící přípravek poprvé u lidí (*first-in-human study*) u dospělých pacientů s pokročilými malignitami (studii DCC-2618-01-001).

Základem pro stanovení nežádoucích účinků bylo dvojité zaslepené období studie INVICTUS. Ve studii INVICTUS byly za nežádoucí účinky přípravku považovány nežádoucí účinky, které se objevily během léčby a vykazovaly nejméně o 5 % vyšší výskyt v rameni léčeném přípravkem QINLOCK než v rameni užívajícím placebo, a nežádoucí účinky, které vykazovaly nejméně 1,5krát vyšší výskyt v rameni léčeném přípravkem QINLOCK než v rameni užívajícím placebo. Nežádoucí účinky, které se objevily během léčby a které byly zjištěny ve studii INVICTUS, byly rovněž hodnoceny ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti ($n = 392$). Podle hodnocení zadavatele byly tyto účinky považovány za nežádoucí účinky léčivého přípravku. Jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a k popisu určitých reakcí a jejich synonym a souvisejících stavů se používají nejvhodnější termíny z databáze MedDRA.

Závažnost nežádoucích účinků byla hodnocena na základě CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky), které definují stupeň 1 = lehký, stupeň 2 = středně těžký, stupeň 3 = těžký, stupeň 4 = život ohrožující a stupeň 5 = úmrtí.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit) a jsou uvedeny v tabulce 2. V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené ve studii INVICTUS a studii DCC-2618-01-001

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Velmi časté	Seboroická keratóza
Časté	Melanocytický névus, kožní papilom, spinocelulární karcinom kůže ^a , fibrózní histiocytem
Méně časté	Maligní melanom
Endokrinní poruchy	
Časté	Hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypofosfatemie
Psychiatrické poruchy	
Časté	Deprese
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Periferní senzorická neuropatie
Srdeční poruchy	
Časté	Srdeční selhání ^b , tachykardie
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypertenze ^c
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	

Velmi časté	Nauzea, zácpa, průjem, zvracení
Časté	Stomatitida, bolest horní poloviny břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, suchá kůže, pruritus
Časté	Hyperkeratóza, makulopapulózní vyrážka, generalizovaný pruritus, akneiformní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Myalgie, svalové křeče, artralgie, bolest zad, bolest končetin
Časté	Svalová slabost, muskuloskeletální bolest hrudníku
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava, periferní edém
Vyšetření	
Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení hladiny lipázy, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi
Časté	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy

^aSpinocelulární karcinom kůže (spinocelulární karcinom kůže, keratoakantom, skvamózní karcinom hlavy a krku).

^bSrdeční selhání (srdeční selhání, akutní selhání levé komory, akutní srdeční selhání, diastolická dysfunkce).

^cHypertenze (hypertenze, zvýšený krevní tlak).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie

Ve dvojitě zaslepeném období studie INVICTUS byl syndrom palmoplantární erytrodysestezie hlášen u 19 z 85 (22,4 %) pacientů v rameni léčeném přípravkem QINLOCK a u žádného z pacientů v rameni užívajícím placebo. Syndrom palmoplantární erytrodysestezie vedl k ukončení léčby u 1,2 % pacientů, přerušení léčby u 3,5 % pacientů a snížení dávky u 2,4 % pacientů. Všechny nežádoucí účinky byly lehké nebo středně těžké (58 % bylo stupně 1 a 42 % stupně 2).

Ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti se syndrom palmoplantární erytrodysestezie vyskytl u 29,8 % z 392 pacientů, přičemž u 0,5 % pacientů se jednalo o stupeň 3. Medián doby do nástupu a trvání první příhody byl po řadě 8,1 týdne (rozmezí: 0,3 týdne až 112,1 týdne) a 24,3 týdne (rozmezí: 0,9 týdne až 191,7 týdne). Další informace viz body 4.2 a 4.4.

Hypertenze

Ve dvojitě zaslepeném období studie INVICTUS byl u pacientů léčených přípravkem QINLOCK zaznamenán vyšší výskyt hypertenze (všechny příhody bez ohledu na příčinnou souvislost) (15,3 %) než u pacientů užívajících placebo (4,7 %).

Ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti se hypertenze vyskytla u 19,4 % z 392 pacientů, přičemž u 6,9 % pacientů se jednalo o stupeň 3. Další informace viz body 4.2 a 4.4.

Srdeční selhání

Ve dvojitě zaslepeném období studie INVICTUS se srdeční selhání (všechny příhody bez ohledu na příčinnou souvislost) vyskytlo u 1,2 % z 85 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem QINLOCK. Srdeční selhání vedlo k ukončení léčby u 1,2 % z 85 pacientů léčených přípravkem QINLOCK.

Ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti se srdeční selhání vyskytlo u 1,5 % z 392 pacientů, přičemž u 1,0 % pacientů se jednalo o stupeň 3.

Ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti byl u 299 z 392 pacientů k dispozici echokardiogram při vstupu do studie a alespoň jeden echokardiogram po vstupu do studie. Snížení ejekční frakce levé komory stupně 3 se vyskytlo u 4,0 % z 299 pacientů.

Další informace viz bod 4.4.

Kožní malignity

Ve dvojitě zaslepeném období studie INVICTUS byl spinocelulární karcinom kůže (všechny případy bez ohledu na příčinnou souvislost) hlášen u 5,9 % z 85 pacientů léčených přípravkem QINLOCK. U pacientů užívajících placebo nebyl spinocelulární karcinom kůže hlášen. Další informace viz body 4.2 a 4.4.

Ve sloučené populaci pro hodnocení bezpečnosti se spinocelulární karcinom kůže vyskytl u 8,7 % z 392 pacientů, přičemž u 0,5 % pacientů se jednalo o stupeň 3.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na předávkování přípravkem QINLOCK není známo žádné antidotum.

V případě podezření na předávkování musí být léčba přípravkem QINLOCK okamžitě ukončena, lékař má zahájit nejlepší podpůrnou léčbu a pacient má být sledován až do klinické stabilizace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiné inhibitory proteinkináz; ATC kód: L01EX19

Mechanismus účinku

Ripretinib je nový inhibitor tyrozinkinázy, který inhibuje tyrozinkinázu receptoru proto-onkogenu KIT a kinázu PDGFRA, včetně divokého typu a primárních a sekundárních mutací. Ripretinib inhibuje také jiné kinázy *in vitro*, jako je PDGFRB, TIE2, VEGFR2 a BRAF.

Klinická účinnost a bezpečnost

INVICTUS (studie DCC-2618-03-001)

Účinnost a bezpečnost přípravku QINLOCK byly hodnoceny v randomizované (2:1) dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (studii INVICTUS) u pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím gastrointestinálním stromálním tumorem, kteří byli v minulosti léčeni nebo netolerovali nejméně tři předchozí protinádorové léčby, včetně léčby imatinibem, sunitinibem a regorafenibem. V rámci randomizace byli pacienti rozděleni podle předchozích linií léčby (3 versus ≥ 4) a výkonnostního stavu dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, východní kooperativní skupiny pro onkologii) (0 versus 1 nebo 2).

Primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez progresu podle zaslepené nezávislé centrální revize hodnocení onemocnění za použití upravených kritérií RECIST 1.1, podle kterých lymfatické uzliny a kostní léze nebyly cílovými lézemi a postupně rostoucí nový uzlík nádoru v již existující nádorové hmotě musí splňovat určitá kritéria, aby bylo možné ho považovat za jednoznačný důkaz progresu. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi podle zaslepené nezávislé centrální revize, celkové přežití a zdravotní stav udávaný pacientem, fyzické funkce a role.

Účastníci byli náhodně vybráni do skupin, kterým bylo podáváno 150 mg přípravku QINLOCK ($n = 85$) nebo placebo ($n = 44$), a to perorálně jednou denně v nepřetržitém 28denním cyklu. Léčba pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Jednotlivá léčebná ramena byla odslepena v době progresu onemocnění, což bylo hodnoceno pomocí zaslepené nezávislé centrální revize, a všem pacientům v rameni užívajícím placebo byl nabídnut přechod k přípravku QINLOCK.

Demografické charakteristiky byly medián věku 60 let (29 až 83 let), přičemž 79 (61,2 %) pacientů bylo ve věku 18–64 let, 32 (24,8 %) pacientů ve věku 65–74 let a 18 (13,9 %) pacientů ve věku ≥ 75 let (žádní pacienti ≥ 85 let nebyli randomizováni); muži (56,6 %); běloši (75,2 %); a výkonnostní stav dle ECOG roven 0 (41,9 %), 1 (49,6 %), nebo 2 (8,5 %). 63 % pacientů podstoupilo tři předchozí léčby a přibližně 37 % podstoupilo čtyři nebo více předchozích léčeb. 66 % pacientů randomizovaných do skupiny užívající placebo přešlo během otevřené fáze studie do skupiny léčené přípravkem QINLOCK.

V primární analýze (datum uzávěrky údajů: 31. května 2019) byl ve studii INVICTUS srovnáván přípravek QINLOCK s placebem. Bylo prokázáno, že přípravek QINLOCK je z hlediska přežití bez progresu přínosný u všech hodnocených podskupin pacientů. Medián přežití bez progresu stanovený podle zaslepené nezávislé centrální revize (v měsících) (95% CI) byl 6,3 (4,6; 6,9) u pacientů léčených přípravkem QINLOCK oproti 1,0 (0,9; 1,7) u pacientů užívajících placebo (poměr rizik (95% CI) 0,15 (0,09; 0,25) a hodnota $p < 0,0001$). Sekundární cílový parametr výskyt objektivní odpovědi (v %) byl 9,4 (4,2; 18) u pacientů léčených přípravkem QINLOCK versus 0 (0; 8) u pacientů užívajících placebo, přičemž hodnota p (0,0504) nebyla statisticky významná. Medián celkového přežití (v měsících) (95% CI) byl 15,1 (12,3; 15,1) u pacientů léčených přípravkem QINLOCK oproti 6,6 (4,1; 11,6) u pacientů užívajících placebo (nominální hodnota $p = 0,0004$). V důsledku postupného testování sekundárních cílových parametrů výskytu objektivní odpovědi a celkového přežití nebylo celkové přežití hodnoceno z hlediska statistické významnosti.

