

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

QINLOCK 50 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg ripretinibet tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

179 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy majdnem fehér, körülbelül 9×17 mm-es, ovális alakú, egyik oldalán „DC1” mélynyomással ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A QINLOCK előrehaladott gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban legalább három kináz-inhibitorral, köztük imatinibbel már kezelték.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A QINLOCK-ot a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában tapasztalt orvosnak kell felírnia.

Adagolás

Az ajánlott adag 150 mg ripretinib (három 50 mg-os tabletta) naponta egyszer, minden nap ugyanabban az időpontban, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül bevéve.

Ha a beteg a szokásos bevétel időpontjától számított 8 órán belül kihagyja a QINLOCK egy adagját, arra kell utasítani, hogy a kihagyott adagot a lehető leghamarabb pótolja, majd a következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ha a beteg a szokásos időponthoz képest több mint 8 órával mulaszt el bevenni egy adagot, arra kell utasítani, hogy ne vegye be az elfelejtett adagot, hanem egyszerűen folytassa a következő napon a szokásos adagolási rendet.

A QINLOCK bevitelét követően fellépő hányás esetén a betegnek nem szabad pótlásként újabb adagot bevennie, és a következő napon, a szokásos időpontban kell folytatnia az adagolást.

A QINLOCK-kezelést addig kell folytatni, amíg megfigyelhető annak előnyös hatása, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás nem következik be (lásd 4.4 pont).

Az adagolás módosítása

Az egyéni biztonságosság és tolerancia alapján szükség lehet az adagolás megszakítására vagy a dózis csökkentésére. Mellékhatások esetén javasolt a dózist szájon át, naponta egyszer alkalmazott 100 mg-ra csökkenteni.

A QINLOCK-kezelést végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják a szájon át, naponta egyszer alkalmazott 100 mg-os dózist. A QINLOCK javasolt dózismódosításait mellékhatások esetén az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: Mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások

Mellékhatás	Súlyosság ^a	A QINLOCK dózisának módosítása
Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPES) (lásd 4.4 és 4.8 pont)	2-es súlyossági fokú	- Függesse fel a kezelést legfeljebb 1-es súlyossági fok vagy a kiindulási állapot eléréséig. Ha 7 napon belül normalizálódik, kezdje újra a kezelést azonos adaggal; más esetben kezdje újra csökkentett adaggal. - Vegye fontolóra az adag újbóli növelését, ha a mellékhatás legfeljebb 1-es súlyossági fokú vagy a kiindulási állapotnak megfelelő marad legalább 28 napon keresztül. - Ha a PPES kiújul, függesse fel a kezelést legfeljebb 1-es súlyossági fok vagy a kiindulási állapot eléréséig, majd folytassa csökkentett dózissal, függetlenül a javulásig eltelt időtől.
	3-as súlyossági fokú	- Függesse fel a kezelést legalább 7 napig, vagy a legfeljebb 1-es súlyossági fok vagy a kiindulási állapot eléréséig (legfeljebb 28 napig). Kezdje újra a kezelést csökkentett dózissal. - Vegye fontolóra az adag újbóli növelését, ha a mellékhatás legfeljebb 1-es súlyossági fokú vagy a kiindulási állapotnak megfelelő marad legalább 28 napon keresztül.
Hypertensio (lásd 4.4 és 4.8 pont)	3-as súlyossági fok	- Tünetek megjelenése esetén függesse fel a kezelést, amíg a tünetek megszűnnek és a vérnyomás kontrollált nem lesz. - Ha a vérnyomás legfeljebb 1-es súlyossági foknak megfelelő értéken vagy a kiindulási értéken kontrollált, kezdje újra a kezelést azonos adaggal, egyéb esetben kezdje újra csökkentett adaggal. - Ha a 3-as súlyossági fokú hypertensio kiújul, a tünetek megszűnéséig és a vérnyomás kontrolljának eléréséig a kezelést szüneteltetni kell. Kezdje újra a kezelést csökkentett dózissal.
	4-es súlyossági fok	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Bal kamrai systolés dysfunctio (lásd 4.4 és 4.8 pont)	3-as vagy 4-es súlyossági fok	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Arthralgia vagy myalgia (lásd 4.8 pont)	2-es súlyossági fok	Függesse fel a kezelést legfeljebb 1-es súlyossági fok vagy a kiindulási állapot eléréséig.

Mellékhatás	Súlyosság ^a	A QINLOCK dózisának módosítása
		Ha 7 napon belül normalizálódik, kezdje újra a kezelést azonos adaggal; más esetben kezdje újra csökkentett adaggal. - Vegye fontolóra az adag újbóli növelését, ha a mellékhatás legfeljebb 1-es súlyossági fokú vagy a kiindulási állapotnak megfelelő marad legalább 28 napon keresztül. - Ha az arthralgia vagy myalgia kiújul, függessze fel a kezelést legfeljebb 1-es súlyossági fok vagy a kiindulási állapot eléréséig, majd folytassa csökkentett dózissal, függetlenül a javulásig eltelt időtől.
	3-as súlyossági fok	- Függessze fel a kezelést legalább 7 napig, vagy a legfeljebb 1-es súlyossági fok vagy a kiindulási állapot eléréséig (legfeljebb 28 napig). Kezdje újra a kezelést csökkentett dózissal. - Vegye fontolóra az adag újbóli növelését, ha a mellékhatás legfeljebb 1-es súlyossági fokú vagy a kiindulási állapotnak megfelelő marad legalább 28 napon keresztül.
Egyéb mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3-as vagy 4-es súlyossági fok	- Függessze fel a kezelést a legfeljebb 1-es súlyossági fok vagy a kiindulási állapot eléréséig (legfeljebb 28 napig), majd kezdje újra csökkentett adaggal; egyéb esetben véglegesen le kell állítani a kezelést. - Vegye fontolóra az adag újbóli növelését, ha a mellékhatás legalább 28 napon át nem újul ki. - Ha a mellékhatás 3-as vagy 4-es súlyossági fokon kiújul, végleg abba kell hagyni a kezelést.

^a Besorolás a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) 4.03. verziója (NCI CTCAE v4.03) szerint.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

A CYP3A erős vagy közepesen erős induktorainak egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha erős vagy közepesen erős CYP3A induktort kell egyidejűleg alkalmazni, a QINLOCK adagolási gyakorisága növelhető az egyidejű alkalmazás időszaka alatt. Erős induktorok esetén a dózis napi egyszeri 150 mg-ról napi kétszeri 150 mg-ra emelhető. Azon betegek esetén, akik naponta kétszer szednek QINLOCK-ot, ha a beteg a szokásos bevétel időpontjától számított 4 órán belül kihagy egy adagot, arra kell utasítani, hogy a kihagyott adagot a lehető leghamarabb pótolja, a következő adagot pedig a tervezett időpontban vegye be. Ha a beteg a szokásos időponthoz képest több mint 4 órával mulaszt el bevenni egy adagot, arra kell utasítani, hogy ne vegye be az elfelejtett adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolási rendet. Ezeknél a betegeknél javasolt az általános hatásosság és biztonságosság szoros monitorozása.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adag módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban [kreatinin-clearance (CLcr) < 30 ml/perc] szenvedő betegekre vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre. A QINLOCK javasolt adagját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nem határozták meg (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az adag módosítása nem javasolt. A QINLOCK javasolt adagját közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem határozták meg. Ezeknél a betegeknél javasolt az általános biztonságosság szoros monitorozása (lásd 5.2 pont).

Idősek

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket az idős (65 évesnél idősebb) és a fiatalabb (65 éves és fiatalabb, valamint a 18 éves és idősebb) betegek között (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A QINLOCK biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A QINLOCK szájon át alkalmazandó.

