

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

QINLOCK 50 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg ripretiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 179 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do sivkastobijela ovalna tableta dimenzije približno 9×17 mm s utisnutom oznakom „DC1” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

QINLOCK je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim gastrointestinalnim stromalnim tumorom (GIST) koji su prethodno liječeni s tri ili više inhibitora kinaze, uključujući imatinib.

4.2 Doziranje i način primjene

QINLOCK trebaju propisati liječnici s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza je 150 mg ripretiniba (tri tablete od 50 mg) koje se uzimaju jednom dnevno u isto vrijeme svakog dana, s hranom ili bez nje.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka QINLOCK i prođe manje od 8 sati od uobičajenog vremena uzimanja, treba ga uputiti da propuštenu dozu uzme što prije i da zatim sljedeću dozu uzme prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu više od 8 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja, treba ga uputiti da ne uzima propuštenu dozu te da sljedeći dan jednostavno nastavi s uobičajenim rasporedom doziranja.

U slučaju povraćanja nakon primjene lijeka QINLOCK bolesnik ne smije uzeti zamjensku dozu i treba nastaviti s rasporedom doziranja sljedećeg dana u uobičajeno vrijeme.

Liječenje lijekom QINLOCK treba nastaviti sve dok se primjećuju koristi ili do razvoja neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doziranja

Na temelju pojedinačne sigurnosti i podnošljivosti može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu ili smanjiti dozu. Preporučeno smanjenje doze u slučaju nuspojava je 100 mg peroralno, jednom dnevno.

Liječenje lijekom QINLOCK treba trajno prekinuti u bolesnika koji ne mogu podnijeti dozu od 100 mg peroralno jednom dnevno. Preporučene prilagodbe doze za QINLOCK u slučaju nuspojava navedene su u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava

Nuspojava	Težina ^a	Prilagodbe doze lijeka QINLOCK
Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	2. stupanj	- Privremeno prekinuti liječenje do oporavka do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti. Ako dođe do oporavka unutar 7 dana, nastaviti s istom dozom; u suprotnom nastaviti sa smanjenom dozom. - Razmotriti ponovno povećanje doze ako se nuspojava održava na ≤ 1. stupnju ili početnoj vrijednosti najmanje 28 dana. - Ako se PPES vrati, privremeno prekinuti liječenje do oporavka do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti, a zatim nastaviti sa smanjenom dozom bez obzira na vrijeme do poboljšanja.
	3. stupanj	- Privremeno prekinuti najmanje 7 dana ili do oporavka do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti (najviše 28 dana). Nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Razmotrite ponovno povećanje doze ako se nuspojava održava na ≤ 1. stupnju ili početnoj vrijednosti najmanje 28 dana.
Hipertenzija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	3. stupanj	- Ako je simptomatska, privremeno prekinuti liječenje dok se simptomi ne povuku i ne postigne kontrola krvnog tlaka. - Ako se postigne kontrola krvnog tlaka do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti, nastaviti s istom dozom; u suprotnom nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Ako se ponovno javi hipertenzija 3. stupnja, privremeno prekinuti liječenje dok se simptomi ne povuku i ne postigne kontrola krvnog tlaka. Nastaviti liječenje smanjenom dozom.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Sistolička disfunkcija lijeve klijetke (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Artralgija ili mialgija (vidjeti dio 4.8)	2. stupanj	- Privremeno prekinuti liječenje do oporavka do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti. Ako dođe do oporavka unutar 7 dana, nastaviti s istom dozom; u suprotnom nastaviti sa smanjenom dozom. - Razmotrite ponovno povećanje doze ako se nuspojava održava na ≤ 1. stupnju ili početnoj vrijednosti najmanje 28 dana. - Ako se ponovno pojavi artralgija ili mialgija, privremeno prekinuti liječenje do oporavka do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti, a zatim

Nuspojava	Težina ^a	Prilagodbe doze lijeka QINLOCK
		nastaviti liječenje smanjenom dozom bez obzira na vrijeme do poboljšanja.
	3. stupanj	- Privremeno prekinuti liječenje najmanje 7 dana ili do oporavka do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti (najviše 28 dana). Nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Razmotrite ponovno povećanje doze ako se nuspojava održava na ≤ 1. stupnju ili početnoj vrijednosti najmanje 28 dana.
Ostale nuspojave (vidjeti dio 4.8)	3. ili 4. stupanj	- Privremeno prekinuti liječenje do oporavka do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti (najviše 28 dana), a zatim nastaviti liječenje smanjenom dozom; u suprotnom trajno prekinuti liječenje. - Razmotriti ponovno povećanje doze ako ne dođe do ponovne pojave nuspojave najmanje 28 dana. - Ako se nuspojave 3. ili 4. stupnja ponovo jave, trajno prekinuti liječenje.

^a Ocjenjuje se prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak, verzija 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Istodobna primjena lijekova

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji su snažni ili umjereni induktori CYP3A (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako se istodobna primjena snažnog ili umjerenog induktora enzima CYP3A ne može izbjeći, učestalost doziranja lijeka QINLOCK može se povećati tijekom razdoblja istodobne primjene. Kod snažnih induktora doza se može povećati sa 150 mg jednom dnevno na 150 mg dvaput dnevno. U slučaju bolesnika koji uzimaju QINLOCK dvaput dnevno, ako bolesnik propusti dozu i prođe manje od 4 sata od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnika treba uputiti da propuštenu dozu uzme što prije te da zatim sljedeću dozu uzme prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu više od 4 sata nakon uobičajenog vremena uzimanja, treba ga uputiti da ne uzima propuštenu dozu i da jednostavno nastavi s uobičajenim rasporedom doziranja. Preporučuje se pomno praćenje ukupne djelotvornosti i sigurnosti u tih bolesnika.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Dostupni su samo ograničeni klinički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega [klirens kreatinina (CLcr) < 30 ml/min]. Preporučena doza lijeka QINLOCK nije utvrđena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Preporučena doza lijeka QINLOCK nije utvrđena u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Preporučuje se pomno praćenje ukupne sigurnosti u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene klinički relevantne razlike između starijih (u dobi > 65 godina) i mlađih bolesnika (u dobi ≤ 65 i ≥ 18 godina) (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka QINLOCK u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

QINLOCK je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete treba uzimati svaki dan u isto vrijeme, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Liječnici moraju bolesnike uputiti da tablete moraju progutati cijele, ne smije ih se žvakati, dijeliti ni drobiti. Bolesnici ne smiju uzimati tablete ako su slomljene, napuknute ili ako na drugi način nisu cjelovite jer potencijalni učinci tih izmjena nisu procijenjeni.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES)

PPES se pojavio u bolesnika liječenih ripretinibom (vidjeti dio 4.8). Na temelju težine, liječenje ripretinibom treba obustaviti i zatim nastaviti istom ili smanjenom dozom (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

Hipertenzija je opažena kod primjene ripretiniba (vidjeti dio 4.8). Liječenje ripretinibom ne smije se započeti ako krvni tlak nije na odgovarajući način kontroliran. Krvni tlak treba pratiti kako je klinički indicirano. Na temelju težine, potrebno je privremeno prekinuti liječenje ripretinibom i zatim nastaviti istom ili smanjenom dozom ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Zatajenje srca

Zatajenje srca (uključujući zatajenje srca, akutno zatajenje srca, akutno zatajenje lijeve klijetke i dijastoličku disfunkciju) opaženo je nakon primjene ripretiniba (vidjeti dio 4.8). Ejekcijsku frakciju potrebno je procijeniti ehokardiogramom ili ekvilibrijskom radionuklidnom ventrikulografijom (engl. *multiple-gated acquisition*, MUGA) prije uvođenja ripretiniba i tijekom liječenja, kako je klinički indicirano. Potrebno je trajno prekinuti liječenje ripretinibom u slučaju sistoličke disfunkcije lijeve klijetke 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2). Sigurnost ripretiniba nije procijenjena u bolesnika s početnom vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke ispod 50 %.

