

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

QINLOCK 50 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg ripretinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 179 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Balta arba beveik balta, maždaug 9x17 mm dydžio, ovalios formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „DC1“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

QINLOCK skirtas gydyti suaugusius pacientus, kuriems diagnozuotas pažengusios stadijos virškinimo trakto stromos navikas (VTSN, angl. GIST) ir kuriems anksčiau taikytas gydymas trimis ar daugiau kinazės inhibitorių, įskaitant imatinibą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

QINLOCK turėtų paskirti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 150 mg ripretinibo (trys 50 mg tabletės); vaistinis preparatas vartojamas kartą per parą, tuo pačiu metu kiekvieną dieną, su maistu arba nevalgius.

Jeigu pacientas neišgėrė vaistinio preparato iki 8 valandų nuo įprasto QINLOCK dozės gėrimo laiko, pacientui reikėtų nurodyti kuo greičiau išgerti vaistinio preparato, o kitą vaistinio preparato dozę išgerti įprastu laiku. Jeigu pacientas neišgėrė vaistinio preparato daugiau kaip 8 valandas nuo įprasto šio vaistinio preparato tablečių gėrimo laiko, jam reikėtų nurodyti nebegerti praleistos dozės ir kitą dieną tiesiog toliau vartoti vaistinio preparato pagal įprastą dozavimo grafiką.

Jeigu išgėręs QINLOCK pacientas vemia, jam negalima gerti pakaitinės vaistinio preparato dozės ir jis turėtų kitą dieną toliau vartoti vaistinio preparato pagal įprastą dozavimo grafiką.

Gydymas QINLOCK turėtų būti tęsiamas tol, kol jis yra naudingas arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimo koregavimas

Atsižvelgiant į vaistinio preparato saugumą ir toleravimą kiekvienu atveju, vaistinio preparato vartojimą gali tekti laikinai nutraukti arba gali reikėti sumažinti vaistinio preparato dozę. Pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, rekomenduojama sumažinti vaistinio preparato dozę iki 100 mg kartą per parą.

Pacientams, kurie netoleruoja 100 mg kartą per parą dozės *per os*, gydymą QINLOCK reikėtų visiškai nutraukti. Rekomenduojami QINLOCK dozės pakeitimai pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomendacijos, kaip pakoreguoti vaistinio preparato dozę pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis ^a	QINLOCK dozės pakeitimai
Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (PPES) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	2 laipsnio	- Reikia laikinai nutraukti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba atsistatys pradinė būklė. Būklei atsistačius per 7 dienas, reikia atnaujinti gydymą ta pačia doze, kitais atvejais – atnaujinti gydymą mažesne doze. - Reikėtų apsvarstyti galimybę padidinti dozę iki ankstesnio lygio, jeigu ≤ 1 laipsnio nepageidaujama reakcija arba pradinė būklė išlieka bent 28 dienas. - PPES pasikartojus, reikia laikinai nutraukti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba atsistatys pradinė būklė, tada reikia atnaujinti gydymą mažesne doze, nepaisant to, per kiek laiko būklė pagerėjo.
	3 laipsnio	- Reikia nutraukti gydymą bent 7 dienoms arba kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio, arba atsistatys pradinė būklė (daugiausia 28 dienoms). Reikia atnaujinti gydymą mažesne doze. - Reikėtų apsvarstyti galimybę padidinti dozę iki ankstesnio lygio, jeigu ≤ 1 laipsnio nepageidaujama reakcija arba pradinė būklė išlieka bent 28 dienas.
Hipertenzija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	3 laipsnio	- Jei pasireiškia simptomai, reikia laikinai nutraukti gydymą, kol simptomai išnyks ir pavyks sureguliuoti kraujospūdį. - Kraujospūdį sumažinus iki ≤ 1 laipsnio arba pradinės būklės, reikia atnaujinti gydymą ta pačia vaistinio preparato doze, kitais atvejais – atnaujinti gydymą mažesne doze. - Atsinaujinus 3 laipsnio hipertenzijai, reikia laikinai nutraukti gydymą, kol simptomai išnyks ir pavyks sureguliuoti kraujospūdį. Reikia atnaujinti gydymą mažesne doze.
	4 laipsnio	Reikia visiškai nutraukti gydymą.
Kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	3 arba 4 laipsnio	Reikia visiškai nutraukti gydymą.
Artralgija arba mialgija (žr. 4.8 skyrių)	2 laipsnio	Reikia laikinai nutraukti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki ≤ 1

Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis ^a	QINLOCK dozės pakeitimai
		laipsnio arba atsistatys pradinė būklė. Būklei atsistačius per 7 dienas, reikia atnaujinti gydymą ta pačia doze, kitais atvejais – atnaujinti gydymą mažesne doze. - Reikėtų apsvarstyti galimybę padidinti dozę iki ankstesnio lygio, jeigu ≤ 1 laipsnio nepageidaujama reakcija arba pradinė būklė išlieka bent 28 dienas. - Atsinaujinus artralgijai ar mialgijai, reikia laikinai nutraukti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba atsistatys pradinė būklė, tada reikia atnaujinti gydymą mažesne doze, nepaisant to, per kiek laiko būklė pagerėjo.
	3 laipsnio	- Reikia nutraukti gydymą bent 7 dienoms arba kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba atsistatys pradinė būklė (daugiausia 28 dienoms). Reikia atnaujinti gydymą mažesne doze. - Reikėtų apsvarstyti galimybę padidinti dozę iki ankstesnio lygio, jeigu ≤ 1 laipsnio nepageidaujama reakcija arba pradinė būklė išlieka bent 28 dienas.
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3 arba 4 laipsnio	- Reikia laikinai nutraukti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba atsistatys pradinė būklė (daugiausia 28 dienoms), tada reikia atnaujinti gydymą mažesne doze, kitais atvejais – reikia visiškai nutraukti gydymą. - Reikėtų apsvarstyti galimybę padidinti dozę iki ankstesnio lygio, jeigu nepageidaujama reakcija nepasikartoja bent 28 dienas. - Pasikartojus 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamai reakcijai, reikia visiškai nutraukti gydymą.

^a Nepageidaujamų reakcijų skirstymas pagal sunkumo laipsnį atitinka JAV nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų 4.03 versiją (angl. NCI CTCAE v4.03).

Tuo pat metu vartojami vaistiniai preparatai

Reikėtų vengti tuo pat metu skirti vaistinių preparatų, kurie yra stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu būtina tuo pat metu skirti stiprų arba vidutinio stiprumo CYP3A induktorių, abiejų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu galima padidinti QINLOCK vartojimo dažnumą. Tuo pat metu vartojant stiprių induktorių, vaistinio preparato dozę galima padidinti nuo 150 mg kartą per parą iki 150 mg du kartus per parą. Jei pacientas, vartojantis QINLOCK du kartus per parą, neišgeria vaistinio preparato dozės iki 4 valandų nuo įprasto šio vaistinio preparato tablečių gėrimo laiko, pacientui reikėtų nurodyti kuo greičiau išgerti praleistą dozę, o kitą vaistinio preparato dozę išgerti įprastu laiku. Jeigu pacientas neišgėrė vaistinio preparato daugiau kaip 4 valandas nuo įprasto šio vaistinio preparato tablečių gėrimo laiko, reikėtų nurodyti jam nebegerti praleistos dozės ir tiesiog toliau vartoti vaistinio preparato pagal įprastą dozavimo grafiką. Gydant šiuos pacientus, rekomenduojama atidžiai stebėti bendrą gydymo veiksmingumą ir saugumą.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų veikla

Koreguoti vaistinio preparato dozę pacientams, turintiems lengvą ir vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimą, nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su pacientais, turinčiais sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), yra nedaug. Rekomenduojama QINLOCK dozė sunkių inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų veikla

Koreguoti vaistinio preparato dozę pacientams, turintiems lengvą kepenų veiklos sutrikimą, nerekomenduojama. Rekomenduojama QINLOCK dozė pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų veiklos sutrikimų, nenustatyta. Gydomi šiuos pacientus, rekomenduojama atidžiai stebėti bendrą gydymo saugumą (žr. 5.2 skyrių).