A tablettákat minden nap azonos időpontban, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A gyógyszert felíró orvosnak utasítania kell a beteget, hogy a tablettákat egészben nyelje le, ne rágja szét, ne törje ketté és ne zúzza szét őket. A beteg ne vegye be a tablettákat, ha azok töröttek, repedtek vagy más okból sérültek, mivel ezen változások lehetséges hatásait nem értékelték.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPES)

A ripretinibbel kezelt betegeknél PPES jelentkezett (lásd 4.8 pont). Az esemény súlyosságának megfelelően a ripretinib alkalmazását fel kell függeszteni, majd azonos vagy csökkentett adaggal kell folytatni (lásd 4.2 pont).

Hypertensio

A ripretinib alkalmazása során hypertenziót figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A ripretinib-kezelés nem kezdhető meg, ha a vérnyomás nincs megfelelően szabályozva. A vérnyomást a klinikai javallat szerint ellenőrizni kell. Az esemény súlyosságának megfelelően a ripretinib alkalmazását fel kell függeszteni, majd azonos vagy csökkentett adaggal kell folytatni, vagy a kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Szívelégtelenség

A ripretinib alkalmazása során szívelégtelenséget (beleértve a szívelégtelenséget, az akut szívelégtelenséget, az akut balkamrai elégtelenséget és a dyastolés dysfunctiót) figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Az ejekciós frakciót – klinikailag indokolt esetben – echokardiogrammal vagy többszörös kapus (MUGA) vizsgálattal kell értékelni a ripretinib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során. 3-as vagy 4-es súlyossági fokú balkamrai systolés dysfunctio esetén a ripretinib alkalmazását végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont). A ripretinib biztonságosságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a balkamrai ejekciós frakció kiindulási értéke 50% alatt volt.

Rosszindulatú bőrelváltozások

A ripretinibbel kezelt betegeknél pikkelysejtes bőrdaganatról (cutaneous squamous cell carcinoma, CuSCC) és melanómáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A ripretinib-kezelés megkezdésekor és a kezelés során rutinszerűen bőrgyógyászati vizsgálatokat kell végezni. A gyanús bőrléziókat kimetszéssel el kell távolítani és el kell végezni dermatopatológiai értékelésüket. A ripretinib alkalmazását ugyanazzal az adaggal kell folytatni.

Sebgyógyulási szövődmények

Nem végeztek hivatalos vizsgálatokat a ripretinib sebgyógyulásra gyakorolt hatásának értékelésére. Sebgyógyulási szövődmények alakulhatnak ki olyan betegeknél, akik a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) jelátviteli útvonalát gátló gyógyszereket kapnak. Ezért a ripretinib hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulást.

A ripretinib-kezelést kisebb műtét előtt és után legalább 3 napig, nagyobb műtét előtt és után pedig legalább 5 napig fel kell függeszteni. A megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján a ripretinib műtét után folytatható.

Embryofoetalis toxicitás

Az állatkísérletek eredményei azt igazolták, hogy terhes nőknél való alkalmazás esetén a ripretinib magzati károsodást okozhat (lásd 4.6 és 5.3 pont). Javasolt a nőbetegeknek azt tanácsolni, hogy a ripretinib szedése alatt kerüljék a teherbeesést. A ripretinib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során ellenőrizni kell a fogamzóképes korban lévő nők terhességi státuszát. A fogamzóképes korban lévő nőknek és a fogamzóképes korban lévő női partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és a ripretinib utolsó adagját követően legalább egy hétig (lásd 4.6 és 5.3 pont). A ripretinib fogamzásgátló hatású szteroidokra kifejtett hatását nem vizsgálták. Szisztémás fogamzásgátló szteroidok alkalmazása esetén mechanikus fogamzásgátló módszert is kell alkalmazni.

Fototoxicitás

A ripretinib potenciálisan fototoxikus hatással rendelkezik (lásd 5.3 pont). A ripretinibbel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt javasolt a betegeknél azt tanácsolni, hogy kerüljék vagy minimalizálják a közvetlen napfénynek, napozólámpáknak és az ultraibolya sugárzás más forrásainak való kitettséget. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy használjanak védőruházatot (hosszú ujjú ruházat és kalap), magas védőfaktorrú (SPF) rendelkező fényvédő készítményeket és hasonló eszközöket.

CYP3A inhibitorok és induktorok

A ripretinib a CYP3A szubsztrátja. A ripretinib és az itakonazol – egy erős CYP3A és P-glikoprotein (P-gp) inhibitor – egyidejű alkalmazása a ripretinib plazmaexpozíciójának növekedését eredményezte (lásd 4.5 pont). Körültekintően kell eljárni, ha a ripretinibet erős CYP3A és P-gp inhibitorokkal együtt alkalmazzák.

A ripretinib és az erős CYP3A induktor rifampicin egyidejű alkalmazása csökkentette a ripretinib plazmaexpozícióját. Ezért kerülni kell az erős vagy közepesen erős CYP3A induktorok ripretinibbel való krónikus alkalmazását (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Fontos információk egyes segédanyagokról

A QINLOCK laktózt tartalmaz.

A ritkán előforduló örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mind a ripretinib, mind aktív metabolitja, a DP-5439 főként a CYP3A4/5 révén ürül, és a P-gp és az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátjai.

Más gyógyszerek hatása a ripretinibre

Az erős CYP3A/P-gp inhibitorok hatása

Az itakonazol (egy erős CYP3A inhibitor) és egy P-gp inhibitor egyidejű alkalmazása a ripretinib $C_{\max}$ -értékét 36%-kal, az $AUC_{0-\infty}$ -értékét pedig 99%-kal növelte. A DP-5439 $C_{\max}$ -értéke változatlan maradt; az $AUC_{0-\infty}$ -értéke 99%-kal nőtt. A CYP3A/P-gp erős inhibitorait (pl. ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, itakonazol, ritonavir, pozakonazol és vorikonazol) körültekintően kell alkalmazni, és a betegeket megfigyelés alatt kell tartani. Grapefruitlé fogyasztása nem ajánlott.

A CYP3A induktorok hatása

A QINLOCK és az erős CYP3A induktor rifampicin egyidejű alkalmazása a ripretinib $C_{\max}$ -értékét 18%-kal, az $AUC_{0-\infty}$ -értékét 61%-kal csökkentette, míg a DP-5439 $AUC_{0-\infty}$ -értékét 57%-kal csökkentette, $C_{\max}$ -értékét pedig 37%-kal növelte.

A QINLOCK erős CYP3A induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, fenobarbitál és orbáncfű) és közepesen erős CYP3A induktorokkal (pl. efavirenz és etravirin) való egyidejű alkalmazását ezért kerülni kell. Ha erős vagy közepesen erős CYP3A induktor egyidejű alkalmazására van szükség, a QINLOCK adagolási gyakorisága az egyidejű alkalmazás időszaka alatt növelhető. Erős induktorok esetén a dózis napi egyszeri 150 mg-ról napi kétszeri 150 mg-ra emelhető. Azon betegek esetén, akik naponta kétszer szednek QINLOCK-ot, ha a beteg a szokásos bevétel időpontjától számított 4 órán belül kihagy egy adagot, arra kell utasítani, hogy a kihagyott adagot a lehető leghamarabb pótolja, a következő adagot pedig a tervezett időpontban vegye be. Ha a beteg a szokásos időponthoz képest több mint 4 órával mulaszt el bevenni egy adagot, arra kell utasítani, hogy ne vegye be az elfelejtett adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolási rendet. A klinikai választ és a tolerálhatóságot monitorozni kell.

Savcsökkentő szerek hatása

A QINLOCK és a pantoprazol (egy protonpumpa-gátló) együttes alkalmazásakor nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbségeket a ripretinib és a DP-5439 plazmaexpozíciójában.

Drogtranszporter-rendszerek

In vitro adatok alapján a BCRP inhibitorokat (pl. ciklosporin A, eltrombopag) a QINLOCK-kal kombinációban körültekintően kell alkalmazni, mivel előfordulhat, hogy megemelkedik a ripretinib vagy a DP-5439 plazmakoncentrációja.

