

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

QINLOCK 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg ripretynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 179 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała lub prawie biała, owalna tabletka o wymiarach 9 x 17 mm, z wytłoczonym napisem „DC1” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy QINLOCK jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy QINLOCK powinien być przepisywany przez lekarza mającego doświadczenie w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg ripretynibu (trzy tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę codziennie o tej samej porze podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu QINLOCK w ciągu 8 godzin od zwykłej pory jego przyjmowania, należy go poinstruować, aby przyjął tę dawkę możliwie najszybciej, a następnie przyjął kolejną dawkę o zwykle wyznaczonej porze. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu QINLOCK po upływie ponad 8 godzin od zwykłej pory jego przyjmowania, należy go poinstruować, aby zrezygnował z pominiętej dawki i po prostu wznowił zwykły schemat dawkowania następnego dnia.

Jeśli po podaniu produktu QINLOCK wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dawki zastępczej, tylko wznowić schemat dawkowania następnego dnia o zwykłej porze.

Leczenie produktem QINLOCK należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawkowania

U poszczególnych pacjentów mogą być wymagane przerwy w podawaniu leku lub zmniejszenie dawki w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zmniejszenie dawki doustnej do 100 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy nie tolerują dawki doustnej 100 mg raz na dobę, należy na definitywnie przerwać podawanie produktu QINLOCK. Zalecane modyfikacje dawki produktu QINLOCK z powodu wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacje dawki produktu QINLOCK
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (ang. Palmar-Plantar Erythrodysaesthesia Syndrome, PPES) (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Stopień 2	- Wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego. W przypadku powrotu do normy w ciągu 7 dni, wznowić leczenie tą samą dawką; w przeciwnym razie wznowić leczenie zmniejszoną dawką. - Należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki, jeśli zmniejszenie nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego utrzymuje się przez co najmniej 28 dni. - W przypadku nawrotu PPES należy wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego, a następnie wznowić leczenie zmniejszoną dawką niezależnie od tego, ile czasu upłynęło do chwili uzyskania poprawy.
	Stopień 3	- Wstrzymać podawanie na co najmniej 7 dni lub do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego (maksymalnie na 28 dni). Wznowić leczenie zmniejszoną dawką. - Należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki, jeśli zmniejszenie nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego utrzymuje się przez co najmniej 28 dni.
Nadciśnienie tętnicze (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Stopień 3	- Jeśli występują objawy, należy wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów i uzyskania kontroli ciśnienia krwi. - Jeśli ciśnienie krwi zostanie wyrównane do stopnia ≤ 1 lub wartości wyjściowej, wznowić leczenie z tą samą dawką; w przeciwnym razie wznowić leczenie zmniejszoną dawką. - W przypadku nawrotu nadciśnienia stopnia 3 należy wstrzymać podawanie leku do czasu ustąpienia objawów i uzyskania kontroli ciśnienia krwi. Wznowić leczenie zmniejszoną dawką.
	Stopień 4	Definitywnie przerwać leczenie.
Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory serca (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Stopień 3 lub 4	Definitywnie przerwać leczenie.

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacje dawki produktu QINLOCK
Ból stawów lub ból mięśni (patrz punkt 4.8)	Stopień 2	- Wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego. W przypadku powrotu do normy w ciągu 7 dni, wznowić leczenie tą samą dawką; w przeciwnym razie wznowić leczenie zmniejszoną dawką. - Należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki, jeśli zmniejszenie nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego utrzymuje się przez co najmniej 28 dni. - W przypadku nawrotu bólu stawów lub mięśni należy wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego, a następnie wznowić leczenie zmniejszoną dawką niezależnie od tego, ile czasu upłynęło do chwili uzyskania poprawy.
	Stopień 3	- Wstrzymać podawanie na co najmniej 7 dni lub do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego (maksymalnie na 28 dni). Wznowić leczenie zmniejszoną dawką. - Należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki, jeśli zmniejszenie nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego utrzymuje się przez co najmniej 28 dni.
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3 lub 4	- Wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego (maksymalnie na 28 dni), a następnie wznowić leczenie zmniejszoną dawką; w przeciwnym razie definitywnie przerwać leczenie. - Należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki, jeśli przez co najmniej 28 dni nie nastąpił nawrót działań niepożądanych. - Jeśli nastąpi nawrót o nasileniu stopnia 3 lub 4, definitywnie przerwać leczenie.