Výsledky týkající se přežití bez progresu, výskytu objektivní odpovědi a celkového přežití z novějšího data uzávěrky údajů (10. srpna 2020) jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázcích 1 a 2. Výsledky týkající se přežití bez progresu byly podobné v jednotlivých podskupinách na základě věku, pohlaví, regionu, výkonnostního stavu dle ECOG a počtu předchozích linií léčby.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ze studie INVICTUS (k 10. srpnu 2020)

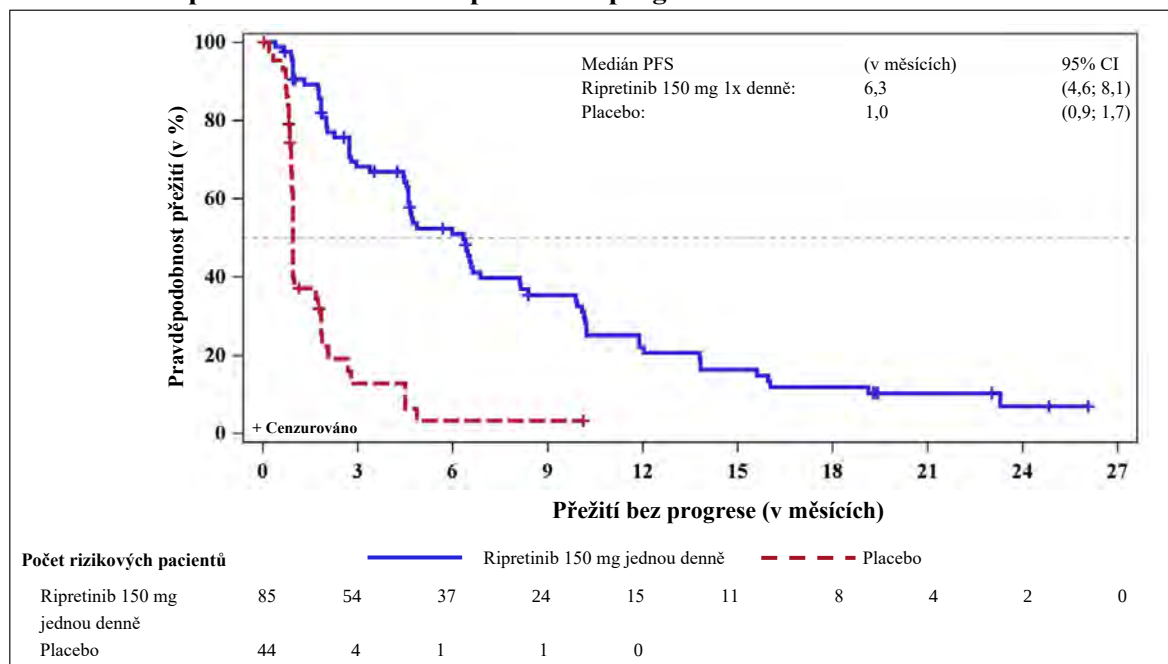
	Přípravek QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS ^a		
Počet příhod (%)	68 (80)	37 (84)
Progresivní onemocnění	62 (73)	32 (73)
Úmrtí	6 (7)	5 (11)
Medián PFS (v měsících) (95% CI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95% CI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0
(95% CI)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
OS		
Počet úmrtí (v %)	44 (52)	35 (80)
Medián OS (v měsících) (95% CI)	18,2 (13,1; NE)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95% CI) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

BICR = zaslepená nezávislá centrální revize; CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; ORR = výskyt objektivní odpovědi; NE = nelze odhadnout; PFS = přežití bez progresu; OS = celkové přežití

^a Hodnoceno podle zaslepené nezávislé centrální revize.

