

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

QINLOCK 50 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 50 mg ripretiniba (ripretinib).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 179 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Balta vai gandrīz balta, aptuveni 9 × 17 mm, ovālas formas tablete ar iespaidumu “DC1” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

QINLOCK ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir progresējis gastrointestināls stromas audzējs (GISA) un kuri iepriekš ir saņēmuši ārstēšanu ar trim vai vairākiem kināzes inhibitoriem, tostarp imatinibu.

4.2 Devas un lietošanas veids

QINLOCK drīkst parakstīt ārsti ar pieredzi pretvēža līdzekļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 150 mg ripretiniba (trīs 50 mg tabletes) vienreiz dienā vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu vai bez tā.

Ja pacients izlaiž QINLOCK devu 8 stundu laikā pēc parasti lietotās devas, pacients jāinformē, ka tā jālieto pēc iespējas ātrāk un pēc tam jālieto nākamā deva ierastajā laikā. Ja pacients izlaiž devu ilgāk nekā 8 stundas pēc parasti lietotās devas, pacientam jānorāda nelietot izlaisto devu un nākamajā dienā vienkārši atsākt parasto dozēšanas grafiku.

Ja pēc QINLOCK ievadīšanas pacientam ir vemšana, nedrīkst lietot citu devu, un nākamajā dienā jāturpina lietot zāles parastajā laikā.

Ārstēšana ar QINLOCK jāturpina, kamēr novēro ieguvumu vai līdz nepieņemamai toksicitātei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devu pielāgošana

Atkarībā no individuālās drošības un panesamības var būt nepieciešams pārtraukt devu vai samazināt devu. Ieteicamā deva blakusparādību gadījumā ir 100 mg perorāli vienreiz dienā.

QINLOCK lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuri nepanes 100 mg perorāli reizi dienā.

Ieteicamās QINLOCK devas izmaiņas blakusparādību gadījumā ir norādītas 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā devu pielāgošana blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smagums ^a	QINLOCK devas pielāgošana
Palmāri-Plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPES) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	2. pakāpe	- Pārtraukt ārstēšanu līdz brīdim, kad simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Ja 7 dienu laikā notiek atveseļošanās, atsākt lietot tādu pašu devu; pretējā gadījumā atsākt lietot mazāku devu. - Apsvērt iespēju atkārtoti palielināt devu, ja ≤1. pakāpe vai sākumstāvoklis turpinās vismaz 28 dienas. - Ja PPES atjaunojas, pārtraukt ārstēšanu līdz brīdim, kad simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei vai sākumstāvoklim un pēc tam atsākt lietot samazinātu devu neatkarīgi no laika, līdz stāvoklis uzlabojas.
	3. pakāpe	- Pārtraukt ārstēšanu vismaz uz 7 dienām vai kamēr simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei vai sākumstāvoklim (maksimāli 28 dienas). Atsākt lietošanu, izmantojot mazāku devu. - Apsvērt iespēju atkārtoti palielināt devu, ja ≤1. pakāpe vai sākumstāvoklis turpinās vismaz 28 dienas.
Hipertensija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	3. pakāpe	- Ja ir simptomi, pārtraukt lietot zāles, līdz simptomi ir izzuduši un asinsspiediens tiek kontrolēts. - Ja asinsspiedienu kontrolē atbilstoši ≤1. pakāpei vai sākumstāvoklim, atsākt ar tādu pašu devu; pretējā gadījumā atsākt ar samazinātu devu. - Ja 3. pakāpes hipertensija atkārtojas, pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi ir izzuduši un asinsspiediens tiek kontrolēts. Atsākt lietošanu, izmantojot mazāku devu.
	4. pakāpe	Neatgriezeniski pārtraukt ārstēšanu.
Kreisā kambara sistoliskā disfunkcija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	3. vai 4. pakāpe	Neatgriezeniski pārtraukt ārstēšanu.
Artralģija vai mialģija (skatīt 4.8. apakšpunktu)	2. pakāpe	- Pārtraukt ārstēšanu līdz brīdim, kad simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Ja 7 dienu laikā notiek atveseļošanās, atsākt lietot tādu pašu devu; pretējā gadījumā atsākt lietot mazāku devu. - Apsvērt iespēju atkārtoti palielināt devu, ja ≤1. pakāpe vai sākumstāvoklis turpinās vismaz 28 dienas. - Ja artralģija vai mialģija atjaunojas, pārtraukt ārstēšanu līdz brīdim, kad simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei vai līdz sākumstāvoklim, tad

Nevēlamā blakusparādība	Smagums ^a	QINLOCK devas pielāgošana
		atsākt lietot mazāku devu neatkarīgi no laika līdz stāvokļa uzlabošanās brīdim.
	3. pakāpe	- Pārtraukt ārstēšanu vismaz uz 7 dienām vai līdz brīdim, kad simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei vai sākumstāvoklim (maksimāli līdz 28 dienām). Atsākt lietošanu, izmantojot mazāku devu. - Apsvērt iespēju atkārtoti palielināt devu, ja ≤1. pakāpe vai sākumstāvoklis turpinās vismaz 28 dienas.
Citas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. vai 4. pakāpe	- Pārtraukt ārstēšanu līdz brīdim, kad simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei vai sākumstāvoklim (maksimāli 28 dienas) un tad atsākt lietot mazāku devu; pretējā gadījumā pilnībā pārtraukt ārstēšanu. - Ja vismaz 28 dienas blakusparādība neatkārtojas, apsvērt iespēju atkārtoti palielināt devu. - Ja 3. vai 4. pakāpe atkārtojas, pilnībā pārtraukt ārstēšanu.

^a Pakāpe noteikta pēc Nacionālā Vēža institūta Vispārējo terminoloģijas kritēriju par blakusparādībām 4.03. versijas (NCI CTCAE v4.03).

Vienlaikus lietotas zāles

Jāizvairās no zāļu, kas ir spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A inducētāji, lietošanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaikus jāievada spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A inducētājs, QINLOCK lietošanas biežumu var palielināt vienlaicīgas lietošanas periodā. Spēcīgiem inducētājiem devu var palielināt no 150 mg vienreiz dienā līdz 150 mg divreiz dienā. Pacientiem, kuri lieto QINLOCK divreiz dienā, ja pacients izlaiž devu 4 stundu laikā pēc parasti lietotās devas, pacients jāinformē, ka aizmirstā deva jālieto pēc iespējas ātrāk un pēc tam jālieto nākamā deva ierastajā laikā. Ja pacients izlaiž devu ilgāk nekā 4 stundas pēc parasti lietotās devas, pacientam jānorāda nelietot izlaisto devu un vienkārši atsākt parasto dozēšanas grafiku. Šiem pacientiem ieteicama rūpīga vispārējās efektivitātes un drošuma uzraudzība.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ir pieejami tikai ierobežoti klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem [kreatinīna klīrenss (CL_{Cr}) < 30 ml/min]. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā QINLOCK deva nav noteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ieteicamā QINLOCK deva pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav noteikta. Šiem pacientiem ieteicams rūpīgi uzraudzīt vispārējo drošumu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos pētījumos netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp gados vecākiem (vecākiem par 65 gadiem) un jaunākiem (vecumā no ≤ 65 līdz ≥ 18 gadiem) pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

QINLOCK drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

QINLOCK paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto katru dienu vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāļu parakstītājiem jāinstruē pacienti norīt tabletes veselas, tās nesakošļājot, nesadalot un nesasmalcinot. Pacienti nedrīkst norīt tabletes, ja tās ir salauztas, ieplaisājušas vai citādi nav neskartas, jo šo izmaiņu potenciālā ietekme nav novērtēta.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Palmāri-Plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPES)