Vyresnio amžiaus pacientai

Atliekant klinikinius tyrimus, kliniškai reikšmingų skirtumų tarp senyvo amžiaus (vyresnių nei 65 metų) ir jaunesnių (≤ 65 ir ≥ 18 metų) pacientų nenustatyta (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

QINLOCK saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

QINLOCK skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia vartoti tuo pačiu metu kiekvieną dieną su maistu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinio preparato skiriantys gydytojai turėtų nurodyti pacientui nuryti visą tabletę, ją nekramtant, nelaužant ir nesmulkinant. Pacientai neturėtų gerti tablečių, jeigu jos perlūžusios, aptrupėjusios arba kitaip pažeistos, nes neįvertintas galimas šių pokyčių poveikis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (PPES)

Pacientams, kurie buvo gydomi ripretinibu, pasireiškė PPES (žr. 4.8 skyrių). Atsižvelgiant į PPES sunkumą, gydymą ripretinibu reikėtų laikinai nutraukti ir vėliau reikėtų atnaujinti gydymą ta pačia arba mažesne doze (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija

Vartojant ripretinibo, nustatyta hipertenzijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Ripretinibo negalima pradėti vartoti, jeigu nepavyksta tinkamai sureguliuoti kraujospūdžio. Esant klinikinėms indikacijoms, reikia stebėti kraujospūdį. Atsižvelgiant į hipertenzijos sunkumą, gydymą ripretinibu reikėtų laikinai nutraukti ir vėliau reikėtų atnaujinti gydymą ta pačia arba mažesne doze arba visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Vartojant ripretinibo, nustatyta širdies nepakankamumo (įskaitant širdies nepakankamumą, ūminį širdies nepakankamumą, ūminį kairiojo skilvelio nepakankamumą ir diastolinę disfunkciją) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Esant klinikinėms indikacijoms, prieš pradedant gydymą ripretinibu ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu laikotarpiu, reikėtų įvertinti išstūmimo frakciją, atliekant echokardiogramą arba daugiavožtuvinį kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos vertinimą (angl. MUGA). Esant 3 arba 4 laipsnio kairiojo skilvelio sistolinei disfunkcijai, gydymą ripretinibu reikėtų visiškai nutraukti (žr. 4.2

skyrių). Ripretinibo saugumas pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą nustatyta mažesnė nei 50 proc. kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, neįvertintas.

Odos piktybiniai navikai

Gauta pranešimų apie ripretinibo vartojantiems pacientams nustatytus odos plokščiųjų ląstelių karcinomos (OPLK) ir melanomos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pradedant gydymą ripretinibu ir reguliariai gydymo šiuo vaistiniu preparatu laikotarpiu reikėtų įvertinti paciento odos būklę. Įtartinus odos pakitimus reikėtų pašalinti atliekant eksciziją ir atlikti jų dermatopatologinį vertinimą. Reikėtų tęsti gydymą ta pačia ripretinibo doze.

Žaizdų gijimo komplikacijos

Oficialių ripretinibo poveikio žaizdų gijimui tyrimų neatlikta. Pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, kurie slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) signalų perdavimo mechanizmą, gali pasireikšti komplikacijos, susijusios su sutrikusiu žaizdų gijimu. Todėl ripretinibas gali turėti neigiamos įtakos žaizdų gijimui.

Gydymą ripretinibu reikia laikinai nutraukti ne mažiau kaip 3 dienoms iki ir po nedidelės operacijos ir ne mažiau kaip 5 dienas iki ir po didelės operacijos. Po operacijos, atsižvelgiant į klinikiniu vertinimu tinkamą žaizdos gijimą, gydymą ripretinibu galima atnaujinti.

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų rezultatais, nėščiųjų vartojamas ripretinibas gali pakenkti vaisiui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Rekomenduojama informuoti moteris, kad vartojant ripretinibo geriau nepastoti. Prieš pradedant gydymą ripretinibu ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu laikotarpiu būtina patikrinti, ar vaisingos pacientės ne nėščios. Gydymo laikotarpiu ir bent savaitę po paskutinės ripretinibo dozės išgėrimo vaisingos pacientės ir pacientai, kurių partnerės yra vaisingos, turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Ripretinibo poveikis steroidiniams kontraceptikams neiširtas. Vartojant sisteminio poveikio steroidinius kontraceptikus, reikia papildomai naudoti barjerines kontracepcijos priemones.

Fototoksiškumas

Vartojant ripretinibo, gali pasireikšti fototoksiškumas (žr. 5.3 skyrių). Rekomenduojama informuoti pacientus, kad dėl su ripretinibu siejamo fototoksiškumo pavojaus jie turėtų vengti tiesioginių saulės spindulių, soliariumo lempų ir kitų ultravioletinių spindulių šaltinių poveikio arba kuo labiau sutrumpinti jų poveikio laiką. Pacientams reikėtų paaiškinti, kad jie turėtų naudoti tokias priemones, kaip apsauginiai drabužiai (ilgos rankovės ir kepurė) ir apsaugos nuo saulės priemonės, kurių didelis apsaugos nuo saulės faktorius (SPF).

CYP3A inhibitoriai ir induktoriai

Ripretinibas yra CYP3A substratas. Ripretinibo vartojant kartu su stipriu CYP3A ir P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriumi itraconazolu, padidėjo ripretinibo ekspozicija plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Reikėtų imtis atsargumo priemonių, kai ripretinibas skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A ir P-gp inhibitoriai.

Ripretinibo vartojant kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, sumažėjo ripretinibo ekspozicija plazmoje. Todėl reikėtų vengti ilgą laiką taikyti gydymą ripretinibu ir stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines medžiagas QINLOCK sudėtyje yra laktozės.

Pacientams, kuriems diagnozuotas retas paveldimas sutrikimas galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės trūkumas ar gliukozės galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato negalima vartoti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ir ripretinibas, ir jo aktyvusis metabolitas DP-5439 pašalinamas iš organizmo daugiausia veikiant CYP3A4/5; jie abu yra P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratai.

Kitų vaistinių preparatų poveikis ripretinibui

Stiprių CYP3A/P-gp inhibitorių poveikis

Ripretinibo vartojant kartu su itraconazolu (stipriu CYP3A inhibitoriumi) ir P-gp inhibitoriumi, ripretinibo $C_{\max}$ padidėjo 36 proc., $AUC_{0-\infty}$ – 99 proc. DP-5439 $C_{\max}$ buvo nepakitusi; $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 99 proc. Stiprius CYP3A/P-gp inhibitorių (pvz., ketokonazolo, eritromicino, klaritromicino, itraconazolo, ritonaviro, posakonazolo ir vorikonazolo) reikia vartoti atsargiai, ir reikėtų stebėti pacientų būklę. Nerekomenduojama gerti greipfrutų sulčių.

CYP3A induktorių poveikis

QINLOCK vartojant kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, ripretinibo $C_{\max}$ ir $AUC_{0-\infty}$ sumažėjo atitinkamai 18 proc. ir 61 proc., o DP-5439 $AUC_{0-\infty}$ ir $C_{\max}$ sumažėjo atitinkamai 57 proc. ir 37 proc.

Todėl QINLOCK geriau neskirti kartu su stipriais CYP3A induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, rifampicinu, fenobarbitaliu ir jonažolės vaistiniais preparatais) ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., efavirenzu ir etravirinu). Jeigu stiprų arba vidutinio stiprumo CYP3A induktorių būtina skirti kartu su QINLOCK, pastarojo vaistinio preparato dozę galima padidinti šių vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu. Tuo pat metu vartojant stiprius induktorius, QINLOCK dozę galima padidinti nuo 150 mg kartą per parą iki 150 mg du kartus per parą. Jei pacientas, vartojantis QINLOCK du kartus per parą, neišgeria vaistinio preparato dozės iki 4 valandų nuo įprasto šio vaistinio preparato tablečių gėrimo laiko, pacientui reikėtų nurodyti kuo greičiau išgerti praleistą dozę, o kitą vaistinio preparato dozę išgerti įprastu laiku. Jeigu pacientas neišgėrė vaistinio preparato daugiau kaip 4 valandas nuo įprasto šio vaistinio preparato tablečių gėrimo laiko, reikėtų nurodyti jam nebegerti praleistos dozės ir tiesiog toliau vartoti vaistinį preparatą pagal įprastą dozavimo grafiką. Reikėtų stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir vaistinio preparato toleravimą.

Rūgštingumą mažinančių medžiagų poveikis

QINLOCK skiriant kartu su pantoprazolu (protonų siurblio inhibitoriumi), kliniškai reikšmingų ripretinibo ir DP-5439 ekspozicijos plazmoje skirtumų nenustatyta.

Vaistinių preparatų nešiklių sistemos

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, vaistinių preparatų, kurie yra KVAB inhibitoriai (pvz., ciklosporiną A, eltrombopagą), reikėtų vartoti atsargiai kartu su QINLOCK, nes gali padidėti ripretinibo arba DP-5439 koncentracija plazmoje.

Ripretinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP izoformų atžvilgiu selektyvūs substratai

Iš *in vitro* tyrimų duomenų matyti, kad ripretinibas gali slopinti CYP2C8. QINLOCK reikia atsargiai vartoti kartu su CYP2C8 substratais (pvz., repaglinidu, paklitakseliu), nes šių vaistinių preparatų vartojant tuo pat metu, gali padidėti CYP2C8 substratų ekspozicija.