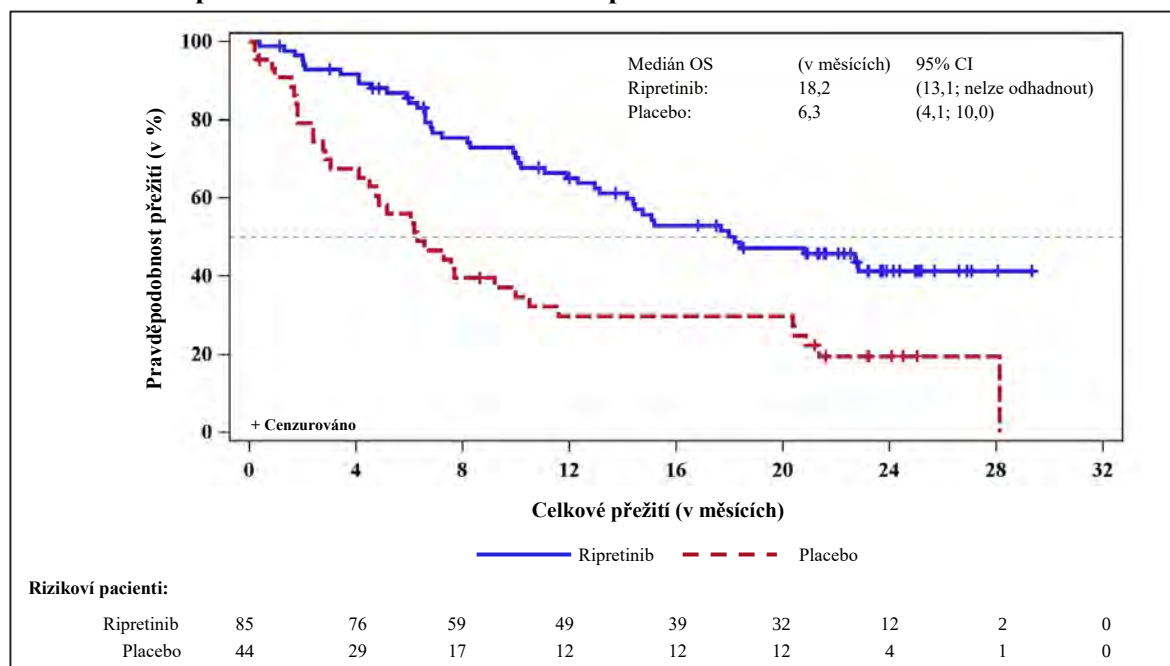
^b Poměr rizik je založen na Coxově proporčním regresním modelu. V tomto modelu jsou fixními faktory léčba a stratifikace randomizace.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progres^a ve studii INVICTUS



^a Uzávěrka údajů: 10. srpna 2020.

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití^a ve studii INVICTUS



^a Uzávěrka údajů: 10. srpna 2020.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem QINLOCK u všech podskupin pediatrické populace při léčbě gastrointestinálního stromálního tumoru (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ripretinib dosahuje maximálních plazmatických koncentrací v mediánu 4 hodiny po perorálním podání jedné 150mg dávky ripretinibu (podávané ve formě tří tablet, z nichž každá obsahuje 50 mg).

Průměrná (variační koeficient v %) $AUC_{0-\infty}$ po jedné 150mg dávce ripretinibu byla 9 856 (39 %) ng•h/ml u ripretinibu a 8 146 (56 %) ng•h/ml u DP-5439.

Podání s jídlem s vysokým obsahem tuků zvýšilo u ripretinibu AUC_{0-24} o 30 % a C_{max} o 22 % a u DP-5439 AUC_{0-24} o 47 % a C_{max} o 66 %.

Distribuce

Jak ripretinib, tak jeho aktivní metabolit DP-5439 se váží na plazmatické bílkoviny v koncentraci ≥ 99 %. Průměrný (variační koeficient v %) zdánlivý distribuční objem (V_{ss}/F) je přibližně 302 (35 %) l u ripretinibu a 491 (38 %) l u DP-5439.

Biotransformace

Hlavním metabolizátorem ripretinibu a jeho aktivního metabolitu DP-5439 je CYP3A4/5 a jejich slabými metabolizátory jsou CYP2C8 a CYP2D6.

Eliminace

Po perorálním podání jedné 150mg dávky ripretinibu u člověka byla průměrná (variační koeficient v %) zdánlivá clearance (Cl/F) 15,2 (39 %) l/h u ripretinibu a 17,9 (56 %) l/h u DP-5439. Průměrný (variační koeficient v %) poločas ($t_{1/2}$) byl 12,6 (17 %) hodiny u ripretinibu a 15,6 (23 %) hodiny u DP-5439.

Systémová eliminace ripretinibu nebyla primárně připisována ledvinám, přičemž v moči bylo 0,02 % dávky ripretinibu vyloučeno jako ripretinib a 0,1 % dávky ripretinibu jako DP-5439 a ve stolici bylo 34 % dávky ripretinibu vyloučeno jako ripretinib a 6 % dávky ripretinibu jako DP-5439.

Proporcionálna dávky

V rozmezí dávky od 20 do 250 mg se zdá, že farmakokinetické vlastnosti ripretinibu a DP-5439 jsou méně než úměrné dávce, zejména v dávkách ripretinibu vyšších než 150 mg.

Závislost na čase

Ustáleného stavu je dosaženo do 14 dnů.