A ripretinib hatása más gyógyszerekre

CYP izoformaszelektív szubsztrátok

In vitro vizsgálatok alapján a ripretinib gátolhatja a CYP2C8 működését. A QINLOCK-ot körültekintően kell alkalmazni a CYP2C8 szubsztrátjaival (pl. repaglinid, paklitaxel), mivel együttes alkalmazásuk a CYP2C8 szubsztrátok fokozott expozíciójához vezethet.

A CYP3A4 bélben történő gátlásának és a CYP3A4 szisztémás indukciójának nettó *in vivo* hatása nem ismert. Körültekintően kell eljárni, ha a ripretinibet érzékeny, szűk terápiás ablakkal rendelkező CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, takrolimusz) vagy főként a bélben metabolizálódó CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. midazolám) adják együtt.

In vitro a ripretinib és a DP-5439 indukálta a CYP2B6-ot. A ripretinib és a szűk terápiás indexű CYP2B6 szubsztrátok (pl. efavirenz) egyidejű alkalmazása a hatásosság csökkenéséhez vezethet.

In vitro a ripretinib és a DP-5439 csökkentette a CYP1A2 szintjét. A ripretinib és a szűk terápiás indexű CYP1A2 szubsztrátok (pl. tizanidin) egyidejű alkalmazása emelkedett koncentrációkhoz vezethet, így javasolt a megfigyelés.

Nem ismert, hogy a ripretinib csökkentheti-e a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlót használó nőknek mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell.

Drogtranszporter-rendszerek

Az *in vitro* vizsgálatok arra utaltak, hogy a ripretinib a P-gp és a BCRP inhibitora. A DP-5439 a P-gp és a BCRP szubsztrátja. A DP-5439 a BCRP, valamint a multidrog és toxin protein-1 (MATE-1) inhibitora.

Azok a gyógyszerek, amelyek szűk terápiás indexű P-gp szubsztrátok (pl. digoxin, dabigatrán-etexilát), körültekintően alkalmazandók a QINLOCK-kal kombinációban, mivel fennáll az esélye, hogy megemelkedik ezen szubsztrátok plazmakoncentrációja.

A QINLOCK-ot körültekintően kell alkalmazni BCRP szubsztrátokkal (pl. roszuvasztatin, szulfasalazin és irinotekán) és MATE-1 szubsztrátokkal (pl. metformin) kombinációban, mivel a QINLOCK és a BCRP és MATE-1 szubsztrátok egyidejű alkalmazása az expozíció növekedéséhez vezethet. BCRP vagy MATE-1 szubsztrátokkal nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes korban lévő nőket és a fogamzóképes korban lévő női partnerrel rendelkező férfiakat tájékoztatni kell arról, hogy a QINLOCK magzati károsodást okozhat, és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és legalább egy hétig a QINLOCK utolsó adagját követően (lásd 4.4 pont).

A QINLOCK-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során ellenőrizni kell a fogamzóképes korban lévő nők terhességi státuszát.

A QINLOCK fogamzásgátló szteroidokra kifejtett hatását nem vizsgálták. Szisztémás fogamzásgátló szteroidok alkalmazása esetén mechanikus fogamzásgátló módszert is kell alkalmazni.

Terhesség

A ripretinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Hatásmechanizmusa alapján a ripretinib feltehetően magzati károsodást okoz, ha terhesség alatt alkalmazzák; az állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 4.4 és 5.3 pont). A QINLOCK nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nőbeteg klinikai állapota szükségessé teszi a ripretinibbel végzett kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ripretinib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A QINLOCK-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követően legalább egy hétig a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a ripretinib emberi termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban. Az állatkísérletek eredményei alapján a QINLOCK-kezelés veszélyeztetheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A QINLOCK nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Egyes betegeknél fáradtságról számoltak be a QINLOCK alkalmazását követően. Ha a beteg fáradtságot tapasztal, ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A 3. fázisú, kettős-vak, véletlen besorolásos (2:1), placebo-kontrollos vizsgálatban (INVICTUS) 129 olyan, előrehaladott GIST-vel diagnosztizált beteget soroltak be véletlenszerűen a QINLOCK (n = 85) vagy a placebo (n = 44) csoportba (lásd 5.1 pont), akiknél korábban legalább 3 jóváhagyott kezelés

sikertelen volt. Az 1. fázisú DCC-2618-01-001 vizsgálatba összesen 277, előrehaladott malignus betegségben szenvedő beteget vontak be, és 218 beteget a 2. fázisban javasolt, napi egyszeri 150 mg-os QINLOCK adaggal kezeltek.

A QINLOCK-kezelés medián időtartama az INVICTUS vizsgálat kettős vak időszakában 5,49 hónap volt.

A QINLOCK-kal kezelt betegeknél az összesített biztonságossági populációban (n = 392) a leggyakrabban megfigyelt mellékhatások ($\geq 25\%$) a következők voltak: fáradtság (51,0%), alopecia (50,8%), nausea (39,8%), myalgia (37,8%), constipatio (37,2%), diarrhoea (32,7%), PPES (29,8%), testtömegcsökkenés (26,5%) és hányás (25,8%).

A QINLOCK-kal kezelt betegeknél az összesített biztonságossági populációban (n = 392) megfigyelt mellékhatások ($\geq 10\% - < 25\%$) a következők voltak: emelkedett lipázszint (23,7%), izomgörcsök (23,7%), arthralgia (21,2%), fejfájás (20,7%), dyspnoe (20,2%), hypertensio (19,4%), száraz bőr (17,6%), hátfájás (15,6%), köhögés (15,6%), a vér emelkedett bilirubinszintje (14,0%), perifériás oedema (13,8%), hypophosphataemia (12,2%), végtagfájdalom (12,0%), pruritus (11,0%) és seborrhoeás keratosis (11,0%).

A QINLOCK-kal kezelt betegeknél az összesített biztonságossági populációban (n = 392) megfigyelt 3-as/4-es súlyossági fokú mellékhatások ($\geq 2\%$) a következők voltak: emelkedett lipázszint (14,8%), anaemia (14,0%), hasi fájdalom (8,2%), hypertensio (6,9%), fáradtság (4,1%), hypophosphataemia (4,1%), hányás (2,6%), dyspnoe (2,0%), diarrhoea (2,0%) és a vér emelkedett bilirubinszintje (2,0%). A QINLOCK-kal kezelt betegeknél megfigyelt súlyos mellékhatások ($\geq 1\%$) a következők voltak: anaemia (3,8%), dyspnoe (2,3%), hányás (2,0%), nausea (1,8%), fáradtság (1,5%), a vér emelkedett bilirubinszintje (1,3%), constipatio (1,0%) és izomgyengeség (1,0%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A QINLOCK általános biztonságossági profilja 392 olyan beteg (összesített biztonságossági populáció) összevont adatain alapul, akik legalább egy adag QINLOCK-ot kaptak. A QINLOCK biztonságossága átfogó értékelésének elsődleges alapját a következő két, előrehaladott malignus betegségben szenvedő felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálat képezte: egy kulcsfontosságú (pivotális), 3. fázisú vizsgálat GIST-ben szenvedő felnőtt betegek részvételével, a DCC-2618-03-001 (INVICTUS) vizsgálat (lásd 5.1 pont) és egy nyílt elrendezésű, első humán vizsgálat előrehaladott malignus betegségben szenvedő felnőtt betegek bevonásával (DCC-2618-01-001 vizsgálat).

Az INVICTUS vizsgálat kettős vak szakasza volt a mellékhatások meghatározásának elsődleges alapja. Mellékhatásnak tekintették azokat a kezelés során jelentkező nemkívánatos eseményeket, amelyek legalább 5%-kal nagyobb gyakorisággal fordultak elő a QINLOCK karban a placebo karhoz képest, valamint azokat, amelyek legalább 1,5-szer gyakoribbak voltak a QINLOCK karon, mint az INVICTUS placebo karján. Az INVICTUS vizsgálatban azonosított, kezelés során jelentkező nemkívánatos eseményeket az összesített biztonságossági populációban is értékelték (n = 392). Ezeket az eseményeket a szponzor értékelése alapján tekintették mellékhatásoknak. Ezeket szervrendszerek szerint osztályozzák, és az adott reakció, annak szinonimái és a kapcsolódó állapotok leírására a legmegfelelőbb MedDRA kifejezést alkalmazzák.