In vivo grynasis CYP3A4 slopinimo žarnyne ir sisteminės CYP3A4 indukcijos poveikis neiširtas. Ripretinibo rekomenduojama atsargiai vartoti kartu su jautriais CYP3A4 substratais, kurių siauras terapinis langas (pvz., ciklosporinu, takrolimuzu) arba kurie daugiausia metabolizuojami žarnyne (pvz., midazolamu).

Ripretinibas ir DP-5439 *in vitro* indukuoja CYP2B6. Ripretinibo vartojant kartu su siauro terapinio indekso CYP2B6 substratais (pvz., efavirenzu), jų veiksmingumas gali sumažėti.

Ripretinibas ir DP-5439 *in vitro* sumažina CYP1A2 kiekį. Ripretinibo vartojant kartu su siauro terapinio indekso CYP1A2 substratais (pvz., tizanidinu), gali padidėti jų koncentracija, todėl rekomenduojama ją stebėti.

Nežinoma, ar ripretinibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl sisteminio poveikio hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turėtų papildomai naudoti barjerines kontracepcijos priemones.

Vaistinių preparatų nešiklių sistemos

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, ripretinibas yra P-gp ir KVAB inhibitorius. DP-5439 yra P-gp ir KVAB substratas. DP-5439 yra KVAB ir daugelio vaistinių preparatų ir toksinų išstūmimo baltymo 1 (angl. *Multidrug And Toxin Protein 1*, MATE-1) inhibitorius.

Vaistinių preparatų, kurie yra siauro terapinio indekso P-gp substratai (pvz., digoksina, dabigatrano eteksilatą), reikėtų atsargiai vartoti kartu su QINLOCK, nes yra tikimybė, kad šių substratų koncentracija plazmoje padidės.

QINLOCK reikia atsargiai vartoti kartu su KVAB substratais (pvz., rozuvastatinu, sulfasalazinu ir irinotekanu) ir MATE-1 substratais (pvz., metforminu), nes QINLOCK vartojant kartu su BCRP ir MATE-1 substratais, jų ekspozicija gali padidėti. BCRP ar MATE-1 substratų klinikinių tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos, turi būti informuoti apie tai, kad QINLOCK gali pakenkti vaisiui ir kad gydymo laikotarpiu ir bent savaitę po paskutinės QINLOCK dozės išgėrimo jie turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą QINLOCK ir gydymo laikotarpiu reikia patikrinti, ar vaisingo amžiaus moterys ne nėščios.

QINLOCK poveikis steroidiniams kontraceptikams neištirtas. Jeigu kontracepcijos tikslais vartojami sisteminio poveikio steroidai, reikia papildomai naudoti barjerinę kontracepcijos priemonę.

Nėštumas

Duomenų apie ripretinibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Remiantis vaistinio preparato veikimo mechanizmu, įtariama, kad nėštumo laikotarpiu vartojamas ripretinibas kenkia vaisiui, be to, atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad šis vaistinis preparatas turi toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius). QINLOCK negalima vartoti nėštumo metu, nebent dėl klinikinės būklės moteriai būtinas gydymas ripretinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar ripretinibas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Gydymo QINLOCK laikotarpiu ir bent savaitę po paskutinės dozės išgėrimo žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie ripretinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais, gydymas QINLOCK gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

QINLOCK gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Gauta pranešimų apie tai, kad išgėrus QINLOCK kai kuriems pacientams pasireiškė nuovargis. Jeigu pacientas jaučia nuovargį, tai gali turėti įtakos jo gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Atliekant 3 fazės abipusiai aklą, atsitiktinių imčių (2:1), placebo kontroliuojamą tyrimą (INVICTUS), 129 dalyviams, kuriems buvo diagnozuotas pažengusios stadijos VTSN ir kuriems prieš tai taikytos bent 3 patvirtintos gydymo priemonės buvo neveiksmingos, atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas QINLOCK (n=85) arba placebo (n=44) (žr. 5.1 skyrių). Į 1 fazės tyrimą DCC-2618-01-001 buvo įtraukti iš viso 277 pacientai, kuriems buvo diagnozuoti pažengusios stadijos piktybiniai navikai, ir 218 pacientų buvo gydomi rekomenduojama 2 fazės QINLOCK doze – 150 mg kartą per parą.

Gydymo QINLOCK trukmės mediana tyrimo INVICTUS abipusiai aklo tyrimo etape buvo 5,49 mėn.

Bendroje saugumo tyrimo populiacijoje (n=392) QINLOCK gydomiems pacientams dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (≥ 25 proc.) buvo nuovargis (51,0 proc.), alopecija (50,8 proc.), pykinimas (39,8 proc.), mialgija (37,8 proc.), vidurių užkietėjimas (37,2 proc.), viduriavimas (32,7 proc.), PPES (29,8 proc.), svorio sumažėjimas (26,5 proc.) ir vėmimas (25,8 proc.).

Bendroje saugumo tyrimo populiacijoje (n=392) QINLOCK gydomiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos (nuo ≥ 10 iki < 25 proc.) buvo padidėjęs lipazės kiekis (23,7 proc.), raumenų spazmai (23,7 proc.), artralgija (21,2 proc.), galvos skausmas (20,7 proc.), dispnėja (20,2 proc.), hipertenzija (19,4 proc.), odos išsausėjimas (17,6 proc.), nugaros skausmas (15,6 proc.), kosulys (15,6 proc.), padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (14,0 proc.), periferinė edema (13,8 proc.), hipofosfatemija (12,2 proc.), galūnių skausmas (12,0 proc.), pruritas (11 proc.) ir seborėjinė keratozė (11 proc.).

Bendroje saugumo tyrimo populiacijoje (n=392) QINLOCK gydomiems pacientams nustatytos 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 proc.) buvo padidėjęs lipazės kiekis (14,8 proc.), anemija (14,0 proc.), skausmas juosmens srityje (8,2 proc.), hipertenzija (6,9 proc.), nuovargis (4,1 proc.), hipofosfatemija (4,1 proc.), vėmimas (2,6 proc.), dispnėja (2 proc.), viduriavimas (2 proc.) ir padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (2 proc.). QINLOCK gydomiems pacientams nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 1 proc.) buvo anemija (3,8 proc.), dispnėja (2,3 proc.), vėmimas (2 proc.), pykinimas (1,8 proc.), nuovargis (1,5 proc.), padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (1,3 proc.), vidurių užkietėjimas (1 proc.) ir raumenų silpnumas (1,0 proc.).

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Bendros QINLOCK saugumo charakteristikos pagrįstos 392 pacientų (bendros saugumo tyrimo populiacijos), kurie išgėrė bent vieną QINLOCK dozę, jungtiniais duomenimis. Buvo atlikti du klinikiniai QINLOCK tyrimai su suaugusiais pacientais, kuriems buvo diagnozuotas pažengusios stadijos piktybinis navikas; jie sudarė bendro saugumo vertinimo pagrindą, t. y. tyrimas DCC-2618-03-001 (INVICTUS) – pagrindinis 3 fazės tyrimas su VTSN sergančiais suaugusiais pacientais (žr. 5.1 skyrių) ir tyrimas DCC-2618-01-001 – atviras, pirmas su žmonėmis atliktas tyrimas su suaugusiais pacientais, kuriems buvo diagnozuotas pažengusios stadijos piktybinis navikas.

Tyrimo INVICTUS abipusiai aklo tyrimo etapas buvo pagrindinis duomenų šaltinis nustatant nepageidaujamas reakcijas. Atliekant tyrimą INVICTUS, gydymo laikotarpiu prasidėję nepageidaujami reiškiniai, kurie QINLOCK atšakoje buvo bent 5 proc. dažnesni, palyginti su placebo atšaka, ir kurie QINLOCK atšakoje buvo bent 1,5 karto aukštesnio laipsnio nei placebo atšakoje, buvo laikomi nepageidaujamomis reakcijomis į vaistinį preparatą. INVICTUS tyrimo metu nustatyti gydymo metu prasidėję nepageidaujami reiškiniai taip pat buvo vertinami bendroje saugumo tyrimo populiacijoje (n=392). Užsakovo vertinime šie reiškiniai laikyti nepageidaujamomis reakcijomis į vaistinį preparatą. Jos skirstomos pagal sisteminę organų klasę, o tam tikrai reakcijai apibūdinti vartojamas tinkamiausias MedDRA terminas, jo sinonimas ir susijusių būklių pavadinimai.

Nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą sunkumas buvo vertinamas remiantis bendraisiais nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijais (angl. CTCAE), pagal kuriuos nustatomos 1 laipsnio – lengvos, 2 laipsnio – vidutinio sunkumo, 3 laipsnio – sunkios, 4 laipsnio – pavojingos gyvybei, ir 5 laipsnio – mirtinos nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos

(<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis) ir pateikiamos 2 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias pranešta atliekant tyrimus INVICTUS ir DCC-2618-01-001

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Labai dažnos	Seborėjinė keratozė
Dažnos	Melanocitiniai apgamai, odos papilomos, odos plokščiųjų ląstelių karcinoma ^a , fibrozinė histiocitoma
Nedažnos	Piktybinė melanoma
Endokrininiai sutrikimai	
Dažnos	Hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnos	Hipofosfatemija
Psichikos sutrikimai	
Dažnos	Depresija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažna	Galvos skausmas
Dažnos	Periferinė sensorinė neuropatija
Širdies sutrikimai	
Dažnos	Širdies nepakankamumas ^b , tachikardija.
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnos	Hipertenzija ^c
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnos	Dispėja, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnos	Pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas
Dažnos	Stomatitas, skausmas viršutinėje juosmens dalyje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnos	Alopecija, PPES, odos išsausėjimas, pruritas
Dažnos	Hiperkeratozė, makulopapulinis išbėrimas, generalizuotas pruritas, akneforminis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio pažeidimai	
Labai dažnos	Mialgija, raumenų spazmai, artralgija, nugaros skausmas, galūnių skausmas
Dažnos	Raumenų silpnumas, skeleto, raumenų ir skeleto sistemą apimantis skausmas krūtinės srityje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnos	Nuovargis, periferinė edema
Tyrimai	
Labai dažnos	Svorio sumažėjimas, padidėjęs lipazės kiekis, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje
Dažnos	Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis

^aOdos plokščiųjų ląstelių karcinoma (odos plokščiųjų ląstelių karcinoma, keratoakantoma, galvos ir kaklo plokščiųjų ląstelių karcinoma)

^bŠirdies nepakankamumas (širdies nepakankamumas, ūminis kairiojo skilvelio nepakankamumas, ūmus širdies nepakankamumas, diastolinė disfunkcija)

^cHipertenzija (hipertenzija, padidėjęs kraujospūdis)

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą aprašymas

Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (PPES)

Tyrimo INVICTUS abipusiai aklo tyrimo etape PPES nustatytas 19 iš 85 (22,4 proc.) pacientų QINLOCK atsaikoje ir nė vienam pacientui placebo atsaikoje. Dėl PPPS vaistinio preparato vartojimą teko visiškai nutraukti 1,2 proc. pacientų, laikinai nutraukti gydymą – 3,5 proc. pacientų ir sumažinti

vaistinio preparato dozę – 2,4 proc. pacientų. Visi reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo (58 proc. – 1 laipsnio ir 42 proc. – 2 laipsnio).

Bendroje saugumo tyrimo populiacijoje PPES nustatyta 29,8 proc. iš 392 pacientų, įskaitant 3 laipsnio nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias 0,5 proc. pacientų. Laiko iki pirmojo reiškinio pradžios ir jo trukmės mediana buvo atitinkamai 8,1 savaitės (intervalas: nuo 0,3 iki 112,1 savaitės) ir 24,3 savaitės (nuo 0,9 iki 191,7 savaitės). Daugiau informacijos pateikta 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Hipertenzija

Tyrimo INVICTUS abipusiai aklo tyrimo etape hipertenzija (visi reiškiniai, nepriklausomai nuo priežasties) dažniau pasireiškė QINLOCK gydomiems pacientams (15,3 proc.), palyginti su 4,7 proc. placebo vartojusių pacientų.

Bendroje saugumo tyrimo populiacijoje hipertenzija nustatyta 19,4 proc. iš 392 pacientų, įskaitant 3 laipsnio nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias 6,9 proc. pacientų. Daugiau informacijos pateikta 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Širdies nepakankamumas

Tyrimo INVICTUS abipusiai aklo tyrimo etape širdies nepakankamumas (visi reiškiniai, nepriklausomai nuo priežasties) pasireiškė 1,2 proc. iš 85 QINLOCK vartojusių pacientų. Dėl širdies nepakankamumo vaistinio preparato vartojimą teko visiškai nutraukti 1,2 proc. iš 85 QINLOCK vartojusių pacientų.

Bendroje saugumo populiacijoje širdies nepakankamumas nustatytas 1,5 proc. iš 392 pacientų, įskaitant 3 laipsnio nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias 1,0 proc. pacientų.

Bendroje saugumo tyrimo populiacijoje 299 iš 392 pacientų echokardiograma buvo atlikta prieš pradedant gydymą ir bent vieną kartą pradėjus gydymą. 3 laipsnio kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas nustatytas 4,0 proc. iš 299 pacientų.

Daugiau informacijos pateikta 4.4 skyriuje.

Odos piktybiniai navikai

Tyrimo INVICTUS abipusiai aklo tyrimo etape OPLK (visi reiškiniai, nepriklausomai nuo priežasties) nustatyta 5,9 proc. iš 85 QINLOCK vartojusių pacientų. Placebu gydytų pacientų grupėje OPLK atvejų nenustatyta. Daugiau informacijos pateikta 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Bendroje saugumo populiacijoje OPLK nustatyta 8,7 proc. iš 392 pacientų, įskaitant 3 laipsnio nepageidaujamas reakcijas, nustatytas 0,5 proc. pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio perdozavus QINLOCK nėra.

Įtarus perdozavimą, būtina nedelsiant nutraukti QINLOCK vartojimą, o medicinos specialistas turėtų pradėti taikyti tinkamiausias pagalbines priemones ir stebėti pacientą, kol jo klinikinė būklė stabilizuosis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti proteinkinazės inhibitoriai; ATC kodas – L01EX19.

Veikimo mechanizmas

Ripretinibas yra naujas tirozino kinazės inhibitorius, kuris slopina KIT protoonkogeną receptoringą tirozino kinazę ir PDGFRA (angl. *platelet-derived growth factor receptor alpha*) kinazę, įskaitant laukinio tipo, pirmines ir antrines mutacijas. Ripretinibas *in vitro* slopina ir kitas kinazes, pvz., PDGFRB, TIE2, VEGFR2 ir BRAF.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

INVICTUS (tyrimas DCC-2618-03-001)

QINLOCK veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atsitiktinių imčių (2:1), abipusiai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą (INVICTUS) su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas neoperuojamas, lokaliai išplitęs arba metastazavęs VTSN, kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas bent 3 vaistiniais preparatais nuo vėžio, įskaitant imatinibą, sunitinibą ir regorafenibą, arba kurie jų netoleruoja. Randomizacija atlikta sluoksniuojant pagal anksčiau taikytą gydymą (3 ar ≥ 4) ir atsižvelgiant į fizinę būklę pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę (0 ir 1 arba 2 balai).

Pirminis veiksmingumo vertinimo pagal gydymo rezultatus rodiklis buvo išgyvenimo trukmė ligai neprogresuojant (ITLN), remiantis ligos vertinimu, kuris buvo pagrįstas akla nepriklausoma centralizuota peržiūra (ANCP) taikant pakoreguotus RECIST 1.1 kriterijus, pagal kuriuos limfmazgiai ir kaulų pažeidimai nebuvo tiksliniai pažeidimai ir nuolat augantis naujas naviko mazgelis jau esamo naviko masėje turėjo atitikti konkrečius kriterijus, kad jį būtų galima laikyti neabejotinu progresavimo įrodymu. Antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako rodiklis (OAR) pagal ANCP rezultatus, bendra išgyvenimo trukmė (BIT) ir paciento apibūdinta sveikatos būklė, fizinė funkcija (FF) ir užimtumo funkcija (UF).

Atsitiktinės atrankos būdu dalyviams buvo paskirta QINLOCK 150 mg dozė (n=85) arba placebo (n=44) *per os* kartą per parą, juos vartojant nepertraukiamais 28 dienų ciklais. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Remiantis ANCP nustačius, kad liga progresuoja, atskirų gydymo atšakų duomenys buvo iškoduojami ir visiems placebo atšakos pacientams buvo pasiūlyta pereiti prie gydymo QINLOCK.

Demografiniai duomenys: amžiaus mediana – 60 metų (nuo 29 iki 83 metų), 79 (61,2 proc.) pacientai buvo 18–64 metų, 32 (24,8 proc.) pacientai – 65–74 metų ir 18 (13,9 proc.) pacientų – ≥ 75 metų (≥ 85 metų pacientų nerandomizuota); vyrai sudarė 56,6 proc. tiriamųjų, baltosios rasės pacientai – 75,2 proc., pacientai, kurių fizinę būklę pagal ECOG buvo įvertinta 0 – 41,9 proc., 1 balu – 49,6 proc., o 2 balais – 8,5 proc. 63 proc. pacientų anksčiau buvo taikytas gydymas 3 vaistiniais preparatais, maždaug 37 proc. – 4 ar daugiau vaistinių preparatų. 66 proc. pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo, atviro tyrimo etape perėjo prie gydymo QINLOCK.