PPES radās pacientiem, kurus ārstēja ar ripretinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atkarībā no smaguma pakāpes, ārstēšana ar ripretinibu jāpārtrauc un jāatsāk ar tādu pašu vai mazāku devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija

Lietojot ripretinibu, tika novērota hipertensija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanu ar ripretinibu nedrīkst uzsākt, ja netiek nodrošināta atbilstoša asinsspiediena kontrole. Asinsspiediens ir jākontrolē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Atkarībā no smaguma pakāpes, ripretiniba lietošana jāpārtrauc un jāatsāk lietot tādā pašā vai samazinātā devā vai jāpārtrauc pilnībā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Lietojot ripretinibu, tika novērota sirds mazspēja (tostarp sirds mazspēja, akūta sirds mazspēja, akūta kreisā kambara mazspēja un diastoliska disfunkcija) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Izsviedes frakcija jānovērtē, veicot ehokardiogrāfiju vai daudzprojekciju radionuklīdo (MUGA) skenēšanu pirms ripretiniba lietošanas un ārstēšanas laikā, kā tas ir klīniski indicēts. 3. vai 4. pakāpes kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu) ripretiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc. Ripretiniba drošums pacientiem ar sākotnējo kreisā kambara izsviedes frakciju zem 50 % nav novērtēts.

Ļaundabīgi ādas audzēji

Ziņots par ādas plakanšūnu karcinomu (CuSCC) un melanomu pacientiem, kuri saņēma ripretinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ripretiniba terapijas sākumā un terapijas laikā regulāri jāveic dermatoloģiskie izmeklējumi. Aizdomīgi ādas bojājumi ir jāārstē ar izgriešanu un dermatopatoloģisku novērtēšanu. Ārstēšana ar ripretinibu jāturpina ar tādu pašu devu.

Brūču dzīšanas komplikācijas

Nav veikti oficiāli pētījumi, lai novērtētu ripretiniba ietekmi uz brūču dzīšanu. Pacientiem, kuri saņem zāles, kas nomāc vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) signālu pārvades ceļu, var rasties kavēta brūču dzīšana. Tāpēc ripretinibs var negatīvi ietekmēt brūču dzīšanu.

Ārstēšana ar ripretinibu ir jāpārtrauc vismaz 3 dienas pirms un pēc nelielas operācijas un vismaz 5 dienas pirms un pēc lielas operācijas. Pēc operācijas, pamatojoties uz klīnisku vērtējumu par adekvātu brūču dzīšanu, ripretiniba lietošanu var atsākt.

Embriofetālā toksicitāte

Pamatojoties uz atradnēm no pētījumiem ar dzīvniekiem, ripretinibs, ja to lieto grūtniecēm, var kaitēt auglim (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm ieteicams izvairīties no grūtniecības, kamēr viņas lieto ripretinibu. Pirms ārstēšanas ar ripretinibu un ārstēšanas laikā ir jāpārbauda reproduktīvā potenciāla sieviešu grūtniecības statuss. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un vīriešiem ar reproduktīvā potenciāla partnerēm ārstēšanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās ripretiniba devas jālieto efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Nav pētīta ripretiniba ietekme uz

kontracepcijas steroīdiem. Ja tiek lietoti sistēmiski kontraceptīvie steroīdi, ir jāpievieno barjeras metodes kontracepcijas līdzeklis.

Fototoksicitāte

Ripretinibam piemīt fototoksicitātes potenciāls (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacienti jāiesaka izvairīties no tiešas saules gaismas, saules staru lampu un citu ultravioletā starojuma avotu iedarbības vai samazināt to ietekmi riska dēļ, ko rada ar ripretinibu saistīta fototoksicitāte. Pacienti jāinformē, ka jāizmanto tādi pasākumi kā aizsargapģērbs (garas piedurknes un cepures) un saules aizsarglīdzeklis ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF).

CYP3A inhibitori un inducētāji

Ripretinibs ir CYP3A substrāts. Ripretiniba vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru itraconazolu izraisīja palielinātu ripretiniba iedarbību plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ir jābūt piesardzīgiem, lietojot ripretinibu ar līdzekļiem, kas ir spēcīgi CYP3A un P-gp inhibitori.

Ripretiniba vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A inducētāju rifampicīnu samazināja ripretiniba iedarbību plazmā. Tāpēc, lietojot ripretinibu, jāizvairās no tādu līdzekļu hroniskas lietošanas, kas ir spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A inducētāji, (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Svarīga informācija par dažām palīgvielām

QINLOCK satur laktozi.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Gan ripretinibu, gan tā aktīvo metabolītu DP-5439 galvenokārt izvada CYP3A4/5, un tie ir P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāti.

Citu zāļu ietekme uz ripretinibu

Spēcīgu CYP3A/P-gp inhibitoru ietekme

Vienlaicīga itraconazola (spēcīga CYP3A inhibitora) un arī P-gp inhibitora lietošana palielināja ripretiniba C_{max} par 36 % un $AUC_{0-\infty}$ par 99 %. DP-5439 C_{max} nemainījās; $AUC_{0-\infty}$ palielinājās par 99 %. Spēcīgi CYP3A/P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols, eritromicīns, klaritromicīns, itraconazols, ritonavīrs, posakonazols un vorikonazols) jālieto piesardzīgi, un pacienti ir jāuzrauga. Greipfrūtu sulas norīšana nav ieteicama.

CYP3A inducētāju ietekme

QINLOCK vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A inducētāju rifampicīnu samazināja ripretiniba C_{max} par 18 % un $AUC_{0-\infty}$ par 61 %, samazināja DP-5439 $AUC_{0-\infty}$ par 57 % un palielināja DP-5439 C_{max} par 37 %.

Tāpēc jāizvairās no QINLOCK lietošanas vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu, fenobarbitālu un asinszāli) un vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, efavirenzu un etravirīnu). Ja vienlaikus jālieto spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A inducētājs, vienlaikus lietošanas periodā var palielināt QINLOCK devu ievadīšanas biežumu. Spēcīgiem inducētājiem devu var palielināt no 150 mg vienreiz dienā līdz 150 mg divreiz dienā. Pacienti, kuri lieto QINLOCK divreiz dienā, ja pacients izlaiž devu 4 stundu laikā pēc parasti lietotās devas, pacients jāinformē, ka aizmirstā deva jālieto pēc iespējas ātrāk un pēc tam jālieto nākamā deva ierastajā laikā. Ja pacients izlaiž devu ilgāk nekā 4 stundas pēc parasti lietotās devas, pacientam jānorāda nelietot izlaisto devu un vienkārši atsākt parasto dozēšanas grafiku. Uzraudzīt klīnisko atbildes reakciju un panesamību.

Skābes samazinošu līdzekļu ietekme

Lietojot QINLOCK vienlaikus ar pantoprazolu (protonu sūkņa inhibitoru), netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp ripretiniba un DP-5439 ietekmi uz plazmu.

Zāļu transportēšanas sistēmas

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, zāles, kas ir BCRP inhibitori (piemēram, ciklosporīns A, eltrombopags), ir jālieto piesardzīgi kombinācijā ar QINLOCK, jo var būt iespējama paaugstināta ripretiniba vai DP-5439 koncentrācija plazmā.

Ripretiniba ietekme uz citām zālēm

CYP izoformas selektīvi substrāti

In vitro pētījumos tika norādīts, ka ripretinibs var inhibēt CYP2C8. QINLOCK jālieto piesardzīgi kombinācijā ar CYP2C8 substrātiem (piemēram, repaglinīdu, paklitakselu), jo vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu CYP2C8 substrātu iedarbību.