^a Klasyfikacja nasilenia według Kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologicznego w wersji 4.03 (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE v4.03).

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnego lub umiarkowanego induktora CYP3A, można zwiększyć częstotliwość dawkowania produktu QINLOCK w okresie jednoczesnego stosowania. W przypadku silnych induktorów dawkę można zwiększyć z 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów przyjmujących produkt QINLOCK dwa razy na dobę, jeśli pacjent pominie dawkę w ciągu 4 godzin od zwykłej pory jej przyjmowania należy go poinstruować, aby przyjął pominiętą dawkę możliwie najszybciej, a następnie przyjął kolejną dawkę o zwykle wyznaczonej porze. Jeśli pacjent pominie dawkę po upływie ponad 4 godzin od zwykłej pory jej przyjmowania należy go poinstruować, aby zrezygnował z pominiętej dawki i po prostu wznowił zwykły schemat dawkowania. U tych pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CLcr) <30 ml/min]. Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego QINLOCK u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego QINLOCK u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie ogólnej skuteczności leczenia (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano znaczących klinicznie różnic między osobami w podeszłym wieku (>65 lat) a młodszymi pacjentami (w wieku od ≤65 do ≥18 lat) (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego QINLOCK u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy QINLOCK jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Lekarze przepisujący lek powinni pouczyć pacjentów, aby połykali tabletki w całości, a nie żuli je, dzielili lub rozkruszali. Pacjenci nie powinni przyjmować tabletek, jeśli są połamane, pęknięte lub uszkodzone w inny sposób, ponieważ nie oceniono potencjalnych skutków takich zmian.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES)

U pacjentów leczonych ripretynibem występował PPES (patrz punkt 4.8). W zależności od jego nasilenia należy wstrzymać leczenie ripretynibem, a następnie wznowić je tą samą lub zmniejszoną dawką (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

W przypadku stosowania ripretynibu obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.8). Nie wolno rozpoczynać leczenia ripretynibem, dopóki ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane. Ciśnienie krwi należy monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W zależności od nasilenia, należy wstrzymać leczenie ripretynibem, a następnie wznowić je tą samą lub zmniejszoną dawką albo definitywnie przerwać (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

W przypadku stosowania ripretynibu obserwowano występowanie niewydolności serca (w tym niewydolności serca, ostrej niewydolności serca, ostrej niewydolności lewokomorowej i zaburzeń czynności rozkurczowej serca) (patrz punkt 4.8). Należy ocenić frakcję wyrzutową na podstawie echokardiogramu lub angiografii izotopowej wielobramkowej (MUGA) przed rozpoczęciem leczenia ripretynibem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia

zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca stopnia 3 lub 4 należy definitywnie przerwać leczenie ripretynibem (patrz punkt 4.2). Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ripretynibu u pacjentów z wyjściową frakcją wyrzutową lewej komory serca poniżej 50%.

Nowotwory złośliwe skóry

U pacjentów otrzymujących ripretynib zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, CuSCC) i czerniaka (patrz punkt 4.8). Należy przeprowadzić ocenę dermatologiczną rozpoczynając leczenie ripretynibem i rutynowo w trakcie leczenia. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zmian skórnych należy je usunąć chirurgicznie i przeprowadzić ocenę dermatopatologiczną. Należy kontynuować leczenie ripretynibem w tej samej dawce.

Powikłania gojenia się ran

Nie przeprowadzono formalnych badań mających na celu ocenę wpływu ripretynibu na gojenie się ran. U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze hamujące szlak sygnałowy czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) mogą wystąpić powikłania w postaci zaburzeń procesu gojenia ran. W związku z tym ripretynib może niekorzystnie wpływać na gojenie się ran.