Zvláštní populace

Ve farmakokinetice přípravku QINLOCK nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly na základě věku (19 až 87 let), pohlaví, rasy (běloši, černoši či Asiati), tělesné hmotnosti (39 až 138 kg) a nádoru (gastrointestinálního stromálního tumoru nebo jiných solidních nádorů).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v expozici mezi pacienty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{kr} 30 až 89 ml/min; odhadnuto dle Cockcroft-Gaultovy rovnice) a pacienty s normální funkcí ledvin. Na základě populační farmakokinetické analýzy se u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje žádná úprava dávky. Údaje o farmakokinetice a bezpečnosti přípravku QINLOCK u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{kr} 15 až 29 ml/min; odhadnuto dle Cockcroft-Gaultovy rovnice) jsou omezené. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin tedy nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v expozici mezi pacienty s lehkou (celkový bilirubin $\leq$ horní hranice normálu (ULN) a AST $>$ ULN nebo celkový bilirubin $>$ ULN až $\leq 1,5 \times$ ULN a jakákoli AST) poruchou funkce jater a s normální funkcí jater. Na základě populační farmakokinetické analýzy se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nedoporučuje žádná úprava dávky. Farmakokinetika a bezpečnost přípravku QINLOCK u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyly hodnoceny. V této podskupině tedy nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický bezpečnostní profil ripretinibu byl hodnocen u potkanů a psů po dobu až 13 týdnů. U potkanů byly zaznamenány odpovědi ve formě zánětu korelující se změnami kůže (změna zbarvení, léze) (přibližně 1,12násobek expozice u člověka při dávce 150 mg jednou denně). U obou druhů byla hlášena zvýšená aktivita jaterních enzymů (u potkanů přibližně 1,12násobek expozice u člověka při dávce 150 mg jednou denně a u psů 1,3násobek expozice u člověka při dávce 150 mg jednou denně). Psi vykazovali gastrointestinální účinky (zvracení a/nebo abnormální stolici) (přibližně 1,3násobek expozice u člověka při dávce 150 mg jednou denně) a odpovědi ve formě zánětu projevující se nežádoucími kožními lézemi (přibližně 0,14násobek expozice u člověka při dávce 150 mg jednou denně).

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s ripretinibem provedeny.

Genotoxicita

V mikronukleovém testu *in vitro* bylo zjištěno, že ripretinib je pozitivní. Ripretinib nebyl mutagenní v testu reverzních mutací u bakterií *in vitro* (Amesův test) ani v mikronukleovém testu kostní dřeně u potkanů *in vivo*, což prokazuje nepřítomnost významného rizika genotoxicity.

Reprodukční a vývojová toxicita

Cílené studie fertility u samců a samic zvířat nebyly s ripretinibem provedeny. V 13týdenní studii toxicity po opakovaném podávání u samců potkanů se však objevily nálezy degenerace semenotvorného epitelu varlat a buněčného detritu nadvarlat u samců, kterým bylo podáváno 30 nebo 300 mg/kg/den. Tyto nálezy však byly považovány za dostatečně závažné, aby měly vliv na reprodukci pouze při dávce 300 mg/kg/den (přibližně 1,4násobek expozice u člověka při dávce 150 mg jednou denně).

V pivotalní studii embryofetálního vývoje byl ripretinib u potkanů teratogenní, přičemž indukoval malformace související s dávkou, primárně spojené s viscerálním a skeletálním systémem při maternální dávce 20 mg/kg/den (přibližně 1,0násobek expozice u člověka při dávce 150 mg jednou denně). Změny skeletu byly navíc pozorovány již při dávce 5 mg/kg/den. Vývojová NOAEL (hodnota dávky bez pozorovaných nežádoucích účinků) byla proto u ripretinibu stanovena na 1 mg/kg/den (přibližně 0,02násobek expozice u člověka při dávce 150 mg jednou denně).

Studie hodnotící účinky ripretinibu na prenatalní/postnatální vývoj nebyla provedena.

Fototoxicita

Ripretinib ukazuje na potenciál fotoiritace/fototoxicity na základě absorpce ve viditelném rozsahu UV záření (nad 290 nm). Z posouzení fototoxicity *in vitro* u myších fibroblastů 3T3 vyplývá, že ripretinib vykazuje potenciál fototoxicity v klinicky relevantních koncentracích po expozici UVA a UVB záření.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

krospovidon (E 1202)
acetát-sukcinát hypromelózy
monohydrát laktózy
magnesium-stearát (E 470b)
mikrokrytalická celulóza (E 460)
hydrát koloidního oxidu křemičitého (E 551)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s uzávěrem garantujícím neporušenost obalu z hliníkové fólie / polyethylenu (PE) a s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu (PP), společně s jednou PE nádobkou s vysoušedlem obsahujícím silikagel. Lahvička obsahuje 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. listopad 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

QINLOCK 50 mg tablety
ripretinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ripretinibum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu, další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

QINLOCK 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

QINLOCK 50 mg tablety
ripretinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ripretinibum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu, další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

QINLOCK 50 mg tablety ripretinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek QINLOCK a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek QINLOCK užívat
3. Jak se přípravek QINLOCK užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek QINLOCK uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek QINLOCK a k čemu se používá

Přípravek QINLOCK je přípravek k léčbě nádorových onemocnění, který obsahuje léčivou látku ripretinib, což je inhibitor proteinkináz. Inhibitory proteinkináz se používají k léčbě nádorových onemocnění tak, že zabírají působení určitých bílkovin, které se podílejí na růstu a šíření nádorových buněk.