In vivo CYP3A4 inhibīcijas tīrā ietekme zarnās un sistēmiskā CYP3A4 indukcija nav zināma.

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot ripretinību vienlaikus ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, ciklosporīnu, takrolīmu) vai kas galvenokārt metabolizējas zarnās (piemēram, midazolāmu).

Ripretinibs un DP-5439 inducēja CYP2B6 *in vitro*. Ripretiniba lietošana vienlaikus ar CYP2B6 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, efavirenu) var mazināt to efektivitāti.

Ripretinibs un DP-5439 nomāca CYP1A2 *in vitro*. Ripretiniba lietošana vienlaikus ar CYP1A2 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, tizanidīnu) var palielināt koncentrāciju un ir ieteicama uzraudzība.

Nav zināms, vai ripretinibs var samazināt sistēmiskās darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tāpēc sievietēm, kuras lieto sistēmiskās darbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto kontracepcijas barjermetode.

Zāļu transportēšanas sistēmas

In vitro pētījumos ir norādīts, ka ripretinibs ir P-gp un BCRP inhibitors. DP-5439 ir P-gp un BCRP substrāts. DP-5439 ir BCRP un vairāku zāļu un toksīna proteīna 1 (MATE-1) inhibitors.

Zāles, kas ir P-gp substrāti ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīns, dabigatrāna eteksilāts), kombinācijā ar QINLOCK jālieto piesardzīgi, jo ir iespējama šo substrātu koncentrācijas palielināšanās plazmā.

QINLOCK jālieto piesardzīgi kombinācijā ar BCRP substrātiem (piemēram, rosuvastatīnu, sulfasalazīnu un irinotekānu) un MATE-1 substrātiem (piemēram, metformīnu), jo QINLOCK vienlaicīga lietošana ar BCRP un MATE-1 substrātiem var palielināt to iedarbību. Nav veikti klīniskie pētījumi ar BCRP vai MATE-1 substrātiem.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes reproduktīvā vecumā un vīrieši ar reproduktīvā potenciāla partnerēm jāinformē, ka QINLOCK var izraisīt kaitējumu auglim, kā arī jānodrošina efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc QINLOCK pēdējās devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sieviešu ar reproduktīvo potenciālu grūtniecības statuss ir jāpārbauda pirms QINLOCK terapijas uzsākšanas un ārstēšanas laikā.

QINLOCK iedarbība uz kontracepcijas steroīdiem nav pētīta. Ja kontracepcijai lieto sistēmiskos steroīdus, pievienojiet barjermetodi.

Grūtniecība

Datu par ripretiniba lietošanu grūtniecēm nav.

Pamatojoties uz šo zāļu darbības mehānismu, ir aizdomas, ka, lietojot grūtniecības laikā, ripretinibs var kaitēt auglim, un pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). QINLOCK nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskajam stāvoklim nav nepieciešama ārstēšana ar ripretinibu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ripretinibs/metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. QINLOCK terapijas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas ir jāpārtrauc barošana ar krūti.

Fertilitāte

Dati par ripretimīna iedarbību uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz atradnēm no pētījumiem ar dzīvniekiem, ārstēšana ar QINLOCK var negatīvi ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

QINLOCK neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem ziņots par nogurumu pēc QINLOCK lietošanas. Ja pacients izjūt nogurumu, tas var ietekmēt viņa spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

3. fāzes dubultmaskētā, randomizētā (2:1), placebo kontrolētā pētījumā (INVICTUS) 129 dalībnieki ar progresējošu GISA diagnozi, kuriem bija neveiksmīgas vismaz 3 iepriekš apstiprinātas terapijas līnijas, tika randomizēti QINLOCK (n=85) vai placebo (n=44) grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu). 1. fāzes pētījumā DCC-2618-01-001 kopumā tika uzņemti 277 pacienti ar progresējušiem ļaundabīgiem audzējiem un 218 pacienti tika ārstēti ar ieteicamo 2. fāzes devu 150 mg QINLOCK vienreiz dienā.

INVICTUS pētījuma dubultmaskētajā periodā QINLOCK mediānais terapijas ilgums bija 5,49 mēneši.

Visbiežāk novērotās blakusparādības ($\geq 25\%$) ar QINLOCK ārstētiem pacientiem kopējā drošuma populācijā (n=392) bija nogurums (51,0 %), alopēcija (50,8 %), slikta dūša (39,8 %), mialģija (37,8 %), aizcietējumi (37,2 %), caureja (32,7 %), PPES (29,8 %), ķermeņa masas samazināšanās (26,5 %) un vemšana (25,8 %).

Blakusparādības (≥ 10 līdz $< 25\%$), kas novērotas ar QINLOCK ārstētiem pacientiem kopējā drošuma populācijā (n=392), bija lipāzes līmeņa paaugstināšanās (23,7 %), muskuļu spazmas (23,7 %), artralģija (21,2 %), galvassāpes (20,7 %), dispnoja (20,2 %), hipertensija (19,4 %), sausa āda (17,6 %), muguras sāpes (15,6 %), klepus (15,6 %), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (14,0 %), perifēra tūska (13,8 %), hipofosfatēmija (12,2 %), sāpes ekstremitātēs (12,0 %), nieze (11,0 %) un seborejas keratoze (11,0 %).

3./4. pakāpes nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kas novērotas ar QINLOCK ārstētiem pacientiem kopējā drošuma populācijā (n=392), bija lipāzes līmeņa paaugstināšanās (14,8 %), anēmija (14,0 %), sāpes vēderā (8,2 %), hipertensija (6,9 %), nogurums (4,1 %), hipofosfatēmija (4,1 %), vemšana (2,6 %), dispnoja (2,0 %), caureja (2,0 %) un paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (2,0 %). Ar QINLOCK ārstētajiem pacientiem novērotās nopietnās blakusparādības ($\geq 1\%$) bija anēmija (3,8 %), dispnoja (2,3 %), vemšana (2,0 %), slikta dūša (1,8 %), nogurums (1,5 %), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (1,3 %), aizcietējums (1,0 %) un muskuļu vājums (1,0 %).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

QINLOCK vispārējā drošuma profila pamatā ir apkopotie dati par 392 pacientiem (apvienotā drošuma populācija), kuri saņēma vismaz 1 QINLOCK devu. Tika veikti divi klīniskie pētījumi ar QINLOCK pieaugušiem pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem, un tie veido galveno pamatu vispārējam drošuma novērtējumam: pivotālais 3. fāzes pētījums pieaugušiem pacientiem ar GISA,

pētījums DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (skatīt 5.1. apakšpunktu) un atklāts, pirmais pētījums ar cilvēkiem, pieaugušiem pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem (pētījums DCC-2618-01-001).

INVICTUS pētījuma dubultaklais periods bija galvenais nevēlamo blakusparādību noteikšanas pamats. Par nevēlamām blakusparādībām tika uzskatītas terapijas blakusparādības, kas QINLOCK grupā bija vismaz par 5 % augstākas nekā placebo grupā, un blakusparādības, kas QINLOCK grupā bija vismaz 1,5 reizes lielākas, salīdzinot ar placebo grupu INVICTUS pētījumā. INVICTUS pētījumā konstatētās ar ārstēšanu saistītās blakusparādības tika novērtētas arī apvienotajā drošuma populācijā (n=392). Pēc sponsora novērtējuma šīs blakusparādības tika uzskatītas par nevēlamām blakusparādībām. Tās ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, un konkrētās reakcijas, tās sinonīmu un saistīto nosaukumu aprakstam tiek izmantots vispiemērotākais MedDRA termins.