Leczenie ripretynibem należy wstrzymać na co najmniej 3 dni przed drobnym zabiegiem chirurgicznym i po nim oraz na co najmniej 5 dni przed poważnym zabiegiem chirurgicznym i po nim. Leczenie ripretynibem można następnie wznowić po zabiegu chirurgicznym w zależności od oceny klinicznej odpowiedniego gojenia się rany.

Szkodliwy wpływ na zarodek i płód

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że ripretynib może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy podawany jest kobietom w ciąży (patrz punkty 4.6 i 5.3). Zaleca się doradzić kobietom unikanie zajścia w ciążę podczas przyjmowania ripretynibu. Należy sprawdzić, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania ripretynibu i w trakcie leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki ripretynibu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Nie badano wpływu ripretynibu na steroidowe środki antykoncepcyjne. W przypadku stosowania steroidowych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym należy dodać metodę barierową antykoncepcji.

Fototoksyczność

Ripretynib może wywoływać reakcje fototoksyczne (patrz punkt 5.3). Zaleca się doradzić pacjentom unikanie lub minimalizowanie ekspozycji na bezpośrednie światło słoneczne, lampy kwarcowe i inne źródła promieniowania ultrafioletowego ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji fototoksycznej związanej ze stosowaniem ripretynibu. Pacjentów należy poinstruować, by stosowali takie środki, jak odzież ochronna (długie rękawy i kapelusz) oraz filtry przeciwsłoneczne z wysokim współczynnikiem ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

Inhibitory i induktory CYP3A

Ripretynib jest substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie ripretynibu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A i glikoproteiny P (P-gp), powodowało zwiększenie ekspozycji na ripretynib w osoczu (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania ripretynibu ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A i P-gp.

Jednoczesne podawanie ripretynibu z silnym induktorem CYP3A, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na ripretynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania z ripretynibem środków, które są silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych

QINLOCK zawiera laktozę.

Tego produktu leczniczego nie powinni przyjmować pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.-

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zarówno ripretynib, jak i jego aktywny metabolit DP-5439, są usuwane głównie przez CYP3A4/5 i są substratami P-gp oraz białka oporności lekowej raka piersi (BCRP).

Wpływ innych produktów leczniczych na ripretynib

Wpływ silnych inhibitorów CYP3A/P-gp

Jednoczesne podawanie itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A), a także inhibitora P-gp, powodowało zwiększenie wartości C_{max} ripretynibu o 36%, a wartości $AUC_{0-\infty}$ ripretynibu o 99%. Wartość C_{max} DP-5439 nie uległa zmianie; wartość $AUC_{0-\infty}$ wzrosła o 99%. Należy zachować ostrożność stosując silne inhibitory CYP3A/P-gp (np. ketokonazol, erytromycynę, klarytromycynę, itrakonazol, rytonawir, pozakonazol i worykonazol) i należy monitorować stan pacjentów. Nie zaleca się spożywania soku grejpfrutowego.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie produktu QINLOCK z silnym induktorem CYP3A, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie wartości C_{max} ripretynibu o 18% i wartości $AUC_{0-\infty}$ ripretynibu o 61% oraz zmniejszenie wartości $AUC_{0-\infty}$ DP-5439 o 57% i zwiększenie wartości C_{max} DP-5439 o 37%.

W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania produktu QINLOCK z silnymi induktorami CYP3A (np. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, fenobarbitalem i zielem dziurawca zwyczajnego) oraz umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenzem i etrawiryną). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnego lub umiarkowanego induktora CYP3A, można zwiększyć częstość dawkowania produktu QINLOCK w okresie jednoczesnego stosowania.- W przypadku silnych induktorów dawkę można zwiększyć z 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów przyjmujących produkt QINLOCK dwa razy na dobę, jeśli pacjent pominie dawkę w ciągu 4 godzin od zwykłej pory jej przyjmowania należy go poinstruować, aby przyjął pominiętą dawkę możliwie najszybciej, a następnie przyjął kolejną dawkę o zwykłe wyznaczonej porze. Jeśli pacjent pominie dawkę po upływie ponad 4 godzin od zwykłej pory jej przyjmowania należy go poinstruować, aby zrezygnował z pominiętej dawki i po prostu wznowił zwykły schemat dawkowania. Należy monitorować odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia.