Přípravek QINLOCK se používá k léčbě **dospělých s gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST)**, vzácným typem **nádorového onemocnění trávicího systému, včetně žaludku a střev**, který:

- se rozšířil do jiných částí těla nebo jej nelze odstranit chirurgicky,
- byl dříve léčen nejméně třemi přípravky k léčbě nádorových onemocnění, včetně imatinibu.

Máte-li jakékoli otázky ohledně toho, jak přípravek QINLOCK působí nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek QINLOCK užívat

Neužívejte přípravek QINLOCK, jestliže jste alergický(á) na ripretinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku QINLOCK se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud máte nebo jste v minulosti měl(a):

- vysoký krevní tlak. Váš lékař bude před léčbou přípravkem QINLOCK a během ní sledovat Váš krevní tlak a v případě potřeby Vám může předepsat lék k léčbě vysokého krevního tlaku,

- srdeční onemocnění. Váš lékař může před léčbou přípravkem QINLOCK a během ní provést další testy k posouzení funkce Vašeho srdce,
- problémy s játry nebo ledvinami.

Při užívání přípravku QINLOCK se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- zaznamenáte zarudnutí, bolest, otok nebo puchýře na dlaních nebo na chodidlech. Jedná se o kožní problém zvaný syndrom palmoplantární erytrodysestezie. Váš lékař může pokračovat v léčbě, změnit dávku nebo přerušit léčbu, dokud se Váš stav nezlepší (viz bod 4),
- zaznamenáte nečekané kožní změny, jako je nová bradavice, otevřený vřed nebo načervenalá bulka, které krvácí nebo se nehojí, nebo změny velikosti nebo barvy mateřského znaménka. Přípravek QINLOCK může zvýšit riziko některých typů nádorových onemocnění kůže (viz bod 4). Lékař zkontroluje Vaši kůži při zahájení léčby přípravkem QINLOCK a bude ji pravidelně kontrolovat i během léčby. Je důležité, abyste si pravidelně kontroloval(a) kůži,
- pokud máte rány po jakémkoli nedávném chirurgickém zákroku, které se nehojí podle očekávání. Přípravek QINLOCK může ovlivnit způsob hojení ran. Váš lékař může rozhodnout o dočasném přerušení léčby přípravkem QINLOCK několik dnů před chirurgickým zákrokem a do doby, než se Vaše rána po chirurgickém zákroku zahojí. Váš lékař rozhodne, kdy znovu zahájit léčbu přípravkem QINLOCK. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud máte v budoucnu naplánovaný chirurgický zákrok,
- jestliže se během užívání přípravku QINLOCK cítíte unavený(á), máte dušnost, zaznamenáte vystupující žíly na krku nebo máte otoky břicha, kotníků nebo dolní části nohou, může se jednat o příznaky srdečního selhání (viz bod 4),
- Vaše kůže nebo oči jsou citlivější na sluneční záření nebo jiné formy světla. Při užívání tohoto přípravku se nevystavujte přímému slunečnímu záření, solárním lampám a dalším zdrojům ultrafialového záření. Jestliže jste vystaven(a) silnému slunečnímu záření, měl(a) byste nosit ochranný oděv a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Důležité informace pro muže a ženy o antikoncepci

Přípravek QINLOCK může poškodit Vaše nenarozené dítě. Během užívání přípravku QINLOCK se doporučuje **neotěhotnět**. Pokud jste žena v plodném věku nebo muž s partnerkou v plodném věku, používejte během léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce přípravku QINLOCK účinnou antikoncepci. Jestliže používáte hormonální antikoncepci, používejte také bariérovou metodu antikoncepce (jako jsou kondomy). Viz bod „Antikoncepce, těhotenství, kojení a plodnost“.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím do 18 let věku, protože u této věkové skupiny nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek QINLOCK

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek QINLOCK může ovlivnit způsob, jakým některé léky působí. Některé léky mohou naopak ovlivnit způsob, jakým působí přípravek QINLOCK.