Zloćudne bolesti kože

U bolesnika koji su primali ripretinib prijavljeni su karcinom pločastih stanica kože i melanom (vidjeti dio 4.8). Pri uvođenju ripretiniba i rutinski tijekom liječenja potrebno je provoditi dermatološke procjene. Sumnjive lezije na koži potrebno je liječiti ekscizijom i dermatopatološkom procjenom. Ripretinib treba nastaviti uzimati u istoj dozi.

Komplikacije cijeljenja rane

Nisu provedena formalna ispitivanja za procjenu učinka ripretiniba na zacjeljivanje rana. U bolesnika koji primaju lijekove koji inhibiraju signalni put vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) mogu se pojaviti komplikacije cijeljenja rana. Stoga ripretinib može štetno utjecati na zacjeljivanje rana.

Liječenje ripretinibom treba privremeno prekinuti najmanje tri dana prije i nakon manjeg kirurškog zahvata te najmanje pet dana prije i nakon većeg kirurškog zahvata. Liječenje ripretinibom nakon kirurškog zahvata može se nastaviti na temelju kliničke procjene odgovarajućeg zacjeljivanja rana.

Embriofetalna toksičnost

Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama ripretinib može štetno djelovati na fetus kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Preporučuje se savjetovati ženama da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju ripretinib. Status trudnoće žena reproduktivne dobi mora se provjeriti prije početka uzimanja ripretiniba i tijekom liječenja. Žene reproduktivne dobi i muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tjedan dana nakon posljednje doze ripretiniba (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Učinci ripretiniba na

kontracepcijske steroide nisu ispitani. Uz sistemske kontracepcijske steroide treba upotrebljavati i mehaničku metodu kontracepcije.

Fototoksičnost

Ripretinib pokazuje potencijal za fototoksičnost (vidjeti dio 5.3). Preporučuje se savjetovati bolesnicima da izbjegavaju ili smanje na najmanju moguću mjeru izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti, UV lampama i drugim izvorima ultraljubičastog zračenja zbog rizika od fototoksičnosti povezane s ripretinibom. Bolesnicima treba savjetovati da primjenjuju mjere kao što su zaštitna odjeća (dugi rukavi i šešir) te zaštita od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Inhibitori i induktori CYP3A

Ripretinib je supstrat enzima CYP3A. Istodobna primjena ripretiniba i snažnog inhibitora CYP3A i P-glikoproteina (P-gp), itrakonazola, rezultirala je povećanjem izloženosti ripretinibu u plazmi (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez prilikom primjene ripretiniba s tvarima koje su snažni inhibitori CYP3A i P-gp-a.

Istodobna primjena ripretiniba sa snažnim induktorom CYP3A rifampicinom dovela je do smanjenja izloženosti ripretinibu u plazmi. Stoga je potrebno izbjegavati kroničnu primjenu tvari koje su snažni ili umjereni induktori CYP3A s ripretinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Važne informacije o nekim pomoćnim tvarima

QINLOCK sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

I ripretinib i njegov aktivni metabolit DP-5439 uglavnom se izlučuju putem enzima CYP3A4/5 i supstrati su P-gp-a i proteina rezistencije raka dojke (BCRP).

Učinak drugih lijekova na ripretinib

Učinak snažnih inhibitora enzima CYP3A/P-gp-a

Istodobna primjena itrakonazola (snažnog inhibitora enzima CYP3A) i inhibitora P-gp-a povećala je $C_{\max}$ ripretiniba za 36 %, a $AUC_{0-\infty}$ za 99 %. $C_{\max}$ aktivnog metabolita DP-5439 nije se mijenjao; $AUC_{0-\infty}$ povećao se za 99 %. Treba oprezno primjenjivati snažne inhibitore enzima CYP3A/P-gp-a (npr. ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, itrakonazol, ritonavir, posakonazol i vorikonazol) te je bolesnike potrebno pratiti. Ne preporučuje se konzumacija soka od grejpa.

Učinak induktora enzima CYP3A

Istodobnom primjenom lijeka QINLOCK i rifampicina, snažnog induktora enzima CYP3A, $C_{\max}$ ripretiniba smanjio se za 18 %, $AUC_{0-\infty}$ za 61 %, a $AUC_{0-\infty}$ aktivnog metabolita DP-5439 smanjio se za 57 % dok se njegov $C_{\max}$ povećao za 37 %.

Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu lijeka QINLOCK sa snažnim induktorima CYP3A (npr. karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom, fenobarbitalom i gospinom travom) i umjerenim induktorima CYP3A (npr. efavirenzom i etravirinom). Ako se istodobno mora primijeniti snažni ili umjereni induktor enzima CYP3A, učestalost doziranja lijeka QINLOCK može se povećati tijekom razdoblja istodobne primjene. Kod snažnih induktora doza se može povećati sa 150 mg jednom dnevno na 150 mg dvaput dnevno. U slučaju bolesnika koji uzimaju QINLOCK dvaput dnevno, ako bolesnik propusti dozu i prođe manje od 4 sata od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnika treba uputiti da propuštenu dozu uzme što prije te da zatim sljedeću dozu uzme prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu za više od 4 sata od uobičajenog vremena uzimanja, treba ga uputiti da ne uzima propuštenu dozu i da jednostavno nastavi s uobičajenim rasporedom doziranja. Treba pratiti klinički odgovor i podnošljivost.

Učinak lijekova za smanjivanje lučenja kiseline

Nisu primijećene klinički značajne razlike u izlaganju ripretinibu i DP-5439 u plazmi kada se QINLOCK primjenjivao istodobno s pantoprazolom (inhibitorom protonske pumpe).

Sustavi prijenosnika lijekova

Na temelju *in vitro* podataka, lijekove koji su inhibitori BCRP-a (npr. ciklosporin A, eltrombopag) treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s lijekom QINLOCK jer može doći do povećanja koncentracije ripretiniba ili DP-5439 u plazmi.

Učinak ripretiniba na druge lijekove

Supstrati selektivni za CYP izoforme

U *in vitro* ispitivanjima pokazalo se da ripretinib može inhibirati enzim CYP2C8. Potreban je oprez kod primjene lijeka QINLOCK u kombinaciji sa supstratima CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) jer istodobna primjena može dovesti do povećane izloženosti supstratima CYP2C8.

Neto učinak *in vivo* inhibicije enzima CYP3A4 u crijevima i sistemske indukcije CYP3A4 nije poznat. Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni ripretiniba i osjetljivih supstrata CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporina, takrolimusa) ili onih koji se uglavnom metaboliziraju u crijevima (npr. midazolam).

Ripretinib i DP-5439 su *in vitro* inducirali enzim CYP2B6. Istodobna primjena ripretiniba sa supstratima CYP2B6 s uskim terapijskim indeksom (npr. efavirenzom) može umanjiti njihovu djelotvornost.