Wpływ środków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic ekspozycji na ripretynib i DP-5439 w osoczu w przypadku jednoczesnego podawania produktu QINLOCK z pantoprazolem (inhibitorem pompy protonowej).

Systemy transporterów leków

Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. cyklosporyny A, eltrombopagu) w skojarzeniu z produktem QINLOCK ze względu na możliwość zwiększenia stężenia ripretynibu lub DP-5439 w osoczu.

Wpływ ripretynibu na inne produkty lecznicze

Selektywne substraty izoform CYP

Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że ripretynib może hamować aktywność CYP2C8. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu QINLOCK w skojarzeniu z substratami CYP2C8 (np. repaglinidem, paklitakselem), ponieważ jednoczesne stosowanie może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na substraty CYP2C8.

Nie jest znany efekt końcowy zahamowania CYP3A4 w jelicie i ogólnoustrojowej indukcji CYP3A4 w warunkach *in vivo*. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego podawania

ripretynibu z wrażliwymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyną, takrolimusem) lub metabolizowanymi w głównej mierze w jelicie (np. midazolamem).

W warunkach *in vitro* ripretynib i DP-5439 indukowały CYP2B6. Jednoczesne podawanie ripretynibu z substratami CYP2B6 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. efawirenzem) może prowadzić do utraty ich skuteczności.

Ripretynib i DP-5439 zmniejszały aktywność CYP1A2 w warunkach *in vitro*. Jednoczesne podawanie ripretynibu z substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. tyzanimidą) może prowadzić do zwiększenia ich stężeń i zalecane jest monitorowanie.

Nie wiadomo, czy ripretynib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, dlatego kobiety przyjmujące hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym powinny dodatkowo stosować metodę barierową.

Systemy transporterów leków

Badania *in vitro* wskazują na to, że ripretynib jest inhibitorem P-gp i BCRP. DP-5439 jest substratem dla P-gp i BCRP. DP-5439 jest inhibitorem BCRP oraz białka ekstruzji wielolekowej i toksyn MATE 1 (MATE-1).

Należy zachować ostrożność, stosując produkty lecznicze będące substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksynę, eteksylan dabigatranu) w skojarzeniu z produktem QINLOCK ze względu na prawdopodobieństwo wzrostu stężenia tych substratów w osoczu.

Produkt QINLOCK należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z substratami BCRP (np. rozuwastatyną, sulfasalazyną i irynotekaniem) oraz substratami MATE-1 (np. metforminą), ponieważ jednoczesne podawanie produktu QINLOCK z substratami BCRP i MATE-1 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na te substraty. Nie przeprowadzono badań klinicznych z substratami BCRP lub MATE-1.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy poinformować, że produkt QINLOCK może mieć szkodliwy wpływ na płód i że muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu QINLOCK (patrz punkt 4.4).

Należy sprawdzić, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania produktu QINLOCK i w trakcie leczenia.

Nie badano wpływu produktu QINLOCK na steroidowe środki antykoncepcyjne. W przypadku stosowania steroidowych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym należy dodać metodę barierową.

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania ripretynibu u kobiet w ciąży.

W oparciu o dane dotyczące mechanizmu działania ripretynibu istnieje podejrzenie, że może on mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest stosowany w okresie ciąży, a badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkty 4.4 i 5.3). Produktu QINLOCK nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania ripretynibu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ripretynib/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem QINLOCK i w okresie co najmniej 1 tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu ripretynibu na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach wskazują na to, że leczenie produktem QINLOCK może zmniejszać płodność u osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt QINLOCK nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów zgłaszano występowanie zmęczenia po podaniu produktu QINLOCK. Jeśli u pacjenta wystąpi zmęczenie, może to mieć wpływ na jego zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W randomizowanym (2:1) badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (INVICTUS) 129 uczestników z rozpoznaniem zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wcześniejsze leczenie z zastosowaniem co najmniej 3 zatwierdzonych linii leczenia zakończyło się niepowodzeniem, przydzielono drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt QINLOCK (n=85) lub do grupy otrzymującej placebo (n=44) (patrz punkt 5.1). Do badania fazy I DCC-2618-01-001 włączono ogółem 277 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, a 218 pacjentów leczono dawką produktu QINLOCK zalecaną do stosowania w fazie II wynoszącą 150 mg raz na dobę.