A mellékhatások súlyosságát a Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok, CTCAE) alapján értékelték a következők szerint: 1-es fokú = enyhe, 2-es fokú = mérsékelt, 3-as fokú = súlyos, 4-es fokú = életveszélyes és 5-ös fokú = halálos.

Gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), lásd 2. táblázat. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

2. táblázat: Az INVICTUS és a DCC-2618-01-001 vizsgálatban jelentett mellékhatások

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Nagyon gyakori	Seborrhoeás keratosis
Gyakori	Melanocytás naevus, bőrpapilloma, pikkelysejtes bőrkarcinóma ^a , fibrosus histiocytoma
Nem gyakori	Malignus melanoma
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypothyroidismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hypophosphataemia
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Depressio
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Gyakori	Perifériás szenzoros neuropathia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Szívelégtelenség ^b , tachycardia
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hypertensio ^c
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Dyspnoe, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Nausea, constipatio, diarrhoea, hányás
Gyakori	Stomatitis, gyomortáji fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Alopecia, PPES, száraz bőr, pruritus
Gyakori	Hyperkeratosis, maculopapulosus kiütés, generalizált pruritus, acneiform dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Myalgia, izomgörcsök, arthralgia, hátfájás, végtagfájdalom
Gyakori	Izomgyengeség, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Fáradtság, perifériás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Testtömegcsökkenés, emelkedett lipázszint, emelkedett bilirubinszint
Gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (alanin-aminotranszferáz) szint

^aPikkelysejtes bőrkarcinóma (pikkelysejtes bőrkarcinóma, keratoacanthoma, a fej és a nyak pikkelysejtes karcinómája)

^bSzívelégtelenség (szívelégtelenség, akut balkamrai elégtelenség, akut szívelégtelenség, diastolés dysfunctio)

^cHypertensio (hypertensio, emelkedett vérnyomás)

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPES)

Az INVICTUS vizsgálat kettős-vak szakaszában a QINLOCK karba bevont 85 beteg közül 19-nél (22,4%) számoltak be PPES-ről, míg a placebo karban egy betegnél sem. A PPES miatt a betegek 1,2%-ánál leállították az adagolást, 3,5%-uknál megszakították az adagolást, 2,4%-uknál pedig csökkentették az adagot. Mindegyik esemény enyhe vagy közepes súlyosságú volt (58%-ban 1-es és 42%-ban 2-es fokú).

Az összesített biztonságossági populációban a 392 beteg 29,8%-ánál fordult elő PPES, beleértve a 0,5%-os gyakorisággal előforduló 3-as fokú mellékhatásokat is. Az esemény kialakulásig eltelt medián idő és az első esemény időtartama 8,1 hét (tartomány: 0,3 hét – 112,1 hét), illetve 24,3 hét (tartomány: 0,9 hét – 191,7 hét) volt. További információkért lásd a 4.2 és 4.4 pontot.

Hypertensio

Az INVICTUS vizsgálat kettős vak szakaszában a hypertensio magasabb incidenciája (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül az összes esemény figyelembevételével) volt megfigyelhető a QINLOCK-kal kezelt betegekénél (15,3%), szemben a placebót kapó betegek 4,7%-ával.

Az összesített biztonságossági populációban a 392 beteg 19,4%-ánál fordult elő hypertensio, beleértve a 6,9%-os gyakorisággal előforduló 3-as fokú mellékhatásokat is. További információkért lásd a 4.2 és 4.4 pontot.

Szívelégtelenség

Az INVICTUS vizsgálat kettős vak szakaszában szívelégtelenség (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül az összes esemény figyelembevételével) a 85, QINLOCK-ot kapó beteg 1,2%-ánál fordult elő. A QINLOCK-kezelésben részesülő 85 beteg 1,2%-ánál a szívelégtelenség miatt az adagolást leállították.

Az összesített biztonságossági populációban a 392 beteg 1,5%-ánál fordult elő szívelégtelenség, beleértve az 1,0%-os gyakorisággal előforduló 3-as fokú mellékhatásokat is.

Az összesített biztonságossági populációban 392 betegből 299 beteg esetében végeztek echokardiográfiás vizsgálatot a kiinduláskor és legalább egy időpontban a vizsgálat kezdete után. 3-as fokú csökkent balkamrai ejekciós frakció a 299 beteg 4,0%-ánál fordult elő.

További információkért lásd a 4.4 pontot.

Malignus bőrelváltozások

Az INVICTUS vizsgálat kettős-vak szakaszában pikkelysejtes bőrkarcinómáról (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül az összes esemény figyelembevételével) a QINLOCK-kal kezelt 85 beteg 5,9%-ánál számoltak be. A placebóval kezelt betegekénél nem számoltak be pikkelysejtes bőrkarcinómáról. További információkért lásd a 4.2 és a 4.4 pontot.

Az összesített biztonságossági populációban a 392 beteg 8,7%-ánál fordult elő pikkelysejtes bőrkarcinóma, beleértve a 0,5%-os gyakorisággal előforduló 3-as fokú mellékhatásokat is.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A QINLOCK túlادagolása esetére nincs ismert specifikus antidotum.

Túlادagolás gyanúja esetén a QINLOCK-kezelést azonnal meg kell szakítani, egészségügyi szakember által meg kell kezdeni a legjobb szupportív kezelést, és a beteget a klinikai stabilizálódásig megfigyelés alatt kell tartani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek, egyéb protein-kináz inhibitorok; ATC kód: L01EX19

Hatásmechanizmus

A ripretinib egy új tirozin-kináz inhibitor, amely gátolja a KIT protoonkogén receptor tirozin-kinázt és a PDGFRA-kinázt, beleértve a vad típusú, valamint a primer és szekunder mutációkat is. A ripretinib *in vitro* egyéb kinázokat is gátol, például a PDGFRB-t, a TIE2-t, a VEGFR2-t és a BRAF-et.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

INVICTUS (DCC-2618-03-001 vizsgálat)

A QINLOCK hatásosságát és biztonságosságát egy véletlen besorolásos (2:1), kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (INVICTUS vizsgálat) értékelték műtétilag nem eltávolítható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő olyan betegeknél, akiket korábban már legalább 3 daganattelenes szerrel kezeltek vagy nem tolerálták azokat, beleértve az imatinib-, szunitinib- és regorafenib-kezelést. A véletlen besoroláskor a rétegezés a korábbi kezelések (3, illetve ≥ 4) és az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) szerinti teljesítménystátusz (0, illetve 1 vagy 2) szerint történt.

Az elsődleges hatásossági mutató a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amely a betegségnek a módosított RECIST 1.1 kritériumok alapján elvégzett, vakosított, független központi áttekintés (BICR) általi értékelésén alapult, amely szerint a nyirokcsomók és a csontléziók nem célleziók, és egy már meglévő tumoros elváltozáson belül progresszíven növekedő új tumornodulusnak meg kell felelnie bizonyos kritériumoknak ahhoz, hogy a progresszió egyértelmű bizonyítékának lehessen tekinteni. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott az objektív válaszarány (ORR) a vakosított, független központi áttekintés szerint, a teljes túlélés (OS), valamint a beteg által jelentett egészségi állapot, fizikai funkció (PF) és a szerepfunkció (RF).

A résztvevőket úgy sorolták be véletlenszerűen, hogy naponta egyszer 150 mg QINLOCK-ot ($n = 85$) vagy placebót ($n = 44$) kapjanak szájon át, 28 napos folyamatos ciklusokban alkalmazva. A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitás bekövetkeztéig folytatták. Az egyes kezelési karok a betegség progressziójának független, vakosított központi áttekintése szerinti megítélésekor nem voltak vakosítva, és a placebo karban lévő összes beteg részére felajánlották a QINLOCK-ra váltást.