Svého lékaře informujte zejména tehdy, jestliže užíváte některý z těchto léků:

- přípravky používané k léčbě plísňových infekcí (jako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol),
- přípravky používané k léčbě bakteriálních infekcí (jako je erythromycin, klarithromycin, rifampicin),
- přípravky používané k léčbě HIV (jako je ritonavir, efavirenz, etravirin),

- přípravky používané k léčbě epilepsie nebo epileptických záchvatů (jako je fenytoin, karbamazepin, fenobarbital),
- přípravky používané k léčbě nepravidelného srdečního tepu (jako je digoxin),
- přípravky používané k prevenci cévní mozkové příhody nebo škodlivých krevních sraženin (jako je dabigatran-etexilát),
- přípravky používané ke snížení zvýšené hladiny cholesterolu (jako je rosuvastatin),
- přípravky používané ke snížení hladiny glukózy v krvi nebo k léčbě cukrovky (jako je repaglinid nebo metformin),
- přípravky používané k léčbě závažného zánětu střev a revmatického zánětu kloubů (jako je sulfasalazin),
- přípravky používané k léčbě nádorových onemocnění (jako je paklitaxel nebo irinotekan),
- přípravky používané k prevenci odmítnutí orgánu (jako je cyklosporin, takrolimus),
- přípravky používané k léčbě nízkého počtu krevních destiček (jako je eltrombopag),
- přípravky používané k léčbě svalových křečí (jako je tizanidin),
- přípravky používané k úlevě od úzkosti před zákrokem (jako je midazolam),
- rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Přípravek QINLOCK s jídlem a pitím

Grapefruitová šťáva může mít vliv na množství přípravku QINLOCK ve Vašem těle. Pití grapefruitové šťávy nebo konzumace grapefruitu se v průběhu léčby tímto přípravkem nedoporučuje.

Antikoncepce, těhotenství, kojení a plodnost

Antikoncepce

Ženy v plodném věku i muži mají během léčby a alespoň po dobu jednoho týdne po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Jestliže se používá hormonální antikoncepce, je nutné používat také bariérovou metodu antikoncepce (jako jsou kondomy).

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, neměla byste tento přípravek užívat, pokud Váš lékař nerozhodl, že léčba přípravkem QINLOCK je nezbytně nutná. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Během léčby přípravkem QINLOCK se doporučuje **neotěhotnět**.

Jestliže jste pacient s partnerkou, která je buď těhotná, nebo může otěhotnět, musíte během pohlavního styku v průběhu léčby a alespoň jeden týden po jejím ukončení používat bariérovou metodu antikoncepce (jako jsou kondomy). Tento přípravek může poškodit Vaše nenarozené dítě. Jestliže jste muž a Vaše partnerka otěhotní během Vaší léčby přípravkem QINLOCK, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Ženy ve fertilním věku budou muset před zahájením léčby přípravkem QINLOCK a během ní provést těhotenský test.

Kojení

Nekojte své dítě během léčby přípravkem QINLOCK a po dobu alespoň jednoho týdne po ukončení léčby, protože tento přípravek může u Vašeho dítěte způsobit **závažné nežádoucí účinky**. Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete, že budete kojit.

Plodnost

Přípravek QINLOCK může ovlivnit plodnost u mužů i žen. Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek QINLOCK užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek QINLOCK přímo neovlivňuje Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se během léčby přípravkem QINLOCK necítíte dobře nebo se cítíte velmi unavený(á), neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje, dokud nebudete mít pocit, že tyto činnosti můžete bezpečně vykonávat.

Přípravek QINLOCK obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek QINLOCK užívá

Přípravek QINLOCK Vám předepíše lékař, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená denní dávka jsou **tři 50mg tablety** (150 mg) jednou denně. **Užívejte tablety každý den ve stejnou dobu** s jídlem nebo nezávisle na jídle. Tablety polykejte celé a zapíjejte je sklenicí vody. Tablety nežvýkejte, nedělte ani nedrťte. Neužívejte tablety, které jsou rozlomené, prasklé nebo jinak poškozené, protože účinky užívání tablet, které nejsou celé, nejsou známy.

Jestliže musíte současně s přípravkem QINLOCK užívat některé jiné léky, může Váš lékař změnit dávku na tři 50mg tablety (150 mg) dvakrát denně.

Přípravek QINLOCK budete obvykle užívat tak dlouho, dokud pro Vás bude přínosný a nebudete mít nepříjemné nežádoucí účinky (viz bod 4). Lékař však může Vaši dávku snížit nebo může v případě potřeby rozhodnout o dočasném či trvalém přerušení léčby.

Jestliže máte problémy s játry nebo s ledvinami

Během léčby přípravkem QINLOCK bude Váš lékař pečlivěji sledovat funkci Vašich jater nebo ledvin.