Atliekant pirminę analizę (duomenų kirpinio data – 2019 m. gegužės 31 d.), QINLOCK buvo lyginamas su placebo remiantis tyrimo INVICTUS duomenimis. QINLOCK turėjo teigiamą poveikį pacientų ITLN visuose vertintuose pacientų pogrupiuose. ITLN mediana (mėn.) (95 proc. PI) remiantis ANCP išvadomis, buvo 6,3 (4,6; 6,9) vartojant QINLOCK, palyginti su 1,0 (0,9; 1,7) vartojant placebo; RS (95 proc. PI) siekė 0,15 (0,09; 0,25), p reikšmė – $< 0,0001$. Antrinė vertinamoji baigtis OAR (proc.) buvo 9,4 (4,2; 18) QINLOCK atšakoje, palyginti su 0 (0; 8) placebo atšakoje, kai p vertė – 0,0504 ir statistškai nereikšminga. BIT mediana (mėn.) (95 proc. PI) buvo 15,1 (12,3; 15,1) QINLOCK atšakoje ir 6,6 (4,1; 11,6) placebo atšakoje; nominalioji p reikšmė – 0,0004. Atlikus nuosekliają antrinių vertinamųjų baigčių – OAR ir BIT – tyrimo procedūrą, nevertintas BIT statistinis reikšmingumas.

ITLN, OAR ir BIT vertinimo rezultatai, pagrįsti naujesnės kirpinio datos duomenimis (2020 m. rugpjūčio 10 d.), pateikti 3 lentelėje ir 1 bei 2 paveiksluose. ITLN vertinimo rezultatai buvo panašūs visuose pogrupiuose pagal amžių, lytį, regioną, būklę pagal ECOG skalę ir vaistinių preparatų, kuriais anksčiau buvo gydytas pacientas, skaičių.

3 lentelė. Tyrimo INVICTUS veiksmingumo vertinimo rezultatai (2020 m. rugpjūčio 10 d. duomenys)

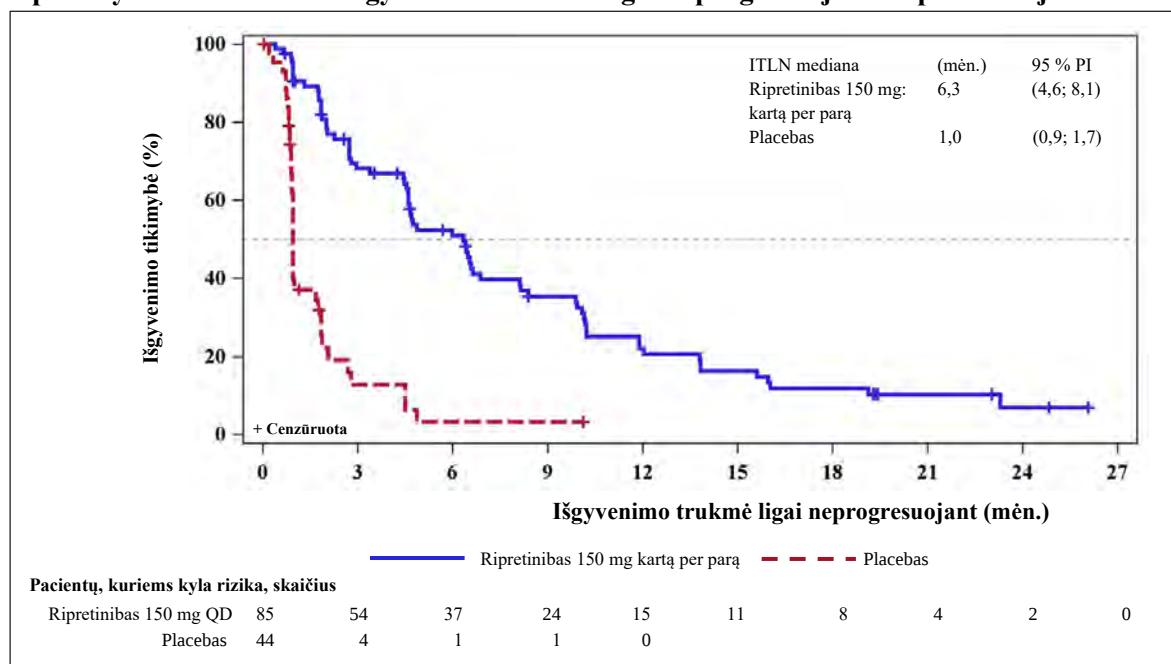
	QINLOCK (n = 85)	Placebas (n = 44)
ITLN ^a		
Reiškinių skaičius (%)	68 (80)	37 (84)
Progresuojanti liga	62 (73)	32 (73)
Mirties atvejų skaičius	6 (7)	5 (11)
ITLN mediana (mėn.) (95 % PI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
RS (95 % PI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
OAR ^a		
OAR (%)	11,8	0
(95 % PI)	(5,8; 20,6)	(0, 8)
BIT		
Mirties atvejų skaičius (%)	44 (52)	35 (80)
BIT mediana (mėn.) (95 % PI)	18,2 (13,1; NĮ)	6,3 (4,1; 10,0)
RS (95 proc. PI) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

ANCP = akla nepriklausoma centralizuota peržiūra; PI = pasikliautinas intervalas; RS = rizikos santykis; OAR = objektyvaus atsako rodiklis; NĮ = neįvertintas; ITLN = išgyvenimo trukmė ligai neprogrsuojant; BIT = bendra išgyvenimo trukmė

^a Įvertinta atliekant ANCP.

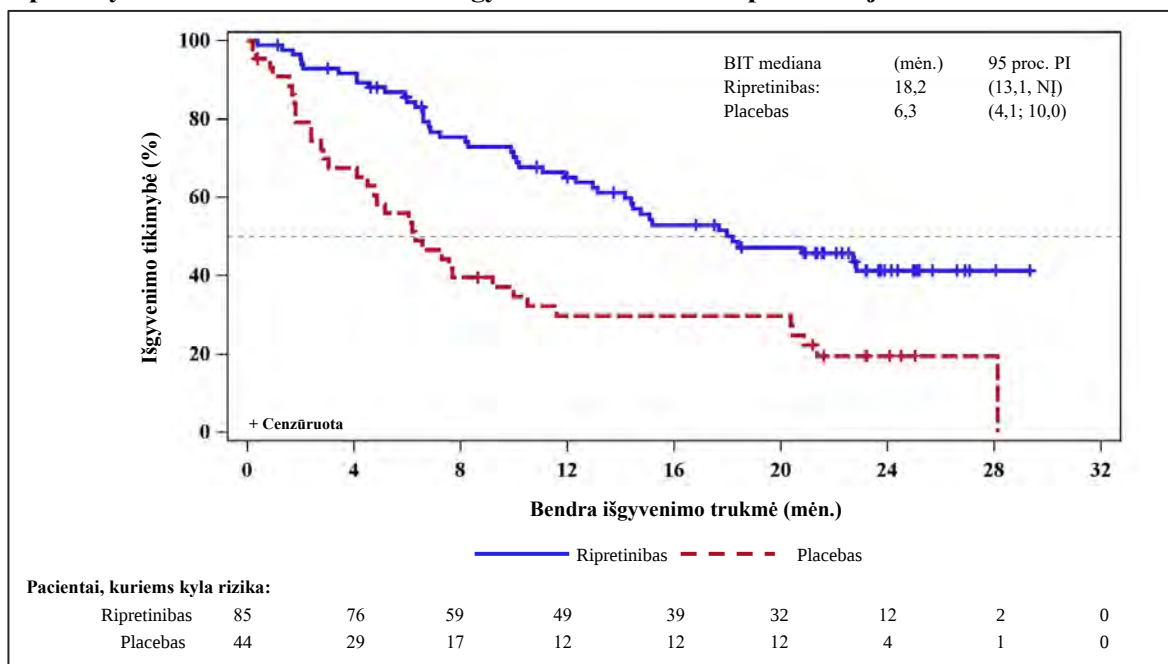
^b Rizikos santykis apskaičiuotas remiantis Kokso (Cox) proporcinio regresijos modeliu. Šis modelis apima vartotą vaistinį preparatą ir randomizacijai naudotus stratifikacijos veiksnius kaip nekintamus veiksnius.

1 pav. Tyrimo INVICTUS išgyvenimo trukmės ligai neprogrsuojant Kaplano-Mejerio kreivė^a



^a Duomenų kirpinio data – 2020 m. rugpjūčio 10 d.