A demográfiai jellemzők a következők voltak: medián életkor 60 év (29–83 év), 79 (61,2%) 18–64 év közötti beteg, 32 (24,8%) 65–74 év közötti beteg, és 18 (13,9%) 75 éves vagy idősebb beteg (85 éves és idősebb betegeket nem soroltak be véletlenszerűen); 56,6% férfi, 75,2% fehér, ECOG teljesítménystátusz 0 (41,9%), 1 (49,6%) vagy 2 (8,5%). A betegek 63%-a részesült 3 korábbi kezelésben, és körülbelül 37%-uk részesült legalább 4 korábbi kezelésben. A nyílt elrendezésű szakaszban a placebocsoportba véletlenszerűen besorolt betegek 66%-a váltott át QINLOCK-ra.

Az elsődleges elemzés során (az adatok lezárásának időpontja: 2019. május 31.) az INVICTUS vizsgálatban a QINLOCK-ot placebóval hasonlították össze. A QINLOCK valamennyi vizsgált alcsoportban előnyösnek bizonyult a progressziómentes túlélés tekintetében. A progressziómentes túlélés medián értéke (hónapban) a vakosított, független központi áttekintés szerint (95%-os CI mellett) 6,3 (4,6; 6,9) volt a QINLOCK esetében, míg 1,0 (0,9; 1,7) a placebo esetében, a HR (95%-os CI) 0,15 (0,09; 0,25), a p-érték $< 0,0001$ volt. A másodlagos végpont, az ORR (%) a QINLOCK esetében 9,4 (4,2; 18), a placebo esetében pedig 0 (0; 8) volt, a p-érték 0,0504 és statisztikailag nem szignifikáns. A medián teljes túlélés (hónap) (95%-os CI) a QINLOCK esetében 15,1 (12,3; 15,1), a placebo esetében pedig 6,6 (4,1; 11,6) volt, a névleges p-érték 0,0004. Az ORR és az OS másodlagos végpontjaira vonatkozó, soron következő vizsgálati eljárás eredményeként nem értékelték statisztikai szignifikancia szempontjából az OS értéket.

A PFS-, az ORR- és az OS-értékekre vonatkozóan egy újabb adatlezárási időpontban (2020. augusztus 10.) kapott eredményeket a 3. táblázat, valamint az 1. és 2. ábra mutatja be. A PFS-re vonatkozó eredmények hasonlóak voltak az életkor, nem, régió, ECOG státusz és a korábbi kezelések száma alapján meghatározott alcsoportokban.

3. táblázat: INVICTUS hatásossági eredmények (2020. augusztus 10.)

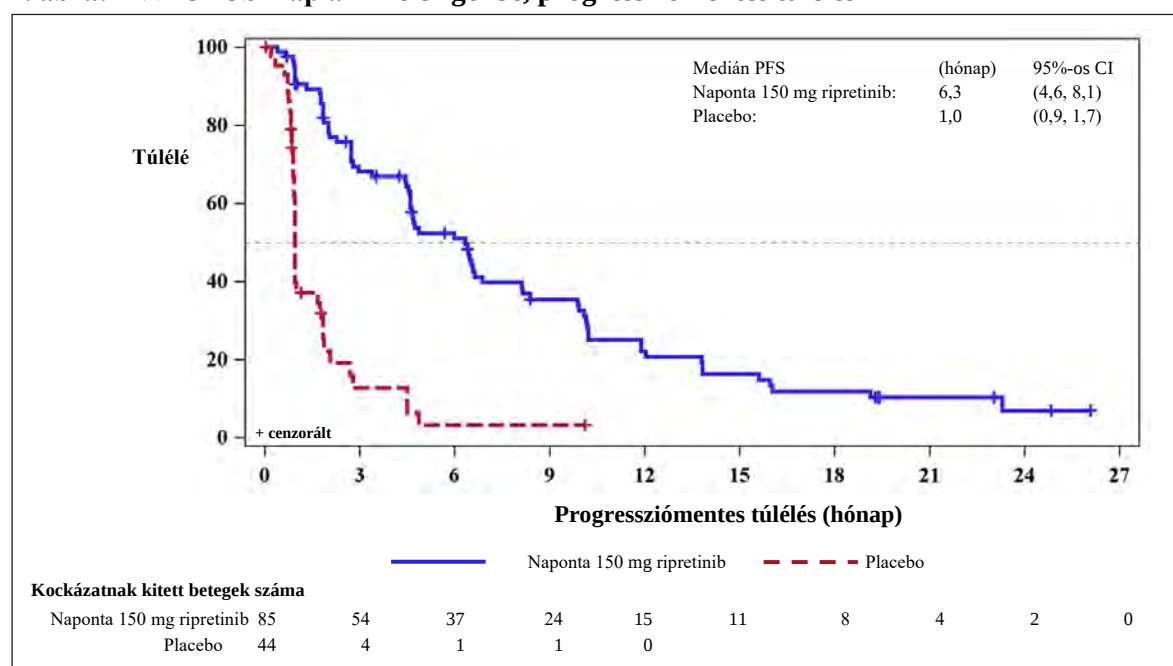
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS ^a		
Események száma (%)	68 (80)	37 (84)
Progresszív betegség	62 (73)	32 (73)
Haláleset	6 (7)	5 (11)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	6,3 (4,6–8,1)	1,0 (0,9–1,7)
HR (95%-os CI) ^b	0,16 (0,10–0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0
95%-os CI	(5,8, 20,6)	(0,8)
OS		
Halálesetek száma (%)	44 (52)	35 (80)
Medián OS (hónap) (95%-os CI)	18,2 (13,1–NE)	6,3 (4,1–10,0)
HR (95%-os CI) ^b	0,42 (0,27–0,67)	

BICR = vakosított, független központi áttekintés; CI = megbízhatósági tartomány; HR = relatív hazard; ORR = objektív válaszarány; NE = nem megbecsülhető; PFS = progressziómentes túlélés; OS = teljes túlélés

^a BICR-enként értékelve.

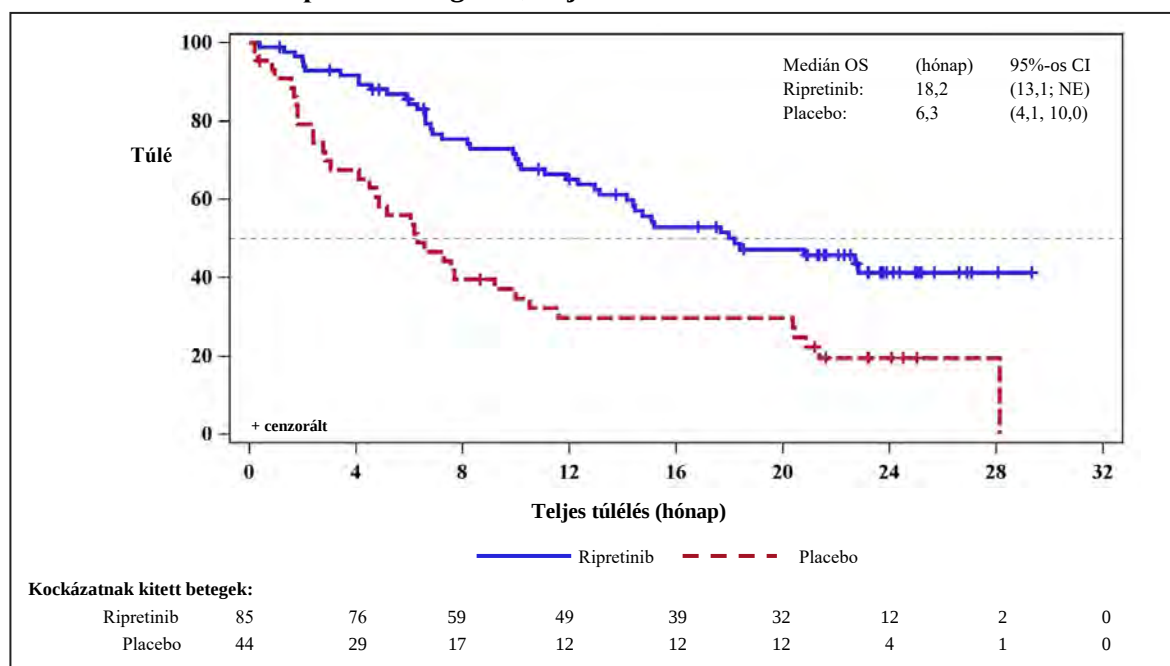
^b A relatív hazard a Cox-féle proporcionális regressziós modellen alapul. Ebben a modellben rögzített faktorként szerepelnek a kezelési és a véletlen besorolásos stratifikációs tényezők.