Mediana czasu trwania leczenia produktem QINLOCK w okresie z podwójnie ślepą próbą badania INVICTUS wynosiła 5,49 miesiąca.

Działaniami niepożądanymi najczęściej obserwowanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów leczonych produktem QINLOCK w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392) były: zmęczenie (51,0%), łysienie (50,8%), nudności (39,8%), bóle mięśni (37,8%), zaparcia (37,2%), biegunka (32,7%), PPES (29,8%), zmniejszenie masy ciała (26,5%) i wymioty (25,8%).

Działania niepożądane (od ≥ 10 do $< 25\%$) obserwowane u pacjentów leczonych produktem QINLOCK w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392) obejmowały: wzrost stężenia lipazy (23,7%), skurcze mięśni (23,7%), bóle stawów (21,2%), ból głowy (20,7%), duszność (20,2%), nadciśnienie (19,4%), suchość skóry (17,6%), ból kręgosłupa (15,6%), kaszel (15,6%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (14,0%), obrzęk obwodowy (13,8%), hipofosfatemię (12,2%), ból kończyny (12,0%), świąd (11,0%) i rogowacenie łojotokowe (11,0%).

Działania niepożądane stopnia 3/4 ($\geq 2\%$) obserwowane u pacjentów leczonych produktem QINLOCK w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392) obejmowały: wzrost stężenia lipazy (14,8%), niedokrwistość (14,0%), ból brzucha (8,2%), nadciśnienie (6,9%), zmęczenie (4,1%), hipofosfatemię (4,1%), wymioty (2,6%), duszność (2,0%), biegunkę (2,0%) i wzrost stężenia bilirubiny we krwi (2,0%). Ciężkie działania niepożądane ($\geq 1\%$) obserwowane u pacjentów leczonych produktem QINLOCK to niedokrwistość (3,8%), duszność (2,3%), wymioty (2,0%), nudności (1,8%), zmęczenie (1,5%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (1,3%), zaparcia (1,0%) oraz osłabienie mięśni (1,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu QINLOCK opiera się na skumulowanych danych pochodzących od 392 pacjentów (zbiorcza populacja wyodrębniona do analizy bezpieczeństwa), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu QINLOCK. Przeprowadzono dwa badania kliniczne z zastosowaniem produktu QINLOCK u dorosłych pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, które stanowią główną podstawę ogólnej oceny bezpieczeństwa leczenia: kluczowe badanie fazy III z udziałem dorosłych pacjentów z GIST, badanie DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (patrz punkt 5.1) oraz pierwsze badanie z udziałem ludzi prowadzone metodą otwartej próby, w którym wzięli udział dorośli pacjenci z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi (badanie DCC-2618-01-001).

Okres badania INVICTUS z podwójnie ślepą próbą stanowił główną podstawę do określenia działań niepożądanych. Za niepożądane działania leku uznano zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia występujące z częstością co najmniej o 5% wyższą w grupie stosującej produkt QINLOCK w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz występujące w liczbie co najmniej 1,5-krotnie większej w grupie stosującej produkt QINLOCK w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w badaniu INVICTUS. Pojawiające się w trakcie leczenia zdarzenia niepożądane zidentyfikowane w badaniu INVICTUS oceniano również w całej zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392). Według oceny sponsora zdarzenia te uznano za niepożądane działania leku. Zostały one podzielone na grupy zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, a do opisu określonej reakcji oraz jej synonimów oraz stanów powiązanych użyto najwłaściwszego terminu ze słownika MedDRA.