Blakusparādību smaguma pakāpe tika novērtēta, pamatojoties uz Vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*), kas definē 1. pakāpi = vieglas, 2. pakāpi = mērenas, 3. pakāpi = smagas, 4. pakāpi = dzīvību apdraudošas un 5. pakāpi = nāve.

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem) un ir parādīts 2. tabulā. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. INVICTUS un pētījumā DCC-2618-01-001 ziņotās nevēlamās blakusparādības

Ļaundabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Ļoti bieži	Seбореjas keratoze
Bieži	Melanocītu dzimumzīme, ādas papillomas, ādas plakanšūnu karcinoma ^a , fibrozā histiocitoma
Retāk	Ļaundabīgā melanoma
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Hipofosfatēmija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Perifēra sensoriska neiropātija
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Sirds mazspēja ^b , tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Hipertensija ^c
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Aizdusa, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, aizcietējums, caureja, vemšana
Bieži	Stomatīts, sāpes vēdera augšdaļā
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Alopēcija, PPES, sausa āda, nieze
Bieži	Hiperkeratoze, makulopapulāri izsitumi, vispārēja nieze, aknes veida dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Mialģija, muskuļu spazmas, artrālģija, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs
Bieži	Muskuļu vājums, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums, perifēra tūska

Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās, lipāzes palielināšanās, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis

^aPlakanšūnu ādas karcinoma (ādas plakanšūnu karcinoma, keratoakantoma, galvas un kakla plakanšūnu karcinoma)

^bSirds mazspēja (sirds mazspēja, akūta kreisā kambara mazspēja, akūta sirds mazspēja, diastoliska disfunkcija)

^cHipertensija (hipertensija, paaugstināts asinsspiediens)

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPES)

INVICTUS pētījuma dubultaklā periodā PPES tika ziņots 19 no 85 (22,4 %) pacientiem QINLOCK grupā, bet nevienam pacientam placebo grupā. PPES dēļ pārtrauca devu 1,2 % pacientu, uz laiku pārtrauca devu 3,5 % pacientu un samazināja devu 2,4 % pacientu. Visi notikumi bija viegli vai vidēji smagi (58 % 1. pakāpe un 42 % 2. pakāpe).

Apvienotajā drošuma populācijā PPES novēroja 29,8 % no 392 pacientiem, tostarp 3. pakāpes blakusparādības 0,5 % pacientu. Mediānais laiks līdz pirmā notikuma sākumam un tā ilgums attiecīgi bija 8,1 nedēļa (diapazons: no 0,3 nedēļām līdz 112,1 nedēļai) un 24,3 nedēļas (diapazons: no 0,9 nedēļām līdz 191,7 nedēļām). Papildu informāciju skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Hipertensija

INVICTUS pētījuma dubultmaskētajā periodā pacientiem, kurus ārstēja ar QINLOCK (15,3 %), hipertensija radās biežāk (visos gadījumos neatkarīgi no cēloņsakarības), salīdzinot ar 4,7 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Kopējā drošuma populācijā hipertensija radās 19,4 % no 392 pacientiem, ieskaitot 3. pakāpes blakusparādības 6,9 % pacientu. Papildu informāciju skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Sirds mazspēja

INVICTUS pētījuma dubultaklā periodā sirds mazspēja (visi notikumi neatkarīgi no cēloņsakarības) radās 1,2 % no 85 pacientiem, kuri saņēma QINLOCK. Sirds mazspējas dēļ 1,2 % no 85 pacientiem, kuri saņēma QINLOCK, pārtrauca zāļu lietošanu.

Apvienotajā drošuma populācijā sirds mazspēja radās 1,5 % no 392 pacientiem, ieskaitot 3. pakāpes blakusparādības 1,0 % pacientu.

Kopējā drošuma populācijā 299 no 392 pacientiem bija sākotnējā ehokardiogramma un vismaz viena ehokardiogramma pēc sākotnējā stāvokļa. 3. pakāpes samazināta kreisā kambara izviedes frakcija radās 4,0 % no 299 pacientiem.

Papildu informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ļaundabīgi ādas audzēji

INVICTUS pētījuma dubultmaskētajā periodā 5,9 % no 85 pacientiem, kuri saņēma QINLOCK, ziņoja par CuSCC (visiem notikumiem neatkarīgi no cēloņsakarības). Ar placebo ārstētajiem pacientiem netika ziņots par ādas CuSCC. Papildu informāciju skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Apvienotajā drošuma populācijā CuSCC bija 8,7 % no 392 pacientiem, tostarp 3. pakāpes blakusparādības 0,5 % pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

QINLOCK pārdozēšanas gadījumā nav zināma specifiska antidota.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, QINLOCK nekavējoties jāpārtrauc, medicīnas speciālistam jāsāk labākā balstterapija un pacients jānovēro, līdz panākta klīniskā stabilizācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX19

Darbības mehānisms

Ripretinibs ir jauns tirozīnkināzes inhibitors, kas inhibē KIT protoonkogēna receptoru tirozīnkināzi un PDGFRA kināzi, tostarp savvaļas tipa, primāras un sekundāras mutācijas. Ripretinibs arī inhibē citas kināzes *in vitro*, piemēram, PDGFRB, TIE2, VEGFR2 un BRAF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

INVICTUS (DCC-2618-03-001 pētījums)

QINLOCK efektivitāte un drošums tika novērtēts randomizētā (2:1), dubultklā, placebo-kontrolētā pētījumā (INVICTUS pētījumā) pacientiem ar nerezecējamu, lokāli progresējošu vai metastātisku GISA, kuri iepriekš ir ārstēti ar vismaz 3 iepriekšējām pretvēža terapijām, ieskaitot ārstēšanu ar imatinibu, sunitinibu un regorafenibu, vai to nepanes. Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekšējām terapijas shēmām (3 pret $\geq$ 4) un Austrumu sadarbības onkoloģiskās grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG*) veikspējas statusa (0 pret 1 vai 2).

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival — PFS*), pamatojoties uz slimības novērtējumu, ar maskētu neatkarīgu centrālo pārskatu (BICR), izmantojot modificētu RECIST 1.1 kritēriju, saskaņā ar kuru limfmezgli un kaulu bojājumi nebija mērķa bojājumi, un progresīvi augošam jaunam audzēja mezglam iepriekš pastāvošajā audzēja masā jāatbilst konkrētiem kritērijiem, lai to uzskatītu par nepārprotamu progresēšanas pierādījumu. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija BICR objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR), kopējā dzīvildze (OS) un pacienta ziņotais veselības stāvoklis, fiziskā funkcija (PF) un lomu funkcija (RF).

Dalībnieki tika randomizēti, lai saņemtu 150 mg QINLOCK (n=85) vai placebo (n=44) iekšķīgi reizi dienā nepārtrauktā 28 dienu ciklā. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Slimības progresēšanas laikā, vērtējot pēc BICR pārskatīšanas, atsevišķas ārstēšanas grupas tika atmāskētas, un visiem pacientiem, kuri saņēma placebo, tika piedāvāts pāriet uz QINLOCK.

Demogrāfiskie raksturlielumi bija mediānais vecums 60 gadi (29–83 gadi), 79 (61,2 %) pacienti vecumā no 18 līdz 64 gadiem, 32 (24,8 %) pacienti vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 18 (13,9 %) pacienti vecumā $\geq$ 75 gadiem (nevienu $\geq$ 85 gadus vecu pacientu nerandomizēja), vīriešu dzimuma (56,6 %), baltās rases (75,2 %) un ECOG veikspējas statuss 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) vai 2 (8,5 %). Sešdesmit trīs procenti (63 %) pacientu saņēma 3 iepriekšējas terapijas un apmēram 37 % saņēma 4 vai vairāk iepriekšējas terapijas. Sešdesmit seši procenti (66 %) pacientu, kas tika randomizēti placebo grupā, atklātā pētījuma periodā pārgāja uz QINLOCK grupu.