1. ábra: INVICTUS Kaplan-Meier görbe, progressziómentes túlélés^a



^a 2020. augusztus 10-i adatlezárás

2. ábra: INVICTUS Kaplan-Meier görbe, teljes túlélés^a



^a 2020. augusztus 10-i adatlezáras

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a QINLOCK vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a GIST kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ripretinib egyszeri, 150 mg-os (három darab, 50 mg-ot tartalmazó tablettaként adott) adagban, szájon át történő alkalmazását követően átlagosan 4 órával éri el a plazma csúskonzentrációt. Az átlagos (CV%) $AUC_{0-\infty}$ 150 mg ripretinib egyszeri adagjának beadását követően 9856 ng×óra/ml (39%) volt a ripretinib, illetve 8146 ng×óra/ml (56%) a DP-5439 esetében.

Magas zsírtartalmú étellel együtt adva a ripretinib AUC_{0-24} -értéke 30%-kal, a C_{max} -értéke pedig 22%-kal nőtt. A DP-5439 esetében az AUC_{0-24} -értéke 47%-kal, a C_{max} -értéke 66%-kal volt magasabb.

Eloszlás

Mind a ripretinib, mind aktív metabolitja, a DP-5439 legalább 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. Az átlagos (CV%) látszólagos eloszlási térfogat (V_{ss}/F) a ripretinib esetében körülbelül 302 l (35%), a DP-5439 esetében pedig 491 l (38%) volt.

Biotranszformáció

A CYP3A4/5 a ripretinib és aktív metabolitjának, a DP-5439-nek a fő metabolizátora, míg a CYP2C8 és a CYP2D6 kisebb jelentőségű metabolizátorok.

Elimináció

Embereknél a ripretinib egyszeri, 150 mg-os adagban, szájon át történő alkalmazását követően az átlagos (CV%) látszólagos orális clearance (CL/F) a ripretinib esetében 15,2 l/óra (39%), a DP-5439 esetében pedig 17,9 l/óra (56%) volt. Az átlagos (CV%) felezési idő ($t_{1/2}$) 12,6 óra (17%) volt a ripretinib, illetve 15,6 óra (23%) a DP-5439 esetében.

A ripretinib szisztémás eliminációja nem elsősorban a veséknek tulajdonítható: a ripretinib adagjának vizeletben ripretinib formájában kiválasztott része 0,02%, DP-5439 formájában kiválasztott része

pedig 0,1% volt, míg a ripretinib adagjának székletben ripretinib formájában kiválasztott része 34%, DP-5439 formájában kiválasztott része pedig 6% volt.

Dózisarányosság

A 20 mg-250 mg közötti dózistartományban a ripretinib és a DP-5439 PK-értéke a dózisarányosnál alacsonyabbnak mutatkozott, különösen a 150 mg-nál magasabb ripretinib dózisok esetén.

Időfüggés

Az egyensúlyi állapot 14 napon belül alakul ki.

Különleges betegcsoportok

A QINLOCK farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns eltéréseket az életkor (19–87 év), a nem, a rassz (fehér, fekete és ázsiai), a testtömeg (39–138 kg) és a tumor (GIST vagy egyéb szolid tumorok) alapján.

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg releváns különbségeket az expozíció tekintetében az enyhe és közepesen súlyos (a Cockcroft-Gault szerint becsült CLcr 30–89 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő és a normális vesefunkciójú betegek között. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt az adag módosítása. A QINLOCK farmakokinetikája és biztonságossága súlyos vesekárosodásban (a Cockcroft-Gault szerint becsült CLcr 15–29 ml/perc) szenvedő betegeknél korlátozott. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem lehet adagolási javaslatot tenni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg releváns különbségeket az expozíció tekintetében az enyhe (a normál tartomány felső határértékével megegyező vagy annál alacsonyabb összbilirubin-szint és a normál tartomány felső határértékét meghaladó GOT-érték, vagy a normál tartomány felső határértékét meghaladó és a normál tartomány felső határértékének legfeljebb 1,5-szerese közötti összbilirubin-szint és bármilyen GOT-érték) májkárosodásban szenvedő és a normális májfunkciójú betegek között. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt az adag módosítása. A QINLOCK farmakokinetikáját és biztonságosságát közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták; ebben az alcsoportban nem lehet adagolási javaslatot tenni (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A ripretinib preklinikai biztonságossági profilját legfeljebb 13 héten keresztül patkányoknál és kutyáknál vizsgálták. Patkányoknál a bőr elváltozásaival (elszíneződés, léziók) összefüggő gyulladásos reakciókat figyeltek meg (a napi egyszeri 150 mg-os humán expozíció körülbelül 1,12-szorosa mellett). A májenzimek aktivitásának fokozódásáról számoltak be mindkét fajnál (patkányok esetében a napi egyszeri 150 mg-os humán expozíció körülbelül 1,12-szorosa, illetve kutyák esetében 1,3-szerese mellett). A kutyák gastrointestinalis tüneteket (emesis és/vagy rendellenes széklet) (a napi egyszeri 150 mg-os humán expozíció körülbelül 1,3-szerese mellett), valamint nemkívánatos bőrléziók formájában megjelenő gyulladásos reakciókat mutattak (a napi egyszeri 150 mg-os humán expozíció körülbelül 0,14-szorosa mellett).

Karcinogenitás

A ripretinibbel karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Genotoxicitás

Egy *in vitro* mikronukleusz vizsgálatban a ripretinib pozitívnak bizonyult. A ripretinib nem volt mutagén hatású sem az *in vitro* bakteriális reverz mutációs (Ames) vizsgálatban, sem az *in vivo* patkánycsontvelő mikronukleusz vizsgálatban, ami a jelentős genotoxikus kockázat hiányát igazolja.

Reproduktív és fejlődésre gyakorolt toxicitás

A ripretinibbel nem végeztek célzott fertilitási vizsgálatokat hím és nőstény állatokon. Azonban egy 13 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatban hím patkányoknál degeneráció jelentkezett a herék ondócsatornácskáinak epitheliumában és a mellékhere sejttermelésében naponta 30 vagy 300 mg/kg-os adagban történő alkalmazás esetén, de ezt a reprodukcióra kifejtett hatáshoz elégséges súlyosságúnak csak a naponta 300 mg/ttkg-os dózis esetén ítélték meg (a napi egyszeri 150 mg-os humán expozíció körülbelül 1,4-szerese).

Egy pivotális embryofoetalis fejlődési vizsgálatban a ripretinib patkányoknál teratogén hatásának bizonyult, és naponta 20 mg/ttkg-os anyai dózis (a napi egyszeri 150 mg-os humán expozíció körülbelül 1,0-szerese) mellett elsősorban zsigeri és vázrendszeri dóziszfüggő malformációkat okozott. Emellett csontrendszeri eltéréseket figyeltek meg már naponta 5 mg/ttkg-os dózis mellett. Ezért a ripretinib fejlődési NOAEL-értékét napi 1 mg/kg értékben állapították meg (a napi egyszeri 150 mg-os humán expozíció körülbelül 0,02-szorosa).