Nasilenie działań niepożądanych leku oceniono na podstawie Kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), zgodnie z którymi stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = stanowiące zagrożenie życia i stopień 5 = zgon.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i przedstawiono w tabeli 2. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniu INVICTUS i badaniu DCC-2618-01-001

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Bardzo często	Rogowacenie łojotokowe
Często	Znamię melanocytowe, brodawczak skóry, rak płaskonabłonkowy skóry ^a , włókniasty mięsak histiocytarny
Niezbyt często	Czerniak złośliwy
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Obwodowa neuropatia czuciowa
Zaburzenia serca	
Często	Niewydolność serca ^b , tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze ^c
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, zaparcia, biegunka, wymioty
Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Łysienie, PPES, suchość skóry, świąd
Często	Hiperkeratoza, wysypka grudkowo-łamista, uogólniony świąd, trądzikopodobne zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból mięśni, skurcze mięśni, ból stawów, ból kręgosłupa, ból kończyny
Często	Osłabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności lipazy, wzrost stężenia bilirubiny we krwi
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

^aPłaskonabłonkowy rak skóry (płaskonabłonkowy rak skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi)

^bNiewydolność serca (niewydolność serca, ostra lewokomorowa niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia czynności rozkurczowej serca)

^cNadciśnienie tętnicze (nadciśnienie, wzrost ciśnienia krwi)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES)

W okresie badania INVICTUS z podwójnie ślełą próbą PPES zgłoszono u 19 z 85 (22,4%) pacjentów w grupie stosującej produkt QINLOCK i u żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo.

Wystąpienie PPES doprowadziło do zaprzestania dawkowania u 1,2% pacjentów, przerwania dawkowania u 3,5% pacjentów oraz zmniejszenia dawki u 2,4% pacjentów. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane (58% stopnia 1 i 42% stopnia 2).

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa PPES wystąpił u 29,8% spośród 392 pacjentów, w tym działania niepożądane stopnia 3 u 0,5%. Mediana czasu do wystąpienia oraz czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła odpowiednio 8,1 tygodnia (zakres: 0,3 tygodnia do 112,1 tygodnia) i 24,3 tygodnia (zakres: 0,9 tygodnia do 191,7 tygodnia). Dodatkowe informacje podano w punktach 4.2 i 4.4.

Nadciśnienie tętnicze

W okresie badania INVICTUS z podwójnie ślełą próbą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkie zdarzenia, niezależnie od przyczynowości) była większa u pacjentów leczonych produktem QINLOCK (15,3%) w porównaniu z częstością 4,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 19,4% spośród 392 pacjentów, w tym działania niepożądane stopnia 3 u 6,9%. Dodatkowe informacje podano w punktach 4.2 i 4.4.

Niewydolność serca

W okresie badania INVICTUS z podwójnie ślełą próbą niewydolność serca (wszystkie zdarzenia, niezależnie od przyczynowości) wystąpiła u 1,2% spośród 85 pacjentów otrzymujących produkt QINLOCK. Wystąpienie niewydolności serca doprowadziło do zaprzestania dawkowania u 1,2% spośród 85 pacjentów otrzymujących produkt QINLOCK.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa niewydolność serca wystąpiła u 1,5% spośród 392 pacjentów, w tym działania niepożądane stopnia 3 u 1,0%.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa stosowania, u 299 spośród 392 pacjentów wykonano badanie echokardiograficzne w punkcie wyjścia i co najmniej jedno badanie po punkcie wyjścia. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca stopnia 3 wystąpiło u 4,0% spośród 299 pacjentów.

Dodatkowe informacje podano w punkcie 4.4.

Nowotwory złośliwe skóry

W okresie badania INVICTUS z podwójnie ślełą próbą CuSCC (wszystkie zdarzenia, niezależnie od przyczynowości) zgłoszono u 5,9% spośród 85 pacjentów otrzymujących produkt QINLOCK. Raka płaskonabłonkowego skóry (CuSCC) nie zgłoszono u pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowe informacje podano w punktach 4.2 i 4.4.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa CuSCC wystąpił u 8,7% spośród 392 pacjentów, w tym działania niepożądane stopnia 3 u 0,5%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma znanej swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania produktu QINLOCK.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie produktu QINLOCK, lekarz powinien rozpocząć najlepsze leczenie objawowe, a stan kliniczny pacjenta należy obserwować do czasu uzyskania stabilizacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01EX19

Mechanizm działania

Ripretynib jest nowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje ekspresję protoonkogenu KIT dla receptora o aktywności kinazy tyrozynowej i kinazy PDGFRA, w tym typu dzikiego oraz mutacji pierwotnych i wtórnych. Ripretynib hamuje również *in vitro* inne kinazy, takie jak PDGFRB, TIE2, VEGFR2 i BRAF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