Primārajā analizē (datu iesniegšanas termiņš — 2019. gada 31. maijs) INVICTUS pētījumā QINLOCK tika salīdzināts ar placebo. QINLOCK uzrādīja ieguvumu visās izvērtētajās PFS pacientu apakšgrupās. PFS mediāna, kas noteikta ar BICR (mēneši) (95 % TI) QINLOCK gadījumā bija 6,3 (4,6, 6,9), salīdzinot ar 1,0 (0,9, 1,7) placebo gadījumā, HR (95 % TI) 0,15 (0,09, 0,25) p vērtība <

0,0001. Sekundārais mērķa kritērijs ORR (%) bija 9,4 (4,2, 18) attiecībā uz QINLOCK, salīdzinot ar 0 (0, 8) attiecībā uz placebo, p vērtība 0,0504, un tas nebija statistiski nozīmīgs. Mediānā kopējā dzīvildze (mēneši) (95 % TI) QINLOCK gadījumā bija 15,1 (12,3, 15,1), salīdzinot ar 6,6 (4,1, 11,6) placebo gadījumā, nominālā p vērtība bija 0,0004. OS statistiskā nozīme netika novērtēta secīgās testēšanas procedūras rezultātā attiecībā uz ORR un OS sekundārajiem mērķa kritērijiem.

PFS, ORR un OS rezultāti no nesenākas datu robežvērtības (2020. gada 10. augusts) ir parādīti 3. tabulā un 1. un 2. attēlā. PFS rezultāti visās apakšgrupās bija līdzīgi, pamatojoties uz vecumu, dzimumu, reģionu, ECOG statusu un iepriekšējo terapijas kursu skaitu.

3. tabula. INVICTUS efektivitātes rezultāti (no 2020. gada 10. augusta)

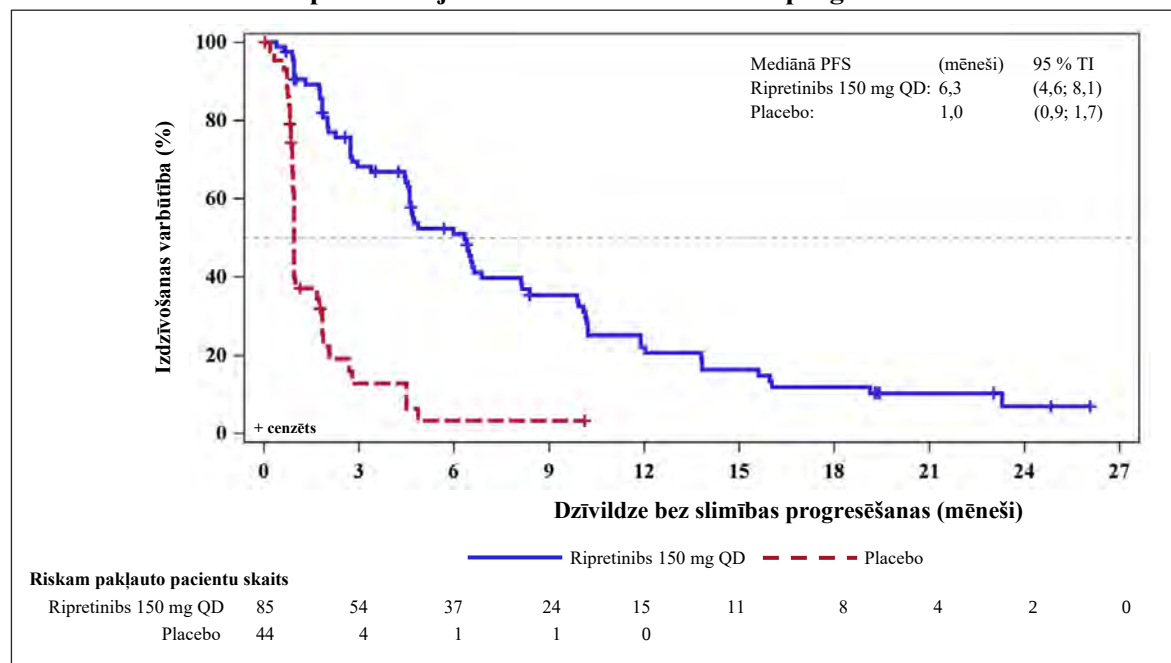
	QINLOCK (n=85)	Placebo (n=44)
PFS ^a		
Notikumu skaits (%)	68 (80)	37 (84)
Progresējoša slimība	62 (73)	32 (73)
Nāves gadījumi	6 (7)	5 (11)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95 % TI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0
(95 % TI)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
OS		
Nāves gadījumu skaits (%)	44 (52)	35 (80)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	18,2 (13,1; NE)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95 % TI) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

BICR = maskēta, neatkarīga centrālā pārskatīšana; TI = ticamības intervāls; HR = riska attiecība; ORR = objektīvas atbildes reakcijas rādītājs; NE = nav novērtējams; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; OS = kopējā dzīvildze

^a Novērtēts atbilstoši BICR.

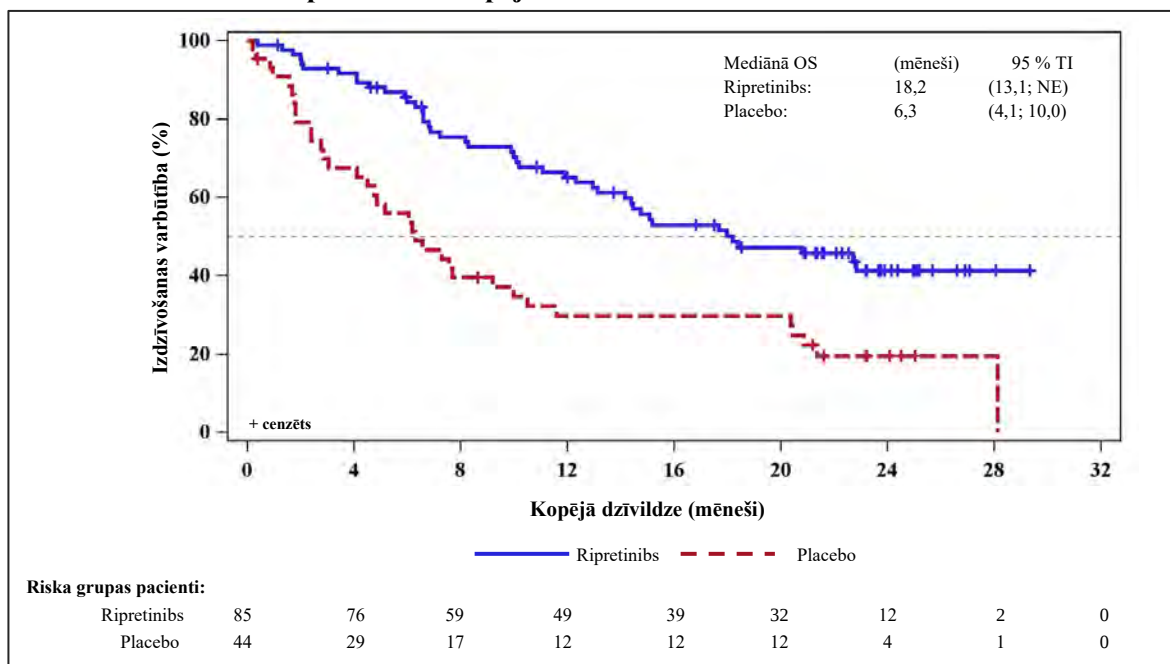
^b Riska attiecība ir balstīta uz Cox proporcionālās regresijas modeli. Šis modelis kā fiksētus faktorus ietver ārstēšanas un randomizācijas stratifikācijas faktorus.