Ripretinib i DP-5439 smanjili su aktivnost enzima CYP1A2 *in vitro*. Istodobna primjena ripretiniba sa supstratima CYP1A2 s uskim terapijskim indeksom (npr. tizanidinom) može dovesti do povećanih koncentracija te se preporučuje praćenje.

Nije poznato može li ripretinib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptiva. Stoga žene koje upotrebljavaju sistemske hormonske kontraceptive moraju upotrebljavati i mehaničku metodu kontracepcije.

Sustavi prijenosnika lijekova

U *in vitro* ispitivanjima ripretinib je bio inhibitor P-gp-a i BCRP-a. DP-5439 je supstrat za P-gp i BCRP. DP-5439 je inhibitor BCRP-a i proteina ekstruzije više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE-1).

Lijekove koji su supstrati P-gp-a s uskim terapijskim indeksima (npr. digoksin, dabigatraneteksilat) treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s lijekom QINLOCK zbog vjerojatnosti povećane koncentracije tih supstrata u plazmi.

Potreban je oprez kod istodobne primjene lijeka QINLOCK sa supstratima BCRP-a (npr. rosuvastatinom, sulfasalazinom i irinotekanom) i supstratima MATE-1 (npr. metforminom) jer može doći do povećanja izloženosti tim supstratima. Nisu provedena klinička ispitivanja sa supstratima BCRP-a ili MATE-1.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi i muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju biti upućeni da QINLOCK može uzrokovati oštećenje fetusa i moraju tijekom liječenja i najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka QINLOCK upotrebljavati učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.4).

Status trudnoće žena reproduktivne dobi mora se provjeriti prije početka uzimanja lijeka QINLOCK i tijekom liječenja.

Učinci lijeka QINLOCK na kontracepcijske steroide nisu ispitani. Ako se kao kontracepcija upotrebljavaju sistemski steroidi, treba upotrebljavati i mehaničku metodu zaštite.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ripretiniba u trudnica.

Na temelju mehanizma djelovanja, sumnja se da ripretinib uzrokuje oštećenje fetusa kada se primjenjuje tijekom trudnoće, a ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). QINLOCK se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje ripretinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ripretinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete. Tijekom liječenja lijekom QINLOCK i najmanje jedan tjedan nakon primanja posljednje doze potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Nema podataka o učincima ripretiniba na plodnost u ljudi. Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama, plodnost mužjaka i ženki može biti ugrožena liječenjem lijekom QINLOCK (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

QINLOCK ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika zabilježen je umor nakon primjene lijeka QINLOCK. Ako bolesnik osjeti umor, to može utjecati na njegovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U dvostruko slijepom, randomiziranom (2:1), placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (INVICTUS), 129 sudionika s dijagnozom uznapredovalog GIST-a koji nisu reagirali na najmanje tri odobrene prethodne linije liječenja randomizirano je u skupine koje su primale lijek QINLOCK (n = 85) ili placebo (n = 44) (vidjeti dio 5.1). U ispitivanje faze 1 DCC-2618-01-001 uključeno je ukupno 277 bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima, a 218 bolesnika liječeno je preporučenom dozom lijeka QINLOCK u fazi 2, od 150 mg jedanput dnevno.

Medijan trajanja liječenja lijekom QINLOCK u dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja INVICTUS iznosio je 5,49 mjeseci.

Najčešće uočene nuspojave (≥ 25 %) u bolesnika liječenih lijekom QINLOCK u objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti (n = 392) bile su umor (51,0 %), alopecija (50,8 %), mučnina (39,8 %), mialgija (37,8 %), zatvor (37,2 %), proljev (32,7 %), PPES (29,8 %), smanjena težina (26,5 %) i povraćanje (25,8 %).

Nuspojave (≥ 10 do < 25 %) opažene u bolesnika liječenih lijekom QINLOCK u objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti (n = 392) bile su povišene razine lipaze (23,7 %), grčevi u mišićima (23,7 %), artralgija (21,2 %), glavobolja (20,7 %), dispneja (20,2 %), hipertenzija (19,4 %), suha koža (17,6 %), bol u leđima (15,6 %), kašalj (15,6 %), povišene razine bilirubina u krvi (14,0 %), periferni edem (13,8 %), hipofosfatemija (12,2 %), bol u udovima (12,0 %), pruritus (11,0 %) i seboroična keratoza (11,0 %).

Nuspojave 3./4. stupnja (≥ 2 %) opažene u bolesnika liječenih lijekom QINLOCK u objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti (n = 392) bile su povišene razine lipaze (14,8 %), anemija (14,0 %), bol u abdomenu (8,2 %), hipertenzija (6,9 %), umor (4,1 %), hipofosfatemija (4,1 %), povraćanje (2,6 %), dispneja (2,0 %), proljev (2,0 %) i povišene razine bilirubina u krvi (2,0 %). Ozbiljne nuspojave (≥ 1 %) opažene u bolesnika liječenih lijekom QINLOCK bile su anemija (3,8 %), dispneja (2,3 %), povraćanje (2,0 %), mučnina (1,8 %), umor (1,5 %), povišene razine bilirubina u krvi (1,3 %), zatvor (1,0 %) i mišićna slabost (1,0 %).

Tablični popis nuspojava

Ukupni sigurnosni profil lijeka QINLOCK temelji se na objedinjenim podacima za 392 bolesnika (objedinjena populacija za ocjenu sigurnosti) koji su primili najmanje jednu dozu lijeka QINLOCK. Provedena su dva klinička ispitivanja s lijekom QINLOCK u odraslih bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima koja su bila primarna osnova za ocjenu ukupne sigurnosti: pivotalno ispitivanje faze 3 u odraslih bolesnika s GIST-om, ispitivanje DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (vidjeti dio 5.1) i otvoreno, prvo ispitivanje na ljudima u odraslih bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima (ispitivanje DCC-2618-01-001).

Dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja INVICTUS činilo je primarnu osnovu za utvrđivanje nuspojava. Štetni događaji nastali tijekom liječenja koji su imali najmanje 5 % veću učestalost u skupini koja je primala QINLOCK u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo i oni koji su imali najmanje 1,5 puta veću učestalost u skupini koja je primala QINLOCK nego u onoj koja je primala placebo u ispitivanju INVICTUS smatrali su se nuspojavama lijeka. Štetni događaji nastali tijekom liječenja koji su utvrđeni u ispitivanju INVICTUS također su procijenjeni u objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti (n = 392). Ti su se događaji smatrali nuspojavama prema procjeni naručitelja. Klasificirani su prema klasifikaciji organskih sustava, a za opisivanje određene nuspojave te njezinih sinonima i povezanih stanja upotrijebljen je najprikladniji pojam prema MedDRA-i.

Težina nuspojava lijeka procijenjena je na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE), a stupnjevi su definirani na sljedeći način: 1. stupanj = blaga nuspojava, 2. stupanj = umjerena nuspojava, 3. stupanj = teška nuspojava, 4. stupanj = nuspojava opasna po život i 5. stupanj = smrt.

Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) i prikazana je u tablici 2. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 2.: Nuspojave prijavljene u ispitivanju INVICTUS i ispitivanju DCC-2618-01-001

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Vrlo često	Seboroična keratoza
Često	Melanocitni madež, papilomi kože, karcinom pločastih stanica kože ^a , dermatofibrom
Manje često	Maligni melanom
Endokrini poremećaji	
Često	Hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Hipofosfatemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Depresija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Periferna senzorna neuropatija
Srčani poremećaji	
Često	Zatajenje srca ^b , tahikardija
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Hipertenzija ^c
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Dispneja, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	
Vrlo često	Mučnina, zatvor, proljev, povraćanje
Često	Stomatitis, bol u gornjem dijelu abdomena
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Alopecija, PPES, suha koža, pruritus
Često	Hiperkeratoza, makulopapularni osip, generalizirani pruritus, akneiformni dermatitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Mialgija, grčevi u mišićima, artralgija, bol u leđima, bol u udovima
Često	Mišićna slabost, mišićno-koštana bol u prsima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Umor, periferni edem
Pretrage	
Vrlo često	Smanjena težina, povišena razina lipaze, povišena razina bilirubina u krvi
Često	Povišena razina alanin aminotransferaze

^aKarcinom pločastih stanica kože (planocelularni karcinom kože, keratoakantom, planocelularni karcinom glave i vrata)

^bZatajenje srca (zatajenje srca, akutno zatajenje lijeve klijetke, akutno zatajenje srca, dijastolička disfunkcija)

^cHipertenzija (hipertenzija, povišen krvni tlak)

Opis odabranih nuspojava lijeka

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES)

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja INVICTUS, PPES je prijavljen u 19 od 85 (22,4 %) bolesnika u skupini koja je primala QINLOCK, a ni u jednog bolesnika u skupini koja je primala placebo. PPES je doveo do prestanka primjene lijeka u 1,2 % bolesnika, privremenog prekida primjene lijeka u 3,5 % bolesnika i smanjenja doze u 2,4 % bolesnika. Svi su događaji bili blage ili umjerene težine (58 % 1. stupnja i 42 % 2. stupnja).

U objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti, PPES se pojavio u 29,8 % od 392 bolesnika, uključujući nuspojave 3. stupnja u 0,5 % bolesnika. Medijan vremena do pojave prvog događaja iznosio je 8,1 tjedan (raspon: 0,3 tjedna do 112,1 tjedan), a medijan trajanja 24,3 tjedna (raspon: 0,9 tjedana do 191,7 tjedana). Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za dodatne informacije.

Hipertenzija

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja INVICTUS incidencija hipertenzije (svi događaji bez obzira na uzročnost) bila je veća u bolesnika liječenih lijekom QINLOCK (15,3 %) u odnosu na 4,7 % bolesnika koji su primali placebo.

U objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti hipertenzija se javila u 19,4 % od 392 bolesnika, uključujući nuspojave 3. stupnja u 6,9 % bolesnika. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za dodatne informacije.

Zatajenje srca

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja INVICTUS zatajenje srca (svi događaji bez obzira na uzročnost) zabilježeno je u 1,2 % od 85 bolesnika koji su primali QINLOCK. Zatajenje srca dovelo je do prestanka primjene lijeka u 1,2 % od 85 bolesnika koji su primali QINLOCK.

U objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti do zatajenja srca došlo je u 1,5 % od 392 bolesnika, uključujući nuspojave 3. stupnja u 1,0 % bolesnika.

U toj je populaciji u 299 od 392 bolesnika proveden ehokardiogram za utvrđivanje početnih vrijednosti i najmanje jedan ehokardiogram nakon toga. U 4,0 % od 299 bolesnika došlo je do smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke 3. stupnja.

Vidjeti dio 4.4 za dodatne informacije.

Maligna kožna oboljenja

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja INVICTUS, karcinom pločastih stanica kože (svi događaji bez obzira na uzročnost) prijavljen je u 5,9 % od 85 bolesnika koji su primali QINLOCK. U bolesnika koji su primali placebo nije zabilježen karcinom pločastih stanica kože. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za dodatne informacije.

U objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti, karcinom pločastih stanica kože se pojavio u 8,7 % od 392 bolesnika, uključujući nuspojave 3. stupnja u 0,5 % bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije poznat poseban antidot za predoziranje lijekom QINLOCK.

U slučaju sumnje na predoziranje, liječenje lijekom QINLOCK mora se odmah prekinuti, zdravstveni radnik mora započeti najbolju potpurnu skrb, a bolesnika se mora nadzirati do kliničke stabilizacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, ostali inhibitori protein kinaze; ATK oznaka: L01EX19

Mehanizam djelovanja

Ripretinib je novi inhibitor tirozin kinaze koji inhibira KIT protoonkogenu receptorsku tirozin kinazu i PDGFRA kinazu, uključujući divlji tip, primarne i sekundarne mutacije. Ripretinib također inhibira druge kinaze *in vitro*, kao što su PDGFRB, TIE2, VEGFR2 i BRAF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje INVICTUS (DCC-2618-03-001)

Djelotvornost i sigurnost lijeka QINLOCK ocijenjene su u randomiziranom (2:1), dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje INVICTUS) u bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim GIST-om koji su prethodno bili liječeni ili nisu mogli primiti barem tri prethodne terapije protiv raka, uključujući liječenje imatinibom, sunitinibom i regorafenibom. Randomizacija je bila stratificirana prema prethodnim linijama liječenja (3 naspram ≥ 4) i funkcionalnom statusu prema Istočnoj kooperativnoj skupini za onkologiju (ECOG) (0 naspram 1 ili 2).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) na temelju procjene bolesti zaslijepljenog neovisnog povjerenstva za ocjenu (engl. *blinded independent central review*, BICR) pomoću izmijenjenih kriterija RECIST 1.1 u kojima limfni čvorovi i lezije kostiju nisu bile ciljne lezije, a novi tumorski čvor koji progresivno raste unutar postojeće tumorske mase mora ispunjavati posebne kriterije kako bi se smatrao nedvosmislenim dokazom progresije. Mjere sekundarnog ishoda djelotvornosti uključivale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema BICR-u, ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i zdravstveno stanje koje je prijavio bolesnik, fizičku funkciju i funkciju uloge (engl. *role function*).

Sudionici su randomizirani u skupine koje su primale QINLOCK od 150 mg (n = 85) ili placebo (n = 44) peroralno jednom dnevno u kontinuiranim ciklusima od 28 dana. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. U vrijeme progresije bolesti prema procjeni BICR-a individualno je otkriveno u kojoj su skupini bolesnici bili, a svim je bolesnicima iz skupine koja je primala placebo ponuđeno da prijeđu u skupinu koja je primala QINLOCK.

Demografske karakteristike bile su medijan dobi od 60 godina (od 29 do 83 godine), pri čemu je 79 (61,2 %) bolesnika bilo u dobi od 18 do 64 godine, 32 (24,8 %) bolesnika u dobi od 65 do 74 godine i 18 (13,9 %) bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (tijekom randomizacije nije bilo bolesnika u dobi ≥ 85 godina); muškarci (56,6 %); bijelci (75,2 %); funkcionalni status prema ECOG-u od 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) ili 2 (8,5 %). Šezdeset tri posto (63 %) bolesnika primilo je tri prethodne terapije, a približno 37 % njih 4 ili više prethodnih terapija. Šezdeset šest posto (66 %) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo prešlo je u skupinu koja je primala QINLOCK tijekom otvorenog razdoblja.