Jestliže jste užil(a) více přípravku QINLOCK, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek QINLOCK

Co dělat, jestliže zapomenete užít tento přípravek, závisí na tom, kdy si vzpomenete na vynechanou dávku. Jestliže si vzpomenete:

- 8 hodin nebo méně (4 hodiny nebo méně při užívání 150 mg dvakrát denně) po době, kdy měla být užita, užijte vynechanou dávku, jakmile si vzpomenete. Další dávku přípravku užijte jako obvykle,
- více než 8 hodin (více než 4 hodiny při užívání 150 mg dvakrát denně) po době, kdy měla být užita, zapomenutou dávku vynechte. Další dávku přípravku užijte v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže při užívání přípravku QINLOCK zvracíte

Jestliže po užití tohoto přípravku zvracíte, **neužívejte** hned další dávku, ale pokračujte jako obvykle. Další dávku tablet si vezměte následující den v obvyklou dobu a informujte svého lékaře, že jste zvracel(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto **nežádoucích účinků** (viz bod 2):

- **Kožní problémy** (zvané syndrom palmoplantární erytrodysestezie)
Syndrom palmoplantární erytrodysestezie je při užívání tohoto přípravku velmi častým nežádoucím účinkem. Jestliže se u Vás objeví:
 - zarudnutí, bolest, otok nebo puchýře na dlaních nebo na chodidlech,
 Váš lékař může pokračovat v léčbě, změnit dávku nebo přerušit léčbu, dokud se Váš stav nezlepší.
- **Vysoký krevní tlak**
Vysoký krevní tlak je při užívání tohoto přípravku velmi častým nežádoucím účinkem. Jestliže se u Vás objeví:
 - bolest hlavy, pocit točení hlavy nebo závratě, může se jednat o příznaky vysokého krevního tlaku,
 Váš lékař může změnit dávku nebo přerušit léčbu, dokud se Váš stav nezlepší.
- **Srdeční problémy (srdeční selhání)**
Srdeční selhání je při užívání tohoto přípravku častým nežádoucím účinkem. Jestliže cítíte:
 - že jste velmi unavený(á), dušný(á), máte oteklé nohy a/nebo kotníky,
 může se jednat o příznaky srdečních problémů.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže se u Vás objeví:

- **Nádorové onemocnění kůže.**
Léčba přípravkem QINLOCK může vést k určitým typům nádorových onemocnění kůže, jako je „spinoocelulární karcinom kůže“ a „melanom“. Informujte svého lékaře, pokud si během léčby všimnete jakýchkoli změn na kůži, včetně nové bradavice, otevřeného vředu nebo načervenalé bulky, které krvácí nebo se nehojí, nebo pokud zaznamenáte změnu velikosti nebo barvy mateřského znaménka. Lékař zkontroluje Vaši kůži při zahájení léčby přípravkem QINLOCK a bude ji pravidelně kontrolovat i během léčby (viz bod 2).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- nevolnost (pocit na zvracení)
- zácpa
- průjem
- zvracení
- bolest kloubů
- bolest hlavy
- dušnost
- zvýšení hladiny bilirubinu (látky vytvářené játry) v krevních testech
- zvýšení hladiny lipázy (enzymu podílejícího se na trávení) v krevních testech
- snížení hladiny fosfátu v krevních testech
- únava
- vypadávání vlasů
- bolest svalů
- snížení tělesné hmotnosti
- svalové křeče
- suchá kůže
- bolest zad
- kašel
- otoky rukou a dolní části nohou
- bolest rukou nebo nohou
- svědění
- nezhoubné poškození kůže

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- vředy v ústech
- bolest břicha

- poškození periferních nervů (necitlivost a brnění chodidel nebo rukou, pálení, bodavá nebo vystřelující bolest v postižených oblastech, ztráta rovnováhy a koordinace a svalová slabost, zejména v chodidlech)
- kožní reakce, jako je šupinatá kůže a zánět kůže, vyrážka, pro niž je typická plochá, zarudlá oblast kůže, která je pokryta malými hrbolky nebo akné
- abnormální výsledky jaterních testů (možné poškození jater prokázané krevními testy)
- deprese
- snížená funkce štítné žlázy
- slabost
- bolest na hrudi
- rychlá srdeční frekvence

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek QINLOCK uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je balení poškozené nebo vykazuje známky porušení obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek QINLOCK obsahuje

- Léčivou látkou je ripretinibum. Jedna tableta obsahuje ripretinibum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou krospondon (E 1202), acetát-sukcinát hypromelózy, monohydrát laktózy, magnesium-stearát (E 470b), mikrokrytalická celulóza (E 460) a hydrát koloidního oxidu křemičitého (E 551) (viz bod 2 „Přípravek QINLOCK obsahuje laktózu“).

Jak přípravek QINLOCK vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku QINLOCK jsou bílé až téměř bílé, oválné a s vyraženým označením „DC1“ na jedné straně.

Lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahuje 30 nebo 90 tablet a vysoušedlo. Lahvičky jsou opatřeny uzávěrem garantujícím neporušení obalu z hliníkové fólie / polyethylenu (PE). Vysoušedlo je materiál absorbující vlhkost, který se nachází v malém obalu a chrání tablety před vlhkostí. Sáček s vysoušedlem vždy uchovávejte v lahvičce a nejezte ho.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ripretinibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným datům o riziku z klinických hodnocení, literatury a spontánních hlášení a vzhledem k věrohodnému mechanismu účinku výbor PRAC považuje kauzální vztah mezi ripretinibem a maligním melanomem přinejmenším za opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících ripretinib mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ripretinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících ripretinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.