2 pav. Tyrimo INVICTUS bendros išgyvenimo trukmės Kaplano-Mejerio kreivė^a



^a Duomenų kirpinio data – 2020 m. rugpjūčio 10 d.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti QINLOCK tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais gydant VTSN rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus vieną 150 mg ripretinibo dozę (tris tabletes po 50 mg), didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro praėjus vidutiniškai 4 valandoms. Išgėrus vieną 150 mg ripretinibo dozę, vidutinis (proc. VK) ripretinibo ir DP-5439 $AUC_{0-\infty}$ siekė atitinkamai 9 856 (39 proc.) ir 8 146 (56 proc.) ng•h/ml.

Vaistinio preparato išgėrus po riebaus patiekalo, ripretinibo AUC_{0-24} ir C_{max} buvo atitinkamai 30 proc. ir 22 proc. didesni. DP-5439 AUC_{0-24} ir C_{max} buvo atitinkamai 47 proc. ir 66 proc. didesni.

Pasiskirstymas

≥ 99 proc. ir ripretinibo, ir jo aktyviojo metabolito DP-5439 jungiasi prie plazmos baltymų. Vidutinis (proc. VK) ripretinibo ir DP-5439 tariamasis pasiskirstymo tūris (V_{ss}/F) yra atitinkamai maždaug 302 (35 proc.) l ir 491 (38 proc.) l.

Biotransformacija

CYP3A4/5 yra pagrindinis ripretinibo ir jo aktyviojo metabolito DP-5439 metabolizuotojas; taip pat jų metabolizme dalyvauja CYP2C8 ir CYP2D6.

Eliminacija

Žmonėms išgėrus vieną 150 mg ripretinibo dozę, vidutinis (proc. VK) ripretinibo ir DP-5439 tariamasis klirensas per virškinimo traktą (angl. *oral clearance*) (CL/F) buvo atitinkamai 15,2 (39 proc.), o DP-5439 – 17,9 (56 proc.) l/h. Vidutinis (proc. VK) ripretinibo ir DP-5439 pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo atitinkamai 12,6 (17 proc.) ir 15,6 (23 proc.) valandos.

Sisteminė ripretinibo eliminacija daugiausia buvo susijusi ne su inkstais – su šlapimu ripretinibo ir DP-5439 forma iš organizmo pašalinta atitinkamai 0,02 proc. ir 0,1 proc. ripretinibo dozės, su išmatomis – atitinkamai 34 proc. ir 6 proc. ripretinibo dozės.

Dozės proporcingumas

Vartojant 20–250 mg dozę, ripretinibo ir DP-5439 farmakokinetiniai rodikliai buvo žemesni už proporcingus vaistinio preparato dozei, ypač vartojant didesnes nei 150 mg ripretinibo dozes.

Priklausomumas nuo laiko

Nuostoviosios būsenos sąlygos pasiekiamos per 14 dienų.

Ypatingos populiacijos

Pagal amžių (19–87 metai), lytį, rasę (baltosios, juodosios ir azijiečių), kūno svorį (39–138 kg) ir naviko tipą (VTSN arba kiti solidiniai navikai) kliniškai reikšmingų QINLOCK farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Atliekant klinikinius tyrimus, reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp pacientų, turinčių lengvų ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimų (kreatinino klirensas 30–89 ml/min, skaičiuojant pagal *Cockcroft-Gault* formulę), ir pacientų, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, nenustatyta. Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, pacientams, turintiems lengvų ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimų, dozės koreguoti nerekomenduojama. Duomenų apie QINLOCK farmakokinetiką ir saugumą gydant sunkių inkstų funkcijos sutrikimų turinčius pacientus (kreatinino klirensas 15–29 ml/min, skaičiuojant pagal *Cockcroft-Gault* formulę) yra nedaug. Negalime pateikti rekomendacijų dėl vaistinio preparato dozavimo pacientams, turintiems sunkių inkstų funkcijos sutrikimų (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atliekant klinikinius tyrimus, reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp pacientų, turinčių lengvų kepenų funkcijos sutrikimų (bendras bilirubinas $\leq$ viršutinė normos riba (VNR) ir AST $>$ VNR arba bendras bilirubinas nuo $>$ VNR iki $\leq 1,5 \times$ VNR ir bet koks AST), ir pacientų, kurių kepenų veikla nesutrikusi, nenustatyta. Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, pacientams, turintiems lengvų kepenų funkcijos sutrikimų, dozės koreguoti nerekomenduojama. QINLOCK farmakokinetikos ir saugumo gydant vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų funkcijos sutrikimų turinčius pacientus tyrimų neatlikta; negalime pateikti rekomendacijų dėl vaistinio preparato dozavimo šiame populiacijos pogrupyje (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai ripretinibo saugumo tyrimai su žiurkėmis ir šunimis buvo atliekami iki 13 savaičių. Žiurkėms nustatytos su odos pakitimais (pakitusia odos spalva, pažeidimais) susijusios uždegiminės reakcijos (ripretinibo ekspozicijai maždaug 1,12 karto viršijant šio vaistinio preparato ekspoziciją žmogaus organizme, kai jis vartojamas po 150 mg kartą per parą). Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas buvo nustatytas ir žiurkėms, ir šunims (ripretinibo ekspozicijai atitinkamai maždaug 1,12 ir 1,3 karto viršijant šio vaistinio preparato ekspoziciją žmogaus organizme, kai jis vartojamas po 150 mg kartą per parą). Šunims nustatytas poveikis virškinamajam traktui (emezė ir (arba) pakitusios išmatos) (ripretinibo ekspozicijai maždaug 1,3 karto viršijant šio vaistinio preparato ekspoziciją žmogaus organizme, kai jis vartojamas po 150 mg kartą per parą) ir uždegiminės reakcijos, kurios pasireiškė nepageidaujamais odos pakitimais (ripretinibo ekspozicijai maždaug 0,14 karto viršijant šio vaistinio preparato ekspoziciją žmogaus organizme, kai jis vartojamas po 150 mg kartą per parą).

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su ripretinibu neatlikta.

Genotoksiškumas

In vitro mikrobranduolių analizės su ripretinibu rezultatas buvo teigiamas. Atlikus bakterijų grįžtamosios mutacijos *in vitro* analizę (Ames testą) ir žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių *in vivo* analizę, ripretinibo mutageniškumo nenustatyta, o tai patvirtino, kad vaistinis preparatas nekelia reikšmingos genotoksiškumo rizikos.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Specialių vaisingumo tyrimų su gyvūnų patiniais ir patelėmis neatlikta. Tačiau atliekant 13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su žiurkių patiniais, vaistinio preparato naudojant po 30 arba 300 mg/kg per parą, nustatyta sėklidžių sėklinio maišelio epitelio degeneracija ir rasta sėklidės prielipo ląstelių liekanų, bet nuspręsta, kad vaistinis preparatas gali pakankamai reikšmingai pakenkti reprodukcinei funkcijai tik naudojant 300 mg/kg per parą dozę (ripretinibo ekspozicijai maždaug 1,4 karto viršijant šio vaistinio preparato ekspoziciją žmogaus organizme, kai jis vartojamas po 150 mg kartą per parą).

Atlikus pagrindinį ripretinibo poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą, nustatyta, kad šis vaistinis preparatas yra teratogeniškas žiurkėms, nes sukelia su doze susijusias formavimosi ydas, daugiausia siejamas su visceraline ir skeleto sistemomis, kai motininei patelei vaistinis preparatas naudojamas po 20 mg/kg per parą (ripretinibo ekspozicijai maždaug 1,0 kartą viršijant šio vaisto ekspoziciją žmogaus organizme, kai jis vartojamas po 150 mg kartą per parą). Be to, skeleto pakitimų buvo pastebėta naudojant vaistinio preparato jau po 5 mg/kg per parą. Todėl nustatyta ripretinibo poveikio vystymuisi NOAEL – 1 mg/kg per parą (ripretinibo ekspozicijai maždaug 0,02 karto viršijant šio vaistinio preparato ekspoziciją žmogaus organizme, kai jis vartojamas po 150 mg kartą per parą).

Ripretinibo poveikio prenataliniam ir (arba) postnataliniam vystymuisi tyrimų neatlikta.