1. attēls. INVICTUS Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne^a



^a Datu iesniegšanas termiņš — 2020. gada 10. augusts

2. attēls. INVICTUS Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes līkne^a



^a Datu iesniegšanas termiņš — 2020. gada 10. augusts

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar QINLOCK visās pediatriskās populācijas apakšgrupās GISA ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ripretinibs sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā mediāni 4 stundas pēc vienas devas 150 mg (ko dod trīs tabletes, no kurām katra satur 50 mg) perorālas lietošanas. Vidējā (CV %) $AUC_{0-\infty}$ pēc vienas 150 mg ripretiniba devas bija attiecīgi 9,856 (39 %) un 8,146 (56 %) ng•h/ml pacientiem, kuri lietoja ripretinibu un DP-5439.

Lietošana kopā ar treknu uzturu palielināja ripretiniba AUC_{0-24} un C_{max} attiecīgi par 30 % un 22 %. DP-5439 AUC_{0-24} un C_{max} attiecīgi bija augstāki par 47 % un 66 %.

Izkliede

Gan ripretinibs, gan tā aktīvais metabolīts DP-5439 saistās ar plazmas proteīniem ≥ 99 %. Vidējais (CV %) šķietamais izklijes tilpums (V_{ss}/F) ir aptuveni 302 (35 %) l pacientiem, kas lietoja ripretinibu, un 491 (38 %) l pacientiem, kas lietoja DP-5439.

Biotransformācija

CYP3A4/5 ir ripretiniba un tā aktīvā metabolīta DP-5439 galvenais metabolizētājs, bet CYP2C8 un CYP2D6 ir mazie metabolizētāji.

Eliminācija

Pēc vienas 150 mg ripretiniba devas iekšķīgas lietošanas cilvēkiem vidējais (CV %) šķietamais perorālais klīrens (CL/F) bija attiecīgi 15,2 (39 %) un 17,9 (56 %) l/h ripretinibam un DP-5439. Vidējais (CV %) eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 12,6 (17 %) un 15,6 (23 %) stundas attiecīgi ripretinibam un DP-5439.

Ripretiniba sistēmiskā eliminācija nebija galvenokārt saistīta ar nierēm, proti, 0,02 % un 0,1 % no ripretiniba devas, kas izdalīta attiecīgi kā ripretinibs un DP-5439, tika izvadīti ar urīnu un attiecīgi 34 % un 6 % no ripretiniba devas tika izvadīti ar fecēm.

Devas proporcionalitāte

Visā devu diapazonā no 20-250 mg ripretiniba un DP-5439 FK izrādījās mazāka nekā proporcionāla deva, jo īpaši tad, ja devas bija lielākas par 150 mg.

Atkarība no laika

Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 14 dienu laikā.

Īpašas populācijas

Netika novērotas klīniski nozīmīgas QINLOCK farmakokinētikas atšķirības, pamatojoties uz vecumu (19 līdz 87 gadi), dzimumu, rasi (balto, melno un aziātu), ķermeņa masu (39 līdz 138 kg) un audzēju (GISA vai citiem norobežotiem audzējiem).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Klīniskajos pētījumos netika novērotas būtiskas iedarbības atšķirības starp pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (pēc Cockroft-Gault formulas CL_{Cr} 30 līdz 89 ml/min) un pacientiem ar normālu nieru darbību. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. QINLOCK farmakokinētika un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (pēc Cockroft-Gault formulas CL_{Cr} 15 līdz 29 ml/min) ir ierobežota. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nevar sniegt ieteikumus par devām. (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskajos pētījumos netika novērotas būtiskas iedarbības atšķirības starp pacientiem ar viegliem (kopējais bilirubīna līmenis ≤ normas augšējo robežu (NAR) un AST > NAR vai kopējais bilirubīna līmenis > NAR līdz ≤ 1,5 × NAR un jebkuru AST) aknu darbības traucējumiem un normālu aknu darbību. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. QINLOCK farmakokinētika un drošums pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta; šajā apakšgrupā nav iespējams sniegt ieteikumus par devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Ripretiniba preklīnisko drošuma profilu vērtēja žurkām un suņiem līdz 13 nedēļām ilgi. Žurkām tika novērotas iekaisuma reakcijas, kas korelēja ar ādas izmaiņām (krāsas izmaiņas, bojājumi) (kopējai iedarbībai aptuveni 1,12 reizes pārsniedzot kopējo iedarbību cilvēkam, ja lieto 150 mg devu vienreiz dienā). Tika ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu aktivitāti abu sugu dzīvniekiem (kopējai iedarbībai žurkām un suņiem pārsniedzot attiecīgi aptuveni 1,12 un 1,3 reizes kopējo iedarbību cilvēkam, ja lieto 150 mg devu vienreiz dienā attiecīgi žurkām un suņiem). Suņiem novēroja kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus (vemšanu un/vai patoloģiskas fēces) (kopējai iedarbībai aptuveni 1,3 reizes pārsniedzot kopējo iedarbību cilvēkam, ja lieto 150 mg devu vienreiz dienā) un iekaisuma reakcijas, kas izpaužas kā nelabvēlīgi ādas bojājumi (kopējai iedarbībai aptuveni 0,14 reizes pārsniedzot kopējo iedarbību cilvēkam, ja lieto 150 mg devu vienreiz dienā).

Kancerogenitāte

Nav veikti pētījumi par ripretiniba kancerogenitāti.

Genotoksicitāte

Mikro kodolu testā *in vitro* tika konstatēts, ka ripretinibs ir pozitīvs. Ripretinibs nebija mutagēns ne *in vitro* baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā, ne arī *in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā, kas liecina par būtiska genotoksiska riska neesamību.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Ar ripretinibu netika veikti īpaši fertilitātes pētījumi ar dzīvnieku tēviņiem un mātītēm. Tomēr 13 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar žurku tēviņiem tika konstatēta sēklinieku sēklu epitēlija deģenerācija un sēklinieku piedēkļu šūnu atliekas tēviņiem, kas saņēmuši devu 30 vai 300 mg/kg/dienā, taču tika uzskatīts, ka tās ir pietiekami smagas, lai ietekmētu reprodukciju tikai devā 300

mg/kg/dienā (kopējai iedarbībai aptuveni 1,4 reizes pārsniedzot kopējo iedarbību cilvēkam, ja lieto 150 mg vienreiz dienā).

Pivotālajā embriofetālās attīstības pētījumā ripretinibs bija teratogēns žurkām, inducējot ar devu saistītas anomālijas, kas galvenokārt saistītas ar viscerālo un skeleta sistēmu, mātei lietojot devu 20 mg/kg/dienā (kopējai iedarbībai aptuveni 1,0 reizi pārsniedzot kopējo iedarbību cilvēkam, ja lieto 150 mg vienreiz dienā). Turklāt skeleta pārmaiņas tika novērotas jau ar devu 5 mg/kg/dienā. Tāpēc ripretiniba attīstības NOAEL tika noteikts 1 mg/kg dienā (kopējai iedarbībai 0,02 reizes pārsniedzot kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot 150 mg devu vienreiz dienā).

Pētījums par ripretiniba ietekmi uz prenatālo un postnatālo attīstību netika veikts.