Tijekom primarne analize (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. svibnja 2019.) QINLOCK je u ispitivanju INVICTUS uspoređivan s placebo. Korist od lijeka QINLOCK dokazana je u svim procijenjenim podskupinama bolesnika za PFS. Medijan PFS-a koji je utvrdio BICR (u mjesecima) (95 % CI) iznosio je 6,3 (4,6; 6,9) za QINLOCK u odnosu na 1,0 (0,9; 1,7) za placebo, HR (95 % CI) 0,15 (0,09; 0,25) p-vrijednost $< 0,0001$. Sekundarna mjera ishoda ORR (%) bila je 9,4 (4,2; 18) za QINLOCK u odnosu na 0 (0; 8) za placebo, p-vrijednost 0,0504 i nije statistički značajna. Medijan OS-a (u mjesecima) (95 % CI) iznosio je 15,1 (12,3; 15,1) za QINLOCK u odnosu na 6,6 (4,1; 11,6) za placebo, nominalna p-vrijednost 0,0004. Statistička značajnost OS-a nije ocijenjena kao rezultat postupka uzastopnog ispitivanja za mjere sekundarnog ishoda ORR i OS.

Rezultati za PFS, ORR i OS na temelju kasnije prikupljenih podataka (do 10. kolovoza 2020.) prikazani su u Tablici 3. i Slikama 1. i 2. Rezultati za PFS bili su slični u podskupinama na temelju dobi, spola, regije, statusa prema ECOG-u i broja prethodnih linija liječenja.

Tablica 3.: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju INVICTUS (na dan 10. kolovoza 2020.)

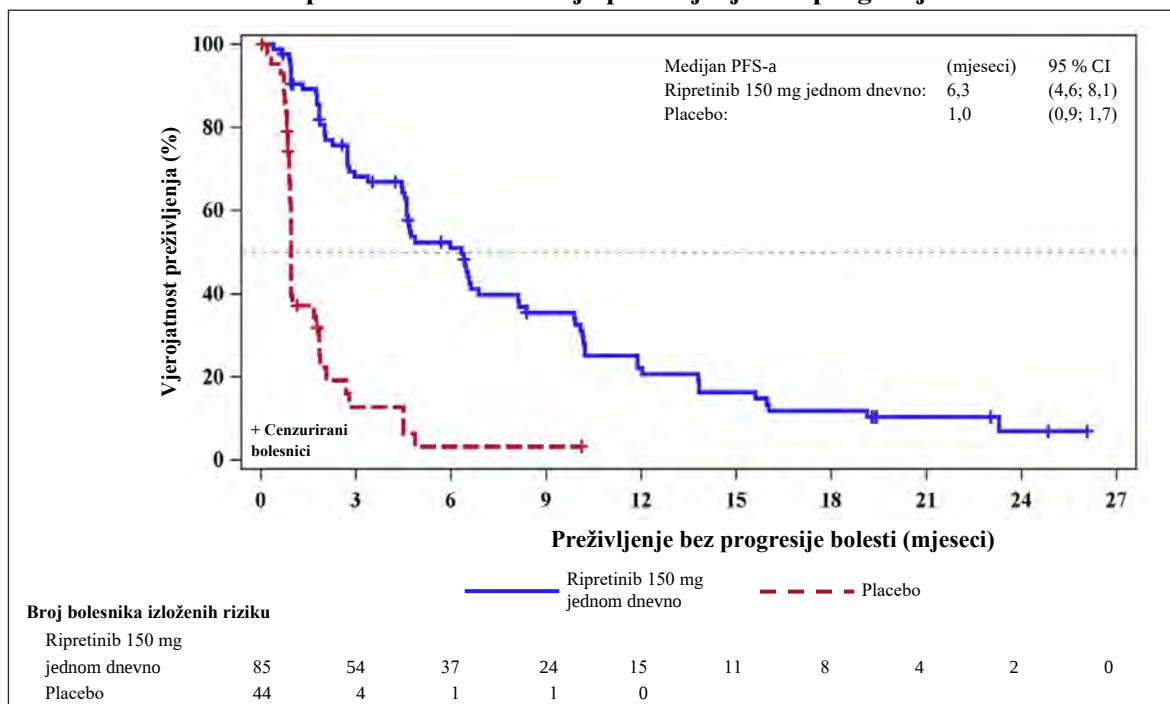
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS ^a		
Broj događaja (%)	68 (80)	37 (84)
Progresivna bolest	62 (73)	32 (73)
Smrtni slučajevi	6 (7)	5 (11)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95 % CI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95 % CI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0
(95 % CI)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
OS		
Broj smrtnih slučajeva (%)	44 (52)	35 (80)
Medijan OS-a (mjeseci) (95 % CI)	18,2 (13,1; NP)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95 % CI) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

BICR = zaslijepljeno neovisno povjerenstvo za procjenu; CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ORR = stopa objektivnog odgovora; NP = ne može se procijeniti; PFS = preživljenje bez progresije; OS = ukupno preživljenje

^a Na temelju procjene BICR-a.

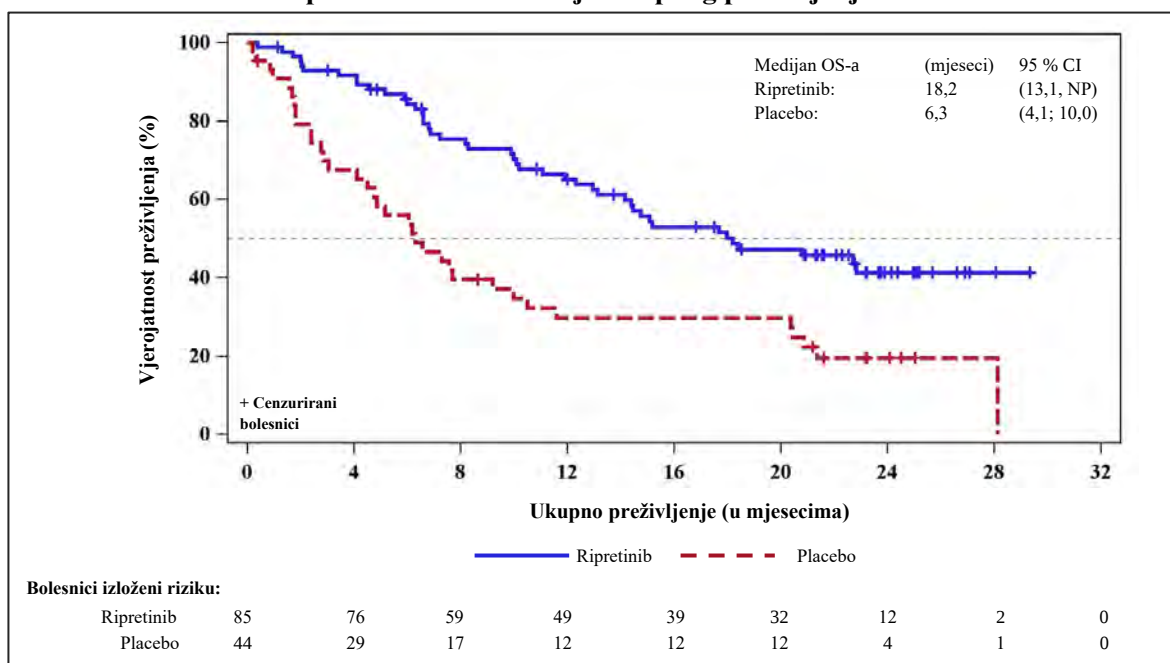
^b Omjer hazarda temelji se na Coxovu proporcionalnom regresijskom modelu. Taj model uključuje stratifikacijske faktore liječenje i randomizaciju kao fiksne faktore.