Fototoksiškumas

Remiantis ripretinibo absorbcija matomame UV diapazone (virš 290 nm), ripretinibas gali sukelti sudirginimą veikiant saulei, taip pat jautrumą saulei. Atlikus *in vitro* fototoksiškumo tyrimą su 3T3 pelių fibroblastų ląstelėmis, nustatyta, kad, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, po apšvitos UVA ir UVB spinduliais ripretinibas gali sukelti fototoksiškumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Krospovidonas (E1202)
Hipromeliozės acetatas sukcinatas
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas (E470b)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Koloidinis hidratuotas silicio dioksidas (E551).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su nuplėšiama aliuminio folijos ir polietileno (PE) plomba ir vaikų sunkiai atidaromu baltu polipropileno (PP) uždoriu bei viena PE sausiklio dėžute su silikageliu. Kiekviename buteliuke yra 30 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. lapkričio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

QINLOCK 50 mg tabletės
ripretinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg ripretinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių
90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

QINLOCK 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

QINLOCK 50 mg tabletės
ripretinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg ripretinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės; daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių
90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistass būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: Informacija vartotojui

QINLOCK 50 mg tabletės ripretinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra QINLOCK ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant QINLOCK
3. Kaip vartoti QINLOCK
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti QINLOCK
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra QINLOCK ir kam jis vartojamas

QINLOCK – tai vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos ripretinibo – proteinkinazės inhibitoriaus. Proteinkinazės inhibitoriais vėžys gydomas padarant tam tikrus baltymus, kurie dalyvauja vėžinių ląstelių augimo ir plitimo procese, neaktyvius.

QINLOCK gydomi **suaugusieji**, kuriems diagnozuojamas **virškinamojo trakto stromos navikas (VTSN) – virškinimo sistemos, įskaitant skrandį ir žarnyną, retos formos vėžys**, kuris:

- išplito į kitas kūno dalis arba kurio negalima pašalinti chirurginiu būdu;
- buvo gydytas bent trimis vaistais nuo vėžio, įskaitant imatinibą.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip veikia QINLOCK arba kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į savo gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant QINLOCK

QINLOCK vartoti draudžiama, jeigu yra **alergija ripretinibui** arba **bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai** (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti QINLOCK, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jeigu šiuo metu arba praeityje Jums buvo diagnozuotas:

- padidėjęs kraujospūdis. Jūsų gydytojas patikrins Jūsų kraujospūdį prieš pradėdamas gydymą QINLOCK ir gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir prireikus gali paskirti Jums vaistą nuo padidėjusio kraujospūdžio;

- širdies veiklos sutrikimai. Prieš pradėdamas gydymą QINLOCK ir gydymo šiuo vaistu laikotarpiu Jūsų gydytojas gali atlikti papildomus tyrimus, kad galėtų įvertinti Jūsų širdies veiklą;
- kepenų arba inkstų veiklos sutrikimai.

Vartodami QINLOCK, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- pastebėtumėte plaštakų arba pėdų paraudimą, skausmą, patinimą arba pūsles ant jų. Tai yra odos sutrikimas, vadinamas delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromu (PPES). Jūsų gydytojas gali nuspręsti tęsti gydymą šiuo vaistu, pakeisti vaisto dozę arba nutraukti gydymą, kol Jūsų būklė pagerės (žr. 4 skyrių);
- pastebėtumėte netikėtus odos pokyčius, pvz., naują karpą, atvirą žaizdą ar rausvą spuogelį, kuris kraujuoja arba negyja, arba apgamo dydžio ar spalvos pasikeitimą. QINLOCK gali padidinti kai kurių rūšių odos vėžio riziką (žr. 4 skyrių). Pradėdamas gydymą QINLOCK ir reguliariai gydymo šiuo vaistu laikotarpiu gydytojas tikrins Jūsų odą. Svarbu, kad reguliariai tikrintumėtės savo odą;
- turite žaizdų po kokios nors neseniai atliktos operacijos, kurios negyja taip, kaip tikėtasi. QINLOCK gali turėti įtakos žaizdų gijimui. Gydytojas gali nuspręsti, likus kelioms dienoms iki operacijos, laikinai nutraukti gydymą QINLOCK, kol žaizda užgis po operacijos. Jūsų gydytojas nuspręs, kada vėl pradėti vartoti QINLOCK. Svarbu, kad pasakytumėte savo gydytojui, jeigu ateityje Jums numatytos kokios nors operacijos;
- vartodami QINLOCK, pajustumėte nuovargį, dusulį, pastebėtumėte, kad Jūsų kaklo venos išsiplėtusios arba pastebėtumėte patinimą juosmens, kulkšnių arba blauzdų srityje; tai gali būti širdies nepakankamumo simptomai (žr. 4 skyrių);
- oda ar akys taptų jautresnės saulės šviesai ar kitų formų šviesos šaltiniams. Vartodami šio vaisto, nebūkite tiesioginiuose saulės spinduliuose, nesideginkite soliariume ir venkite kitų ultravioletinės spinduliuotės šaltinių. Stipriai šviečiant saulei, Jūs turėtumėte dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti apsaugos nuo saulės kremą su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi.

Vyrams ir moterims skirta svarbi informacija apie kontracepciją

QINLOCK gali pakenkti dar negimusiam Jūsų vaikui. Vartojant QINLOCK, **negalima** pastoti. Gydymo laikotarpiu ir bent savaitę po paskutinės QINLOCK dozės išgėrimo naudokite veiksmingas kontracepcijos priemones, jeigu esate vaisinga moteris arba esate vyras ir Jūsų partnerė yra vaisinga moteris. Jei naudojate hormonines kontracepcijos priemones, papildomai naudokite barjerines kontracepcijos priemones (pvz., prezervatyvus). Žr. skyrių „Kontracepcija, nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto **negalima** vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes jo poveikis šios amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir QINLOCK

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

QINLOCK gali turėti įtakos kai kurių vaistų veikimui. Be to, kai kurie vaistai gali turėti įtakos QINLOCK veikimui.

Visų pirma **pasakykite savo gydytojui**, jeigu vartojate bent vieno iš šių vaistų:

- vaistų, kuriais gydamos grybelinės infekcijos (pvz., ketokonazolo, itraconazolo, posakonazolo, vorikonazolo);
- vaistų, kuriais gydamos bakterinės infekcijos (pvz., eritromicino, klaritromicino, rifampicino);
- vaistų, kuriais gydoma ŽIV (pvz., ritonaviro, efavirenzio, etravirino);

- vaistų nuo epilepsijos ar priepuolių (pvz., fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio);
- vaistų, kuriais gydomi širdies ritmo sutrikimai (pvz., digoksino);
- vaistų, kurie vartojami siekiant išvengti insulto arba kenksmingų kraujo krešulių susidarymo (pvz., dabigatranas, eteksilatas);
- vaistų, kuriais mažinamas padidėjęs cholesterolio kiekis (pvz., rozuvastatino);
- vaistų, kuriais mažinamas gliukozės kiekis kraujyje arba gydomas diabetas (pvz., repaglinidas arba metforminas);
- vaistų, kuriais gydomas sunkus žarnyno ir reumatinis sąnarių uždegimas (pvz., sulfasalazinas);
- vaistų, kuriais gydomas vėžys (pvz., paklitakselio arba irinotekano);
- vaistų, kurie vartojami siekiant išvengti persodinto organo atmetimo (pvz., ciklosporino, takrolimuzo);
- vaistų, kuriais gydomas sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (pvz., eltrombopago);
- vaistų, kuriais gydomi raumenų spazmai (pvz., tizanidinas);
- vaistų, kurie vartojami siekiant sumažinti nerimą prieš procedūras (pvz., midazolamas);
- žolinių vaistų, kuriais gydoma depresija ir nerimas, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK vartojimas su maistu ir gėrimais

Greipfrutų sultys gali turėti įtakos QINLOCK kiekiui Jūsų organizme. Gydomo šiuo vaistu laikotarpiu nerekomenduojama gerti greipfrutų sulčių ar valgyti greipfrutų.

Kontracepcija, nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Kontracepcija

Gydymo laikotarpiu ir bent savaitę po gydymo pabaigos vaisingos moterys ir vyrai turėtų naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Jei naudojamos hormoninės kontracepcijos priemonės, reikėtų papildomai naudoti barjerines kontracepcijos priemones (pvz., prezervatyvus).

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Jums negalima vartoti šio vaisto, nebent Jūsų gydytojas nusprendė, kad gydymas QINLOCK yra neabejotinai būtinas. Prieš vartojant šio vaisto, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Gydymo QINLOCK laikotarpiu **negalima** pastoti.

Jeigu esate vyras ir Jūsų partnerė yra nėščia arba gali pastoti, gydymo laikotarpiu ir bent savaitę po gydymo pabaigos turite lytinių santykių metu naudoti barjerines kontracepcijos priemones (pvz., prezervatyvus). Šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam Jūsų vaikui.

Jeigu esate vyras ir Jūsų partnerė pastotų gydymo QINLOCK laikotarpiu, nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui.

Prieš pradėdant gydymą QINLOCK ir gydymo laikotarpiu vaisingo amžiaus moterims reikės atlikti nėštumo tyrimą.