Nem végeztek vizsgálatot a ripretinibnek a pre-/postnatalis fejlődésre gyakorolt hatásaival kapcsolatban.

Fototoxicitás

A ripretinib a látható UV-tartományban (290 nm felett) mért elnyelése alapján fotoirritációt/fototoxicitást okozhat. A 3T3 egér fibroblaszt sejtekben végzett *in vitro* fototoxicitási vizsgálat alapján megállapítható, hogy a ripretinib klinikailag releváns koncentrációkban potenciálisan fototoxikus az UVA- és UVB-besugárzást követően.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

krospanovidon (E1202)
hipromellóz-acetát-szukcinát
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát (E470b)
mikrokristályos cellulóz (E460)
víztartalmú koloid szilícium-dioxid (E551)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály alumínium fólia/polietilén (PE) garanciazáras kupakkal és fehér polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárókupakkal, egy szilikagélt tartalmazó PE szárítóbetéttel. Minden tartály 30 vagy 90 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

QINLOCK 50 mg tabletta
ripretinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg ripretinibet tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta
90 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át alkalmazandó.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1569/001 30 db tabletta
EU/1/21/1569/002 90 db tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

QINLOCK 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

QINLOCK 50 mg tabletta
ripretinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg ripretinibet tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta
90 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át alkalmazandó.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1569/001 30 db tabletta

EU/1/21/1569/002 90 db tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

QINLOCK 50 mg tabletta ripretinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a QINLOCK és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a QINLOCK szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a QINLOCK-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a QINLOCK-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a QINLOCK és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A QINLOCK egy daganatellenes gyógyszer, amely hatóanyagként ripretinibet, egy úgynevezett protein-kináz inhibitorot tartalmaz. A protein-kináz inhibitorokat daganatok kezelésére alkalmazzák a daganatos sejtek növekedésében és szaporodásában szerepet játszó bizonyos fehérjék aktivitásának gátlása révén.

A QINLOCK-ot **gasztrointesztinális sztromális daganatban (GIST)**, az **emésztőrendszert, beleértve a gyomrot és a beleket érintő daganatos betegségek** egyik ritka fajtájában szenvedő **felnőttek** kezelésére alkalmazzák, akiknél:

- a daganat a szervezet más részeire is áttért vagy sebészeti beavatkozással nem távolítható el,
- sor került legalább 3 korábbi, daganatellenes gyógyszerrel végzett kezelésre, beleértve az imatinib-kezelést is.

Amennyiben bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan fejti ki hatását a QINLOCK, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a QINLOCK szedése előtt

Ne szedje a QINLOCK-ot, ha allergiás a ripretinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A QINLOCK szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön az alábbi betegségekben szenved vagy azok korábban már előfordultak Önnél:

- magas vérnyomás. A QINLOCK-kezelés előtt és alatt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását, és szükség esetén gyógyszert adhat Önnek a magas vérnyomás kezelésére.
- szívbetegség. A QINLOCK-kezelés előtt és alatt kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet az Ön szív működésének értékelésére.
- májproblémák vagy veseproblémák.

A QINLOCK szedésekor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- bőrpír, fájdalom, duzzanat vagy hólyag jelenik meg a tenyerén vagy a talpán. Ez egy palmoplantáris eritrodizesztázia szindrómának (PPES) nevezett bőrbetegség. Kezelőorvosa folytathatja a kezelést, megváltoztathatja az adagot vagy leállíthatja a kezelést, amíg az Ön állapota nem javul (lásd 4. pont).
- váratlan bőrelváltozásokat észlel, például új szemölcsöt, nyílt fekélyt vagy vöröses színű, vérző vagy nem gyógyuló duzzanatot, illetve egy anyajegy megváltozott méretét vagy színét. A QINLOCK növelheti bizonyos típusú bőrdaganatok kockázatát (lásd 4. pont). Kezelőorvosa a QINLOCK-kezelés megkezdésekor és a kezelés során rutinszerűen meg fogja vizsgálni az Ön bőrét. Fontos, hogy Ön rendszeresen ellenőrizze a bőrét.
- bármely közelmúltbeli műtéti beavatkozás után sebei nem az elvártaknak megfelelően gyógyulnak. A QINLOCK befolyásolhatja a sebgyógyulást. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a QINLOCK-kezelést néhány nappal a műtét előtt átmenetileg szünetelteti, amíg a műtét után a seb be nem gyógyul. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kezdje újra a QINLOCK-kezelést. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha a jövőben bármilyen tervezett műtétje várható.
- a QINLOCK szedése alatt fáradtnak érzi magát, légszomja van, kitágult vénákat észlel a nyakán, illetve duzzanat alakul ki a has, a boka vagy az alsó lábszár területén, mivel ezek szívelégtelenség tünetei lehetnek (lásd 4. pont).
- bőre vagy szeme érzékenyebbé válik a napfényre vagy a fény egyéb formáira. A gyógyszer szedése alatt kerülje a közvetlen napfényt, a napozólámpák és az ultraibolya-sugárzás egyéb forrásainak használatát. Erős napfény esetén viseljen védőruházatot és használjon magas védőfaktorral rendelkező naptejet.

Fontos információk férfiak és nők számára a fogamzásgátlásról

A QINLOCK károsíthatja a magzatot. **Ne** essen teherbe a QINLOCK szedése alatt. Ha Ön fogamzóképes korban lévő nő vagy fogamzóképes korban lévő női partnerrel rendelkező férfi, alkalmazzon hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt és legalább egy hétig a QINLOCK utolsó adagjának bevitelét követően. Hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása esetén mechanikus fogamzásgátlást (például óvszert) is kell használni. Lásd a „Fogamzásgátlás, terhesség, szoptatás és termékenység” című pontot.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer **nem** adható gyermekeknek és a 18. életévüket be nem töltött serdülőknek, mert ezekben a korcsoportokban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a QINLOCK

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A QINLOCK befolyásolhatja egyes gyógyszerek hatását. Néhány gyógyszer befolyásolhatja a QINLOCK hatását is.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol vagy vorikonazol)
- bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például eritromicin, klaritromicin, rifampicin)
- a HIV kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például ritonavir, efavirenz, etravirin)
- epilepszia vagy görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál)
- szabálytalan szívverés kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például digoxin)
- agyi érkatasztrófa (sztrók) vagy káros vérrögök megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (például dabigatrán-etexilát)
- a koleszterinszint csökkentésére alkalmazott gyógyszerek (például rozuvasztatin)
- a vércukorszint csökkentésére vagy a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például repaglinid vagy metformin)
- súlyos bélgyulladás és reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például szulfaszalazin)
- daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például paklitaxel vagy irinotekán)
- szervkilökődés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (például ciklosporin vagy takrolimus)
- a vérben az alacsony vérlemezkeszám kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például eltrombopag)
- izomgörcsök kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például tizanidin)
- a szorongás orvosi eljárások előtti enyhítésére alkalmazott gyógyszerek (például midazolám)
- depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott, orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó növényi készítmények.

A QINLOCK egyidejű bevétele étellel és itallal

A **grépfrütlé** megváltoztathatja a QINLOCK mennyiségét az Ön szervezetében. A gyógyszerrel végzett kezelés alatt nem javasolt grépfrütlé vagy grépfrút fogyasztása.

Fogamzásgátlás, terhesség, szoptatás és termékenység

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes korban lévő nőknek és a férfiaknak egyaránt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább egy hétig a kezelés befejezése után. Hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása esetén mechanikus módszert (például óvszert) is használni kell.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, nem szedheti ezt a gyógyszert, kivéve, ha a kezelőorvosa úgy dönt, hogy a QINLOCK-kezelés egyértelműen szükséges. A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne essen teherbe a QINLOCK-kezelés alatt.

Ha Ön férfi beteg és partnere terhes vagy fogamzóképes korú, akkor a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 1 hétig mechanikus módszert (például óvszert) kell alkalmaznia a nemi aktus során. Ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot.