Slika 1.: INVICTUS Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti^a



^a Datum prestanka prikupljanja podataka: 10. kolovoza 2020.

Slika 2.: INVICTUS Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja^a



^a Datum prestanka prikupljanja podataka: 10. kolovoza 2020.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka QINLOCK u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju GIST-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ripretinib doseže vršne koncentracije u plazmi nakon medijana od 4 sata nakon peroralne primjene jedne doze ripretiniba od 150 mg (u obliku tri tablete od kojih svaka sadrži 50 mg). Srednja vrijednost

(CV%) $AUC_{0-\infty}$ nakon jedne doze ripretiniba od 150 mg iznosila je 9856 ng•h/ml (39 %) za ripretinib i 8146 (56 %) ng•h/ml za DP-5439.

Primjena uz obrok s visokim udjelom masti povećala je AUC_{0-24} ripretiniba za 30 %, a C_{max} za 22 %. AUC_{0-24} i C_{max} za DP-5439 bili su viši za 47 % odnosno 66 %.

Distribucija

Vežanje ripretiniba i njegova aktivnog metabolita DP-5439 za proteine plazme iznosi ≥ 99 %. Srednja vrijednost (CV%) prividnog volumena distribucije (V_{ss}/F) iznosi približno 302 l (35 %) za ripretinib i 491 l (38 %) za DP-5439.

Biotransformacija

CYP3A4/5 glavni je metabolizator ripretiniba i njegova aktivnog metabolita DP-5439, dok su CYP2C8 i CYP2D6 sporedni metabolizatori.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene jedne doze ripretiniba od 150 mg u ljudi, srednja vrijednost (CV%) prividnog oralnog klirensa (CL/F) iznosila je 15,2 l/hr (39 %) za ripretinib i 17,9 l/hr (56 %) za DP-5439. Srednja vrijednost poluvijeka (CV%) ($t_{1/2}$) iznosila je 12,6 sati (17 %) za ripretinib i 15,6 sati (23 %) za DP-5439.

Sistemska eliminacija ripretiniba nije se primarno pripisala bubrezima s obzirom na to da je 0,02 % doze ripretiniba izlučeno u urinu kao ripretinib, a 0,1 % kao DP-5439 te da je u stolici 34 % doze ripretiniba izlučeno kao ripretinib, a 6 % kao DP-5439.

Proporcionalnost doze

U rasponu doza od 20 – 250 mg čini se da je farmakokinetika ripretiniba i DP-5439 manje nego proporcionalna dozi, posebice pri dozama ripretiniba većima od 150 mg.

Vremenska ovisnost

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se u roku od 14 dana.

Posebne populacije

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici lijeka QINLOCK na temelju dobi (od 19 do 87 godina), spola, rase (bijelci, crnci i Azijci), tjelesne težine (od 39 do 138 kg) i tumora (GIST ili drugi solidni tumori).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene relevantne razlike u izloženosti između bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} od 30 do 89 ml/min procijenjen na temelju Cockcroft-Gaultove formule) i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetika i sigurnost lijeka QINLOCK u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} od 15 do 29 ml/min procijenjen na temelju Cockcroft-Gaultove formule) ograničene su. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ne može se dati preporuka za doziranje (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene relevantne razlike u izloženosti između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ gornja granica normale (GGN) i AST $>$ GGN ili ukupni bilirubin $>$ GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN i bilo koja razina AST-a) i normalnom funkcijom jetre. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika i sigurnost lijeka QINLOCK u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitane; u ovoj podskupini nije moguće dati preporuku za doziranje (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil ripretiniba ocijenjen je u štakora i pasa u trajanju do 13 tjedana. Upalni odgovori u korelaciji s promjenama na koži (promjene boje, lezije) zabilježeni su u štakora (pri izloženosti približno 1,12 puta većoj od izloženosti ljudi pri dozi od 150 mg jednom dnevno). Povišena aktivnost jetrenih enzima zabilježena je u obje vrste (pri izloženosti približno 1,12 puta većoj za štakore i 1,3 puta većoj za pse u odnosu na izloženost ljudi pri dozi od 150 mg jednom dnevno). Psi su pokazivali gastrointestinalne učinke (emeza i/ili abnormalan feces) (pri izloženosti približno 1,3 puta većoj od izloženosti ljudi pri dozi od 150 mg jednom dnevno) i upalne odgovore u obliku štetnih kožnih lezija (pri izloženosti približno 0,14 puta većoj od izloženosti ljudi pri dozi od 150 mg jednom dnevno).

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ripretinibom.

Genotoksičnost

Utvrđeno je da je ripretinib pozitivan u *in vitro* mikronukleusnom testu. Ripretinib nije bio mutagen u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Ames) ni u *in vivo* mikronukleusnom testu koštane srži štakora, što je pokazalo da ne postoji značajan rizik od genotoksičnosti.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Posebna ispitivanja plodnosti u mužjaka i ženki nisu provedena s ripretinibom. Međutim, u ispitivanju toksičnosti ponovljene doze u trajanju od 13 tjedana u mužjaka štakora utvrđeni su degeneracija u sjemenovodnom epitelu testisa i stanični ostaci epididimisa u mužjaka koji su primali 30 ili 300 mg/kg/dan, no smatralo se da su samo pri dozi od 300 mg/kg/dan (izloženost približno 1,4 puta veća od izloženosti ljudi pri dozi od 150 mg jednom dnevno) dovoljno teški da utječu na reprodukciju.

U pivotalnom ispitivanju embriofetalnog razvoja, ripretinib je bio teratogen u štakora jer je izazivao malformacije povezane s dozom koje su prvenstveno bile povezane s visceralnim i skeletnim sustavima pri dozi od 20 mg/kg/dan koju je primila majka (izloženost približno 1,0 puta veća nego u ljudi pri dozi od 150 mg jednom dnevno). Osim toga, promjene skeleta već su primijećene pri dozi od 5 mg/kg/dan. Razvojni NOAEL za ripretinib stoga je utvrđen pri dozi od 1 mg/kg/dan (izloženost približno 0,02 puta veća od izloženosti ljudi pri dozi od 150 mg jednom dnevno).

Nije provedeno ispitivanje koje bi istraživalo učinke ripretiniba na prenatalni/postnatalni razvoj.

Fototoksičnost

Ripretinib pokazuje potencijal za fotoiritaciju/fototoksičnost na temelju apsorpcije u vidljivom UV području (iznad 290 nm). *In vitro* procjena fototoksičnosti u stanicama fibroblasta 3T3 miša upućuje na to da ripretinib pokazuje potencijal za fototoksičnost u klinički relevantnim koncentracijama nakon izlaganja UVA i UVB zračenju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

krospovidon (E1202)
hipromelozaacetatsukcinat
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalična celuloza (E460)
silicijev dioksid, koloidni hidratizirani (E551)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju i držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena zatvaračem od aluminijske folije/polietilena (PE) koji se ne može otvoriti bez vidljivog oštećenja i bijelim polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu, zajedno s jednim polietilenskim spremnikom sa silikagelom kao sredstvom za sušenje. Jedna bočica sadrži 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. studenog 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

QINLOCK 50 mg tablete
ripretinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg ripretiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, vidjeti uputu za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju i držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

QINLOCK 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

QINLOCK 50 mg tablete
ripretinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg ripretiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, vidjeti uputu za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju i držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1569/001 30 tableta

EU/1/21/1569/002 90 tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

QINLOCK 50 mg tablete ripretinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je QINLOCK i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati QINLOCK
3. Kako uzimati QINLOCK
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati QINLOCK
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je QINLOCK i za što se koristi

QINLOCK je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar ripretinib, inhibitor protein kinaze. Inhibitori protein kinaze primjenjuju se za liječenje raka jer prekidaju aktivnosti određenih proteina koji su uključeni u rast i širenje stanica raka.