Žindymas

Gydymo QINLOCK laikotarpiu ir bent savaitę po gydymo pabaigos žindyti **negalima**, nes šis vaistas gali sukelti **sunkų šalutinį poveikį** Jūsų kūdikiui. Jeigu žindote arba planuojate žindyti, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Vaisingumas

QINLOCK gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš vartojant QINLOCK, būtina pasitarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

QINLOCK tiesiogiai neveikia Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu gydymo QINLOCK laikotarpiu pasijustumėte prastai arba labai pavargę, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol nepajusite, kad Jums jau saugu tai daryti.

QINLOCK sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradedami vartoti šio vaisto.

3. Kaip vartoti QINLOCK

QINLOCK Jums paskirs gydytojas, turintis gydymo vaistais nuo vėžio patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama paros dozė yra **trys 50 mg tabletės** (150 mg) kartą per parą. **Gerkite tabletes kiekvieną dieną tuo pačiu metu** su maistu arba nevalgę. Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant stikline vandens, jų negalima kramtyti, laužyti ar smulkinti. Negalima vartoti tablečių, kurios yra perlūžusios, aptrupėjusios arba kitaip pažeistos, nes nežinoma, kokį poveikį gali turėti išgerta ne visa tabletė.

Jeigu vartojant QINLOCK Jums taip pat reikėtų vartoti tam tikrus kitus vaistus, Jūsų gydytojas gali padidinti Jums paskirtą vaisto dozę iki trijų 50 mg tablečių (150 mg) du kartus per parą.

Veikiausiai Jūs vartosite QINLOCK tol, kol šis vaistas bus Jums naudingas ir nesukels nepriimtino šalutinio poveikio (žr. 4 skyrių); tačiau Jūsų gydytojas gali sumažinti Jums paskirtą vaisto dozę arba prireikus laikinai ar visiškai nutraukti gydymą šiuo vaistu.

Jeigu turite kepenų arba inkstų veiklos sutrikimų

Kol Jums bus taikomas gydymas QINLOCK, Jūsų gydytojas atidžiau nei įprastai stebės Jūsų kepenų arba inkstų veiklą.

Ką daryti pavartojus per didelę QINLOCK dozę?

Jeigu atsitiktinai išgertumėte per daug tablečių, **kreipkitės skubios medicininės pagalbos**.

Pamiršus pavartoti QINLOCK

Ką daryti pamiršus išgerti šio vaisto, priklauso nuo to, kada Jūs prisiminsite, kad pamiršote jo išgerti. Jeigu tai nutiktų:

- praėjus 8 ar mažiau valandų (praėjus 4 ar mažiau valandų – jeigu vartojate vaistą po 150 mg du kartus per parą) nuo to laiko, kai turėjote išgerti vaisto, tai išgerkite pamirštą dozę, kai tik prisiminsite. Kitą vaisto dozę išgerkite įprastu laiku;
- praėjus daugiau kaip 8 valandoms (daugiau kaip 4 valandoms – jeigu vartojate vaistą po 150 mg du kartus per parą) nuo to laiko, kai turėjote išgerti vaisto, tai pamirštą vaisto dozę praleiskite. Kitą vaisto dozę išgerkite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu vemtumėte išgėrę QINLOCK

Jeigu išgėrę šio vaisto, vemtumėte, **negerkite** dar vienos vaisto dozės, o tęskite gydymą kaip įprasta. Kitą dozę išgerkite kitą dieną įprastu laiku ir pasakykite gydytojui, kad vėmėte.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų **sunkaus šalutinio poveikio reiškinių** (žr. 2 skyrių).

- **Odos sutrikimai** (vadinamasis PPES)
PPES yra labai dažnai vartojant šio vaisto pasireiškiantis šalutinio poveikio reiškiny. Jei Jums pasireikštų:
 - plaštakų arba pėdų paraudimas, skausmas, patinimas arba ant jų atsirastų pūslių,Jūsų gydytojas gali toliau taikyti Jums paskirtą gydymą, pakeisti vaisto dozę arba nutraukti gydymą, kol Jūsų būklė pagerės.
- **Padidėjęs kraujospūdis**
Vartojant šio vaisto, labai dažnai kaip šalutinis poveikis pasireiškia padidėjęs kraujospūdis. Jeigu Jums pasireikštų
 - galvos skausmas, sukimosi pojūtis arba galvos svaigimas – tai gali būti padidėjusio kraujospūdžio simptomai,gydytojas gali pakeisti Jums paskirtą vaisto dozę arba nutraukti gydymą, kol Jūsų būklė pagerės.
- **Širdies veiklos sutrikimai (širdies nepakankamumas)**
Širdies nepakankamumas yra dažnas šalutinis šio vaisto poveikis. Jeigu Jums pasireikštų
 - stiprus nuovargis, dusulys, pėdų ir (arba) kulkšnių patinimas,tai gali būti širdies veiklos sutrikimų simptomai.

Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jeigu Jums pasireikštų toliau nurodyti šalutinio poveikio reiškiniai.

- **Odos vėžys**
Taikant gydymą QINLOCK, gali išsivystyti tam tikrų formų odos vėžys, pvz., odos plokščiųjų ląstelių karcinoma ir melanoma. Pasakykite savo gydytojui, jeigu gydymo laikotarpiu pastebėtumėte kokių nors odos pakitimų, įskaitant naują karpą, atvirą žaizdą ar rausvą spuogelį, kuris kraujuoja arba negyja, arba apgamo dydžio ar spalvos pasikeitimą. Pradėdamas gydymą QINLOCK ir reguliariai gydymo šiuo vaistu laikotarpiu gydytojas tikrins Jūsų odą (žr. 2 skyrių).

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- šleikštulys (pykinimas),
- vidurių užkietėjimas,
- viduriavimas,
- vėmimas,
- sąnarių skausmas,
- galvos skausmas,
- dusulys,
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) kiekis;
- padidėjęs lipazės (virškinimo procese dalyvaujančio fermento) kiekis kraujyje,
- kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje,
- nuovargis,
- plaukų slinkimas,
- raumenų maudimas arba skausmas,
- svorio mažėjimas,
- raumenų spazmai,
- išsausėjusi oda,
- nugaros skausmas,
- kosulys,
- plaštakų ir blauzdų patinimas,
- plaštakų arba pėdų skausmas,
- niežėjimas
- nevėžiniai odos pažeidimai.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- burnos opos,
- pilvo (juosmens srities) skausmas,
- sutrikusi periferinių nervų veikla (pėdų ar plaštakų tirpulis ir dilgčiojimas, deginimo, dūrimo pojūtis arba diegliai atitinkamose kūno vietose, pusiausvyros ir koordinacijos sutrikimas ir raumenų silpnumas, ypač pėdose);
- odos reakcijos, kaip antai odos pleiskanojimas ir uždegimas, išbėrimas, kuris pasireiškia paraudusiomis dėmėmis, padengtomis spuogeliais arba akne;
- kepenų tyrimų rodiklių nukrypimai nuo normos (kraujo tyrimais nustatyti galimi kepenų pažeidimai),
- depresija,
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas,
- silpnumas,
- skausmas krūtinės srityje,
- pagreitinėjęs širdies plakimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti QINLOCK

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros laikymo sąlygų nereikalaujama..

Laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Pastebėję, kad pakuotė pažeista arba plombos pažeidimo požymių, nevartokite šio vaisto.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

QINLOCK sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ripretinibas. Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg ripretinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra kros повідonas (E1202), hipromeliozės acetatas sukcinatas, laktozė monohidratas, magnio stearatas (E470b), mikrokristalinė celiuliozė (E460) ir koloidinis hidratuotas silicio dioksidas (E551) (žr. 2 skyriaus poskyrį „QINLOCK sudėtyje yra laktozės“).

QINLOCK išvaizda ir kiekis pakuotėje

QINLOCK tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos, ovalios formos; vienoje tabletės pusėje įspaustas užrašas „DC1“.

Kiekvienas buteliukas yra su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir jame yra 30 arba 90 tablečių ir sausiklis. Buteliukai tiekiami su nuplėšiama aliumininio folijos ir polietileno plomba. Sausiklis – tai drėgmę sugerianti medžiaga, kuria užpildyta maža talpyklė, skirta apsaugoti tabletes nuo drėgmės. Visada laikykite sausiklio maišiklį buteliuke ir nesuvalgykite jo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Deciphera Pharmaceuticals (Nyderlandai) B.V., NL
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +318006333435
El. paštas medicalinformation@deciphera.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) ripretinibo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie riziką, remiantis literatūra, klinikiniais tyrimais ir spontaniniais pranešimais, bei atsižvelgiant į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* nuomone, yra bent pagrįsta priežastinio ryšio tarp ripretinibo ir piktybinės melanomos galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ripretinibo, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pakeisti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ripretinibo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ripretinibo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.