Fototoksicitāte

Pamatojoties uz uzsūkšanos redzamajā UV diapazonā (virs 290 nm), ripretinibs norāda uz fotokairinājuma/fototoksicitātes iespējamību. *In vitro* fototoksicitātes novērtējums 3T3 peļu fibroblastu šūnās liecina, ka ripretinibs potenciāli ir fototoksisks klīniski nozīmīgās koncentrācijās pēc UVA un UVB starojuma iedarbības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Krospovidons (E1202)
Hipromelozes acetāta sukcināts
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts (E470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Koloidāls hidratēts silīcija dioksīds (E551)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā un cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Balta augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar alumīnija folijas/polietilēna (PE) blīvējumu, kas paredzēts kā aizsarglīdzeklis pret atvēršanu, un balts polipropilēna (PP) bērniem neatverams vāciņš kopā ar vienu PE desikanta tvertni, kas satur silikagelu. Katrā pudelē ir 30 vai 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

QINLOCK 50 mg tabletes
ripretinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg ripretiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes
90 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā un cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

QINLOCK 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

QINLOCK 50 mg tabletes
ripretinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg ripretiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes
90 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1569/001 30 tabletes

EU/1/21/1569/002 90 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

QINLOCK 50 mg tabletes ripretinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir QINLOCK un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms QINLOCK lietošanas
3. Kā lietot QINLOCK
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt QINLOCK
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir QINLOCK un kādam nolūkam to lieto

QINLOCK ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu ripretinibu, t. i., proteīnkināzes inhibitoru. Proteīnkināzes inhibitorus lieto vēža ārstēšanai, pārtraucot noteiktu vēža šūnu augšanu un izplatību iesaistīto olbaltumvielu darbību.

QINLOCK lieto, lai ārstētu **pieaugušos ar gastrointestinālu stromas audzēju (GISA), retu gremošanas sistēmas, tostarp kuņģa un zarnu, vēža veidu**, kas ir:

- izplatījies uz citām ķermeņa daļām vai to nevar izņemt ķirurģiski;
- ir ārstēts ar vismaz trim iepriekšējām pretvēža zālēm, tostarp imatinibu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā QINLOCK darbojas vai kāpēc šīs zāles Jums ir parakstītas, lūdzu, jautājat savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms QINLOCK lietošanas

Nelietojiet QINLOCK, ja Jums ir alerģija pret ripretinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms QINLOCK lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir šobrīd vai anamnēzē ir:

- paaugstināts asinsspiediens. Ārsts kontrolēs Jūsu asinsspiedienu pirms ārstēšanas ar QINLOCK un tās laikā, un nepieciešamības gadījumā ārsts var Jums dot zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.
- sirds slimība. Pirms ārstēšanas ar QINLOCK un tās laikā ārsts var veikt papildu pārbaudes, lai novērtētu Jūsu sirds darbību.

- aknu vai nieru darbības traucējumi.

Lietojot QINLOCK, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jūs pamanāt apsārtumu, sāpes, pietūkumu vai čūlas uz plaukstām vai kāju pēdām. Tā ir ādas problēma, ko dēvē par palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindromu (PPES). Ārsts var turpināt ārstēšanu, mainīt devu vai pārtraukt ārstēšanu, līdz stāvoklis uzlabojas (skatīt 4. punktu).
- Jūs pamanāt negaidītas ādas izmaiņas, piemēram, jaunu kārpas, atklātu brūci vai apsārtušu bumbuli, kas asiņo vai nedzīst, vai mainās tās izmērs vai krāsa. QINLOCK var palielināt dažu ādas vēža veidu risku (skatīt 4. punktu). Ārsts pārbaudīs Jūsu ādu, sākot ārstēšanu ar QINLOCK un regulāri ārstēšanas laikā. Ir svarīgi regulāri pārbaudīt ādu.
- Jums pēc jebkuras nesen veiktas operācijas ir brūces, kas nedzīst, kā paredzēts. QINLOCK var ietekmēt brūču dzīšanu. Ārsts var izlemt uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar QINLOCK dažas dienas pirms operācijas un līdz brūces sadzīšanai pēc operācijas. Jūsu ārsts izlems, kad atsākt QINLOCK lietošanu. Ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja Jums nākotnē ir plānotas operācijas.
- lietojot QINLOCK, Jūs jūtat nogurumu, elpas trūkumu, pamanāt uz āru izvirzītas vēnas kaklā vai Jums ir vēdera, potīšu vai apakšējo kāju pietūkums, tie var būt sirds mazspējas simptomi (skatīt 4. punktu).
- Jūsu āda vai acis kļūst jutīgākas pret saules gaismu vai cita veida gaismu. Lietojot šīs zāles, nepakļaujiet sevi tiešu saules staru, saulēšanās lampu un citu ultravioletā starojuma avotu iedarbībai. Saskaroties ar spēcīgu saules gaismu, valkājiet aizsargapģērbu un lietojiet krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru.

Svarīga informācija vīriešiem un sievietēm par kontracepciju

QINLOCK var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam. **Neplānojiet** grūtniecības iestāšanos QINLOCK lietošanas laikā. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā vai vīrietis ar sieviešu partneri reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc QINLOCK pēdējās devas lietošanas lietojiet efektīvu kontracepciju. Ja lietojat hormonālo kontracepciju, pievienot barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus). Skatīt apakšpunktu “Kontracepcija, grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un QINLOCK

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

QINLOCK var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Tāpat dažas zāles var ietekmēt QINLOCK darbību.

Jo īpaši **pastāstiet ārstam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols);
- zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, eritromicīns, klaritromicīns, rifampicīns);
- zāles, ko lieto HIV ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, efavirenz, etravirīns);
- zāles, ko lieto epilepsijas vai krampju ārstēšanai (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls);
- zāles, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai (piemēram, digoksīns);
- zāles, ko lieto insulta vai bīstamu asins recekļu (piemēram, dabigatrāna eteksilāta) profilaksei;
- zāles, ko lieto paaugstināta holesterīna līmeņa pazemināšanai (piemēram, rosuvastatīns);

- zāles, ko lieto, lai samazinātu glikozes līmeni asinīs vai ārstētu diabētu (piemēram, repaglinīdu vai metformīnu);
- zāles, ko lieto, lai ārstētu smagu zarnu un reimatisku locītavu iekaisumu (piemēram, sulfasalazīnu);
- zāles, ko lieto vēža ārstēšanai (piemēram, paklitaksels vai irinotekāns);
- zāles, ko lieto orgānu atgrūšanas novēršanai (piemēram, ciklosporīns, takrolīms);
- zāles, ko lieto, lai ārstētu mazu trombocītu skaitu asinīs (piemēram, eltrombopags);
- zāles, ko lieto muskuļu spazmu (piemēram, tizanidīna) ārstēšanai;
- zāles, ko lieto trauksmes mazināšanai pirms procedūrām (piemēram, midazolāms);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus augu preparātus depresijas un trauksmes ārstēšanai.

QINLOCK kopā ar pārtiku un dzērieniem

Greipfrūtu sula var mainīt QINLOCK daudzumu organismā. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm nav ieteicams dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtus.

Kontracepcija, grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Kontracepcija

Gan sievietēm reproduktīvā vecumā, gan vīriešiem ārstēšanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcija. Ja lieto hormonālo kontracepciju, jāpievieno barjermetode (piemēram, prezervatīvi).

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav nolēmis, ka ārstēšana ar QINLOCK ir noteikti nepieciešama. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstēšanas laikā ar QINLOCK **nedrīkst iestāties** grūtniecība.