QINLOCK se primjenjuje za liječenje **odraslih osoba s gastrointestinalnim stromalnim tumorom (GIST)**, rijetkom vrstom **raka probavnog sustava, uključujući želudac i crijeva:**

- koji se proširio na druge dijelove tijela ili se ne može ukloniti kirurškim zahvatom
- koji je prethodno liječen najmanje trima lijekovima protiv raka, uključujući imatinib.

Ako imate bilo kakvih pitanja o načinu djelovanja lijeka QINLOCK ili zašto je ovaj lijek propisan Vama, obratite se svojem liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati QINLOCK

Nemojte uzimati QINLOCK ako ste alergični na ripretinib ili neki drugi sastojak lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego uzmete QINLOCK, obratite se liječniku ili ljekarniku ako ste imali ili imate:

- visok krvni tlak. Vaš će liječnik pratiti Vaš krvni tlak prije i tijekom liječenja lijekom QINLOCK te Vam može dati lijek za liječenje visokog krvnog tlaka, ako je potrebno.
- problema sa srcem. Vaš liječnik može provesti dodatne pretrage kako bi procijenio rad Vašeg srca prije i tijekom liječenja lijekom QINLOCK.

- probleme s jetrom ili bubrezima.

Kad uzimate QINLOCK, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku ako:

- primijetite crvenilo, bol, oticanje ili mjehuriće na dlanovima ili tabanima. To je problem s kožom koji se naziva sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES). Vaš liječnik može nastaviti s liječenjem, promijeniti dozu ili prekinuti liječenje dok se stanje ne poboljša (pogledajte dio 4.).
- primijetite neočekivane promjene na koži kao što su nove bradavice, otvorene bolne ili crvenkaste kvržice koje krvare ili ne zacjeljuju, ili promjene u veličini ili boji madeža. QINLOCK može povećati rizik od nekih vrsta raka kože (pogledajte dio 4.). Vaš liječnik provjerit će Vašu kožu na početku liječenja lijekom QINLOCK i redovito tijekom liječenja. Važno je da redovito provjeravate svoju kožu.
- imate rane nakon nedavne operacije koje ne zacjeljuju kako bi trebale. QINLOCK može utjecati na način na koji rane zacjeljuju. Vaš liječnik može odlučiti privremeno prekinuti liječenje lijekom QINLOCK nekoliko dana prije operacije i dok Vam rana ne zacijeli nakon operacije. Liječnik će odlučiti kada ćete ponovno početi uzimati QINLOCK. Važno je da obavijestite svojeg liječnika ako u budućnosti planirate bilo kakve operacije.
- osjećate umor, nedostatak zraka, primijetite izbočene vene na vratu ili oticanje trbuha, gležnjeva ili donjeg dijela nogu tijekom uzimanja lijeka QINLOCK. To mogu biti simptomi zatajenja srca (pogledajte dio 4.).
- Vaša koža ili oči postanu osjetljiviji na sunčevu svjetlost ili druge oblike svjetlosti. Nemojte se izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti, UV lampama i drugim izvorima ultraljubičastog zračenja tijekom uzimanja ovog lijeka. Kada ste izloženi jakoj sunčevoj svjetlosti, trebali biste nositi zaštitnu odjeću i nanositi kremu za sunčanje s visokim faktorom zaštite od sunca.

Važne informacije o kontracepciji za muškarce i žene

QINLOCK može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. **Nemojte** zatrudnjeti dok uzimate QINLOCK. Upotrebljavajte učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka QINLOCK ako ste žena koja može zatrudnjeti ili muškarac s partnericom koja može zatrudnjeti. Ako uzimate hormonsku kontracepciju, dodatno upotrijebite mehaničku metodu kontracepcije (kao što su kondomi). Pogledajte dio „Kontracepcija, trudnoća, dojenje i plodnost”.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek **nemojte primjenjivati** u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i QINLOCK

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

QINLOCK može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Neki lijekovi također mogu utjecati na način djelovanja lijeka QINLOCK.

Posebno **obavijestite liječnika** ako uzimate bilo koji od lijekova u nastavku:

- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol)
- lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (kao što su eritromicin, klaritromicin, rifampicin)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje HIV-a (kao što su ritonavir, efavirenz, etravirin)
- lijekove protiv epilepsije ili napadaja (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)
- lijekove za liječenje nepravilnih otkucaja srca (kao što je digoksin)
- lijekove za sprječavanje moždanog udara ili štetnih krvnih ugrušaka (kao što je dabigatraneteksilat)
- lijekove koji se primjenjuju za snižavanje povišene razine kolesterola (kao što je rosuvastatin)

- lijekove koji se primjenjuju za smanjenje razine glukoze u krvi ili za liječenje dijabetesa (kao što su repaglinid ili metformin)
- lijekove za liječenje teške upale crijeva i reumatske upale zglobova (kao što je sulfasalazin)
- lijekove za liječenje raka (kao što su paklitaksel ili irinotekan)
- lijekove za sprječavanje odbacivanja organa (kao što su ciklosporin, takrolimus)
- lijekove za liječenje niskog broja trombocita u krvi (kao što je eltrombopag)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje grčeva u mišićima (kao što je tizanidin)
- lijekove koji se primjenjuju za ublažavanje tjeskobe prije zahvata (kao što je midazolam)
- biljne pripravke koji se koriste za liječenje depresije i tjeskobe koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK s hranom i pićem

Sok od **grejpa** može promijeniti količinu lijeka QINLOCK u tijelu. Tijekom liječenja ovim lijekom ne preporučuje se piti sok od grejpa ili jesti grejp.

Kontracepcija, trudnoća, dojenje i plodnost

Kontracepcija

Žene koje mogu zatrudnjeti i muškarci trebaju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tjedan dana nakon završetka liječenja. Ako se upotrebljava hormonska kontracepcija, treba dodatno upotrebljavati i mehaničku metodu (kao što su kondomi).

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, ne smijete uzimati ovaj lijek, osim ako je Vaš liječnik odlučio da je liječenje lijekom QINLOCK neophodno. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte zatrudnjeti dok se liječite lijekom QINLOCK.

Ako ste muškarac s partnericom koja je trudna ili bi mogla zatrudnjeti, morate upotrebljavati mehaničku metodu kontracepcije (kao što su kondomi) tijekom spolnog odnosa, tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon završetka liječenja. Ovaj lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ako ste muškarac i Vaša partnerica zatrudni tijekom liječenja lijekom QINLOCK, odmah obavijestite svojeg liječnika.

Žena koja može zatrudnjeti morat će napraviti testove na trudnoću prije početka liječenja lijekom QINLOCK i tijekom liječenja.

Dojenje

Nemojte dojit svoje dijete tijekom liječenja lijekom QINLOCK i najmanje jedan tjedan nakon završetka liječenja jer ovaj lijek može uzrokovati **ozbiljne nuspojave** u Vašeg djeteta. Obavijestite svojeg liječnika ako dojite ili planirate dojit.