Ha Ön férfi, és női partnere teherbe esik a QINLOCK-kezelés alatt, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Fogamzóképes korban lévő nőknek a QINLOCK-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt terhességi tesztet kell végezniük.

Szoptatás

Ne szoptassa gyermekét a QINLOCK-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 1 hétig, mivel ez a gyógyszer **súlyos mellékhatásokat** okozhat a csecsemőnél. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat vagy szoptatást tervez.

Termékenység

A QINLOCK hatással lehet a férfiak és nők termékenységre. A QINLOCK szedése előtt kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A QINLOCK közvetlenül nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha rosszul érzi magát vagy nagyon fáradt a QINLOCK-kezelés alatt, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg nem érzi azt biztonságosnak.

A QINLOCK laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a QINLOCK-ot?

A QINLOCK-ot a daganatellenes kezelések alkalmazásában tapasztalt orvos írja fel Önnek.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott napi adag **három 50 mg-os tablettát** (150 mg) naponta egyszer. A tablettákat minden nap **ugyanabban az időpontban**, étkezés során vagy attól függetlenül **vegye be**. A tablettákat egészben nyelje le egy pohár vízzel, ne rágja szét, ne törje ketté és ne törje össze őket. Ne vegyen be olyan tablettát, amely törött, repedt vagy egyéb módon károsodott, mivel a nem teljes tablettát bevitelének hatásai nem ismertek.

Ha a QINLOCK-kezeléssel egyidejűleg bizonyos egyéb gyógyszereket is kell szednie, kezelőorvosa naponta kétszer három 50 mg-os tablettára (150 mg) módosíthatja az adagot.

A QINLOCK-ot általában addig kell szednie, amíg Ön számára előnyös és nem okoz elfogadhatatlan mellékhatásokat (lásd 4. pont); kezelőorvosa azonban szükség esetén csökkentheti az adagot, illetve felfüggesztheti vagy átmenetileg vagy véglegesen leállíthatja a kezelést.

Ha májproblémái vagy veseproblémái vannak

A QINLOCK-kezelés alatt kezelőorvosa fokozottabban ellenőrizni fogja az Ön májműködését vagy veseműködését.

Ha az előírtnál több QINLOCK-ot vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, **kérjen sürgősen orvosi segítséget**.

Ha elfelejtette bevenni a QINLOCK-ot

Az, hogy mi a teendő, ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, attól függ, hogy mikor jut eszébe, hogy elmulasztott egy adagot. Ha ez az időpont:

- 8 órával vagy kevesebbel (napi kétszeri 150 mg-os adag esetén 4 órával vagy kevesebbel) tér el attól, amikor a gyógyszert eredetileg be kellett volna vennie, vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be.
- több mint 8 órával (napi kétszeri 150 mg-os adag esetén több mint 4 órával) tér el attól, amikor a gyógyszert eredetileg be kellett volna vennie, hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a QINLOCK szedésekor hány

Ha a gyógyszer bevitelét követően hány, **ne** vegyen be még egy adagot, hanem folytassa a gyógyszer szedését a szokásosnak megfelelően. A következő adagot a következő napon a szokásos időpontban vegye be, és tájékoztassa kezelőorvosát a hányásról.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

Súlyos mellékhatások

Kérjen sürgős orvosi segítséget, ha az alábbi **súlyos mellékhatások** bármelyikét tapasztalja (lásd 2. pont):

- **Bőrproblémák** (úgynevezett PPES)
A PPES a gyógyszer nagyon gyakori mellékhatása. Ha a következők bármelyike lép fel Önnél:
 - bőrpír, fájdalom, duzzanat vagy hólyagok a tenyéren vagy a talpon,kezelőorvosa folytathatja a kezelést, módosíthatja az adagot vagy leállíthatja a kezelést, amíg az Ön állapota nem javul.
- **Magas vérnyomás**
A magas vérnyomás a gyógyszer nagyon gyakori mellékhatása. Ha a következők bármelyike lép fel Önnél:
 - fejfájás, ájulásérzés vagy szédülés, ezek a magas vérnyomás tünetei lehetnek,kezelőorvosa módosíthatja az adagot vagy leállíthatja a kezelést, amíg az Ön állapota nem javul.
- **Szívproblémák (szívelégtelenség)**
A szívelégtelenség a gyógyszer gyakori mellékhatása. Ha úgy érzi:
 - nagyon fáradt, légszomja van, duzzadt a lábfeje és/vagy bokája,ezek szívproblémák tünetei lehetnek.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a következőket tapasztalja:

- **Bőrdaganat**
A QINLOCK-kezelés bizonyos típusú bőrdaganatokat, például „pikkelysejtes bőrdaganatot” vagy „melanómát” okozhat. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés során bármilyen bőrváltozást észlel, például új szemölcsöt, nyílt fekélyt vagy vöröses színű, vérző vagy nem gyógyuló duzzanatot, illetve egy anyajegy megváltozott méretét vagy színét. Kezelőorvosa a QINLOCK-kezelés megkezdésekor és a kezelés során rutinszerűen ellenőrizni fogja az Ön bőrét (lásd 2. pont).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hányinger
- székrekedés
- hasmenés
- hányás
- ízületi fájdalom
- fejfájás
- légszomj
- egy, a máj által termelt anyag, a bilirubin emelkedett szintjét mutató vérvizsgálati eredmények
- egy, az emésztésben részt vevő enzim, a lipáz emelkedett szintjét mutató vérvizsgálati eredmények
- csökkent foszfátszintet mutató vérvizsgálati eredmények
- fáradtság

- hajhullás
- izomfájdalom
- fogyás
- izomgörcsök
- bőrszárazság
- hátfájás
- köhögés
- a kéz vagy a lábszár duzzanata
- kézfájdalom vagy lábfájdalom
- viszketés
- nem rákos bőrelváltozások

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájfekélyek
- hasi fájdalom
- perifériás idegkárosodás (a lábfej vagy a kéz zsibbadása és bizsergése, égő, szúró vagy hasító fájdalom az érintett területeken, az egyensúly és a koordináció elvesztése, valamint izomgyengeség, elsősorban a lábokban)
- bőrreakciók, mint például a bőrhámlás és a bőrgyulladás, bőrkiütés, amelyet sima felületű, kisebb dudorokkal vagy faggyúmirigy-gyulladással (aknéval) fedett, vörös bőrterület jellemez
- kóros májfunkciós értékek (vérvizsgálattal kimutatott lehetséges májkárosodás)
- depresszió
- pajzsmirigy-alulműködés
- gyengeség
- mellkasi fájdalom
- gyors szívverés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a QINLOCK-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a QINLOCK?

- A készítmény hatóanyaga a ripretinib. 50 mg ripretinibet tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: kroszpovidon (E1202), hipromellóz-acetát-szukcinát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát (E470b), mikrokristályos cellulóz (E460) és víztartalmú kolloid szilícium-dioxid (E551) (lásd 2. pont, „A QINLOCK laktózt tartalmaz”).

Milyen a QINLOCK külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A QINLOCK tabletták fehér vagy majdnem fehér színűek, ovális alakúak és egyik oldalukon „DC1” mélynyomással vannak ellátva.

Mindegyik tartály gyermekbiztos, és 30 vagy 90 tablettát, valamint szárítószeret tartalmaz. A tartály alumíniumfólia/polietilén (PE) garanciazáras zárófóliával van ellátva. A szárítószer egy kis tasakba töltött nedvességmegkötő anyag, amely megvédi a tablettákat a nedvességtől. A szárítószer tartalmazó tasakot mindig tartsa a tartályban és ne nyelje le.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található: <http://www.ema.europa.eu>.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a ripretinibre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A klinikai vizsgálatokból, a szakirodalomból és a spontán bejelentésekből rendelkezésre álló kockázati adatok, valamint egy valószínűsíthető hatásmechanizmus figyelembevételével a PRAC úgy véli, hogy a ripretinib és a malignus melanoma közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a ripretinibet tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A ripretinibre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a ripretinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.