Ja esat vīriešu dzimuma pacients ar partneri, kura vai nu ir stāvoklī, vai varētu palikt stāvoklī, Jums jāizmanto barjeras metode (piemēram, prezervatīvi) dzimumakta laikā, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pabeigšanas. Šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat vīrietis un Jūsu partnerei iestājas grūtniecība Jūsu ārstēšanas ar QINLOCK laikā, nekavējoties informējiet ārstu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas ar QINLOCK un ārstēšanas laikā jāveic grūtniecības tests.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti QINLOCK terapijas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc ārstēšanas beigām, jo šīs zāles bērnam var izraisīt **smagas blakusparādības**. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt.

Fertilitāte

QINLOCK var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Pirms QINLOCK lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

QINLOCK tieši neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja, ārstējoties ar QINLOCK, Jūs nejūtaties labi vai jūtaties ļoti noguris, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr neesat drošs to darīt.

QINLOCK satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot QINLOCK

QINLOCK Jums izrakstīs ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā dienas deva ir **trīs 50 mg tabletes** (150 mg) vienu reizi dienā. **Lietojiet tabletes vienā un tajā pašā laikā katru dienu** kopā ar ēdienu vai bez tā. Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens, un nesakošļājiet, nesadaliet un nesasmalciniet tabletes. Nelietojiet tabletes, kas ir salauztas, saplaisājušas vai citādi bojātas, jo nav zināma tādas tabletes lietošanas ietekme.

Ja Jums vienlaikus ar QINLOCK jālieto noteiktas citas zāles, ārsts var mainīt Jūsu devu uz trim 50 mg tabletēm (150 mg) divreiz dienā.

Parasti Jūs lietosiet QINLOCK tik ilgi, kamēr Jums no tā būs ieguvums un nebūs nepieņemamu blakusparādību (skatīt 4. punktu); tomēr Jūsu ārsts var samazināt devu vai izlemt uz laiku pārtraukt vai izbeigt ārstēšanu, ja nepieciešams.

Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi

Ārstēšanas laikā ar QINLOCK ārsts rūpīgāk uzraudzīs Jūsu aknu vai nieru darbību.

Ja esat lietojis QINLOCK vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

Ja esat aizmirsis lietot QINLOCK

Tas, kā rīkoties, ja esat aizmirsis lietot šīs zāles, ir atkarīgs no tā, kad atceraties par aizmirsto devu. Ja tas ir:

- 8 stundas vai mazāk (4 stundas vai mazāk 150 mg devai divreiz dienā) pēc tam, kad tā bija jālieto, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu kā parasti.
- vairāk nekā 8 stundas pēc (vairāk nekā 4 stundas pēc 150 mg devas divreiz dienā) lietošanas laika, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam parastajā laikā lietojiet nākamo devu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja QINLOCK lietošanas laikā Jums ir slikta pašsajūta

Ja Jums ir slikta dūša (vemšana) pēc šo zāļu lietošanas, **nelietojiet** papildu devu, bet turpiniet lietot kā parasti. Lietojiet nākamo tablešu devu nākamajā dienā parastajā laikā un pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijusi slikta dūša.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības (skatīt 2. punktu):

- **Ādas problēmas** (dēvētas par PPES)
PPES ir ļoti bieža blakusparādība, lietojot šīs zāles. Ja Jums rodas:
 - plaukstu vai pēdu apakšējo daļu apsārtums, sāpes, pietūkums vai čūlas,ārsts var turpināt ārstēšanu, mainīt devu vai pārtraukt ārstēšanu, līdz stāvoklis uzlabojas.
- **Augsts asinsspiediens**
Augsts asinsspiediens ir ļoti bieža blakusparādība, lietojot šīs zāles. Ja Jums rodas:
 - galvassāpes, apreibuma sajūta vai reibonis, tie var būt augsta asinsspiediena simptomi,ārsts var mainīt devu vai pārtraukt ārstēšanu, līdz stāvoklis uzlabojas.

- **Sirds problēmas (sirds mazspēja)**

Sirds mazspēja ir bieži sastopama blakusparādība, lietojot šīs zāles. Ja Jums ir:

- ļoti liels nogurums, elpas trūkums, pietūkušas pēdas un/vai potītes, tie var būt sirdsdarbības traucējumu simptomi.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- **Ādas vēzis**

QINLOCK terapija var izraisīt noteikta veida ādas vēzi, piemēram, ādas plakanšūnu karcinomu un melanomu. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā pamanāt jebkādas ādas izmaiņas, tostarp jaunu kārpas, atklātu brūci vai apsārtušu bumbuli, kas asiņo vai nedzīst, vai mainās tās izmērs vai krāsa. Ārsts pārbaudīs Jūsu ādu, sākot ārstēšanu ar QINLOCK un regulāri ārstēšanas laikā (skatīt 2. punktu).

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša (nelabums);
- aizcietējums;
- caureja;
- vemšana;
- locītavu sāpes;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;
- paaugstināts bilirubīna (vielas, ko ražo aknas) līmenis asins analīzēs;
- paaugstināts lipāzes (fermenta, kas iesaistīts gremošanas procesā) līmenis asins analīzēs;
- pazemināts fosfātu līmenis asins analīzēs;
- nogurums;
- matu izkrišana;
- muskuļu sāpes vai sāpes;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- muskuļu spazmas;
- sausa āda,
- sāpes mugurā;
- klepus;
- plaukstu un apakšstilbu pietūkums;
- sāpes rokās vai pēdās;
- nieze;
- labdabīgi ādas bojājumi.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- čūlas mutes dobumā;
- sāpes vēderā;
- perifēro nervu darbības traucējumi (nejūtīgums un tirpšana pēdās vai plaukstās, dedzinošas, asas vai durošas sāpes skartajos rajonos, līdzsvara un koordinācijas zudums un muskuļu vājums, īpaši pēdās);
- ādas reakcijas, piemēram, ādas lobīšanās un iekaisums, izsitumi, kuriem raksturīga plakana, sarkana ādas daļa, kas klāta ar nelieliem izciļņiem vai akni;
- novirzes aknu analīzēs (iespējami aknu bojājumi, ko uzrāda asins analīzes);
- depresija;
- pavājināta vairogdziedzera darbība;
- vājums;
- sāpes krūšu kurvī;
- ātra sirdsdarbība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī

tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt QINLOCK

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ir redzamas viltojuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko QINLOCK satur

- Aktīvā viela ir ripretinibs. Katra tablete satur 50 mg ripretiniba.
- Citas sastāvdaļas ir krospovidons (E1202), hipromelozes acetāta sukcināts, laktozes monohidrāts, magnija stearāts (E470b), mikrokristāliskā celuloze (E460) un koloidāls hidratēts silīcija dioksīds (E551) (skatīt 2. punktu “QINLOCK satur laktozi”).

QINLOCK ārējais izskats un iepakojums

QINLOCK tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas formas, un vienā pusē tām ir iespiedums “DC1”.

Katra pudele ir bērniem neatverama un satur 30 vai 90 tabletes un mitruma uzsūcēju. Pudelēm ir alumīnija folijas/polietilēna (PE) drošības plombējums. Mitruma uzsūcējs ir mitrumu absorbējošs materiāls, kas iepildīts mazā konteinerā, lai pasargātu tabletes no mitruma. Vienmēr turiet mitruma uzsūcēju pudelē un neēdiet to.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ripretiniba PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par risku no klīniskajiem pētījumiem, publikācijām un spontānajiem ziņojumiem un ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka pastāv vismaz pamatoti iespējama cēloniska saistība starp ripretinibu un ļaundabīgu melanomu. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi ripretinibu saturošo zāļu informācijā.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ripretinibu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ripretinibu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.