Plodnost

QINLOCK može utjecati na plodnost muškaraca i žena. Obratite se svojem liječniku za savjet prije nego uzmete QINLOCK.

Upravljanje vozilima i strojevima

QINLOCK ne utječe izravno na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako se tijekom liječenja lijekom QINLOCK osjećate loše ili vrlo umorno, ne smijete voziti niti upravljati strojevima dok se ne osjećate sigurno da to možete učiniti.

QINLOCK sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati QINLOCK

QINLOCK će Vam propisati liječnik s iskustvom u primjeni terapija protiv raka.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena dnevna doza su **tri tablete od 50 mg** (150 mg) jednom dnevno. **Uzimajte** tablete **svaki dan u isto vrijeme** s hranom ili bez nje. Progutajte tablete cijele s čašom vode i nemojte ih žvakati, dijeliti niti drobiti. Nemojte uzimati tablete koje su slomljene, napuknute ili na drugi način oštećene jer učinci uzimanja tableta koje nisu cjelovite nisu poznati.

Ako morate uzimati određene druge lijekove istodobno s lijekom QINLOCK, liječnik Vam može promijeniti dozu na tri tablete od 50 mg (150 mg) dvaput dnevno.

Obično ćete uzimati QINLOCK sve dok imate koristi od njega i nemate neprihvatljivih nuspojava (pogledajte dio 4.). Međutim, Vaš liječnik može smanjiti dozu ili može privremeno ili trajno prekinuti liječenje ako je potrebno.

Ako imate probleme s jetrom ili bubrežima

Dok uzimate lijek QINLOCK, Vaš će liječnik pažljivije pratiti funkciju Vaše jetre ili bubrega.

Ako uzmete više lijeka QINLOCK nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, **potražite hitnu medicinsku pomoć.**

Ako ste zaboravili uzeti QINLOCK

Vaše postupanje, u slučaju da zaboravite uzeti ovaj lijek, ovisi o tome kada ste se sjetili da ste zaboravili uzeti dozu. Ako je prošlo:

- 8 sati ili manje (4 sata ili manje za doze od 150 mg dva puta dnevno) nakon uobičajenog vremena za uzimanje doze, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Zatim sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- više od 8 sati (više od 4 sata za doze od 150 mg dva puta dnevno) nakon uobičajenog vremena za uzimanje doze, preskočite zaboravljenu dozu. Zatim sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka QINLOCK

Ako povratite nakon uzimanja ovog lijeka, **nemojte** uzimati dodatnu dozu, nego nastavite prema uobičajenom rasporedu. Uzmite sljedeću dozu tableta sljedeći dan u uobičajeno vrijeme i obavijestite svog liječnika da ste povratili.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Hitno potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih **ozbiljnih nuspojava** (pogledajte dio 2.):

- **Problemi s kožom** (tzv. PPES)

PPES je vrlo česta nuspojava tijekom uzimanja ovog lijeka. Ako se pojave:

- crvenilo, bol, oticanje ili mjehurići na dlanovima ili tabanima,

Vaš liječnik može nastaviti s liječenjem, može promijeniti dozu ili prekinuti liječenje dok Vam se stanje ne poboljša.

- **Visok krvni tlak**
Visok krvni tlak vrlo je česta nuspojava tijekom uzimanja ovog lijeka. Ako se pojave:
 - glavobolja, ošamućenost ili omaglica, to mogu biti simptomi visokog krvnog tlaka, Vaš liječnik može promijeniti dozu ili prekinuti liječenje dok Vam se stanje ne poboljša.
- **Problemi sa srcem (zatajenje srca)**
Zatajenje srca česta je nuspojava tijekom uzimanja ovog lijeka. Ako osjećate:
 - jaki umor, nedostatak zraka, imate otečena stopala i/ili gležnjeve, to mogu biti simptomi problema sa srcem.

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku ako imate:

- **Rak kože**
Liječenje lijekom QINLOCK može uzrokovati određene vrste raka kože kao što su „karcinom pločastih stanica kože” i „melanom”. Obavijestite svojeg liječnika ako tijekom liječenja primijetite bilo kakve promjene na koži, uključujući novu bradavicu, otvorenu ranu ili crvenkastu kvržicu koja krvari ili ne zacjeljuje ili promjenu veličine ili boje madeža. Vaš liječnik provjerit će Vašu kožu na početku liječenja lijekom QINLOCK i redovito tijekom liječenja (vidjeti dio 2).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- zatvor
- proljev
- povraćanje
- bol u zglobovima
- glavobolja
- nedostatak zraka
- krvne pretrage koje pokazuju povećane razine bilirubina, tvari koju proizvodi jetra
- krvne pretrage koje pokazuju povišene razine lipaze, enzima koji sudjeluje u probavi
- krvne pretrage koje pokazuju smanjene razine fosfata
- umor
- gubitak kose
- bolovi u mišićima
- gubitak težine
- mišićni grčevi
- suha koža
- bol u leđima
- kašalj
- oticanje ruku i donjih dijelova nogu
- bol u rukama ili nogama
- svrbež
- nekancerogene lezije kože

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- rane u ustima
- bol u području trbuha (abdomena)
- oštećenje perifernih živaca (utrnulost i trnci u stopalima ili rukama, žarenje, probadajuća ili probijajuća bol u zahvaćenim područjima, gubitak ravnoteže i koordinacije te slabost u mišićima, posebno u stopalima)
- kožne reakcije kao što je ljuštenje i upala kože, osip kojeg karakterizira ravno, crveno područje na koži koje je prekriveno sitnim kvržicama ili aknama
- neuobičajeni rezultati testova jetrene funkcije (moguće oštećenje jetre vidljivo iz krvnih pretraga)
- depresija
- nedovoljno aktivna štitnjača
- slabost

- bol u prsnom košu
- ubrzani otkucaji srca

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati QINLOCK

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju i držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nemojte upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili da pokazuje znakove neovlaštenog rukovanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što QINLOCK sadrži

- Djelatna tvar je ripretinib. Jedna tableta sadrži 50 mg ripretiniba.
- Drugi sastojci su krosipovidon (E1202), hipromelozaacetatsukcinat, laktoza hidrat, magnezijev stearat (E470b), mikrokristalična celuloza (E460) i koloidni hidratizirani silicijev dioksid (E551) (pogledajte dio 2. „QINLOCK sadrži laktozu”).

Kako QINLOCK izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete QINLOCK bijele su do sivkastobijele tablete ovalnog oblika s utisnutom oznakom „DC1” na jednoj strani.

Svaka bočica ima zatvarač siguran za djecu i sadrži 30 ili 90 tableta i sredstvo za sušenje. Bočice se isporučuju sa zatvaračem od aluminijske folije/polietilena (PE) koji se ne može otvoriti bez vidljivog oštećenja. Sredstvo za sušenje je materijal koji se nalazi u malom spremniku i apsorbira vlagu kako bi se tablete zaštitile od vlage. Vrećicu sa sredstvom za sušenje uvijek držite u bočici i nemojte je jesti.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor

Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za ripretinib, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o riziku prikupljene iz kliničkih ispitivanja, literature, spontanijh prijava, te s obzirom na prihvatljivi mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno posljedična povezanost između ripretiniba i malignog melanoma u najmanju ruku razumna mogućnost. PRAC je zaključio da se informacije o lijeku za lijekove koji sadrže ripretinib moraju sukladno izmijeniti.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ripretinib, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) ripretinib nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.