INVICTUS (badanie DCC-2618-03-001)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego QINLOCK oceniano w randomizowanym (2:1) badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo- (badanie INVICTUS) u pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym GIST, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej 3 lekami przeciwnowotworowymi, w tym imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, lub którzy nie tolerowali takiego leczenia. Randomizację stratyfikowano w zależności od wcześniejszych linii leczenia (3 w porównaniu z ≥ 4) oraz stanu sprawności ogólnej ocenianego według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 w porównaniu z 1 lub 2).

Głównym miernikiem skuteczności leczenia był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) ustalony na podstawie oceny choroby przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central review, BICR) według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1, zgodnie z którą zmiany w węzłach chłonnych i kościach nie były zmianami mierzalnymi (docelowymi), a stopniowo rosnące nowe ognisko w obrębie istniejącej wcześniej masy guza musi spełniać określone kryteria, aby można je było uznać za jednoznaczny dowód progresji choroby. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR) według BICR, całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) oraz stan zdrowia oceniany przez samego pacjenta, funkcje fizyczne (ang. physical function, PF) i pełnienie ról (ang. role function, RF).

Uczestnicy zostali przydzieleni drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt QINLOCK w dawce 150 mg (n=85) lub do grupy otrzymującej placebo (n=44) doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni. Leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności. Poszczególne grupy terapeutyczne odśledzono w chwili stwierdzenia progresji choroby zgodnie z oceną BICR, a wszystkim pacjentom w grupie otrzymującej placebo zaoferowano zmianę leczenia na QINLOCK.

Cechy demograficzne były następujące: mediana wieku 60 lat (29 do 83 lat), w tym 79 (61,2%) pacjentów w wieku 18-64 lat, 32 (24,8%) pacjentów w wieku 65-74 lat i 18 (13,9%) pacjentów w wieku ≥ 75 lat (nie poddano randomizacji żadnych pacjentów w wieku ≥ 85 lat); mężczyźni (56,6%); osoby rasy białej (75,2%); i stan sprawności według kryteriów ECOG wynoszący 0 (41,9%), 1 (49,6%) lub 2 (8,5%). Sześćdziesiąt trzy procent (63%) pacjentów otrzymało wcześniej 3 linie leczenia, a około 37% otrzymało wcześniej 4 lub więcej linii leczenia. W okresie leczenia metodą otwartej próby sześćdziesiąt sześć procent (66%) pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo zmieniło leczenie na QINLOCK.

W analizie pierwszorzędowej (data odcięcia danych: 31 maja 2019 r.) porównano produkt QINLOCK z placebo w badaniu INVICTUS. Wykazano korzystny wpływ stosowania produktu QINLOCK na PFS we wszystkich ocenianych podgrupach pacjentów. Mediana PFS określona przez BICR (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 6,3 (4,6; 6,9) w przypadku produktu QINLOCK w porównaniu z 1,0 (0,9; 1,7) w przypadku placebo, HR (95% CI) 0,15 (0,09; 0,25), wartość $p < 0,0001$. Drugorzędowy punkt końcowy ORR (%) wynosił 9,4 (4,2; 18) w przypadku produktu QINLOCK w porównaniu z 0 (0; 8) w przypadku placebo, wartość $p = 0,0504$, a wynik nie był statystycznie istotny. Mediana OS (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 15,1 (12,3; 15,1) w przypadku produktu QINLOCK w porównaniu z 6,6 (4,1; 11,6) w przypadku placebo, nominalna wartość $p = 0,0004$. Nie oceniano OS pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych ORR i OS.

Wyniki dotyczące PFS, ORR i OS z nowszą datą odcięcia danych (10 sierpnia 2020 r.) przedstawiono w tabeli 3 oraz na rycinach 1 i 2. Wyniki dotyczące PFS były podobne we wszystkich podgrupach wyodrębnionych na podstawie wieku, płci, regionu, stanu sprawności według ECOG i liczby wcześniej stosowanych linii leczenia.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu INVICTUS (od dnia 10 sierpnia 2020 r.)

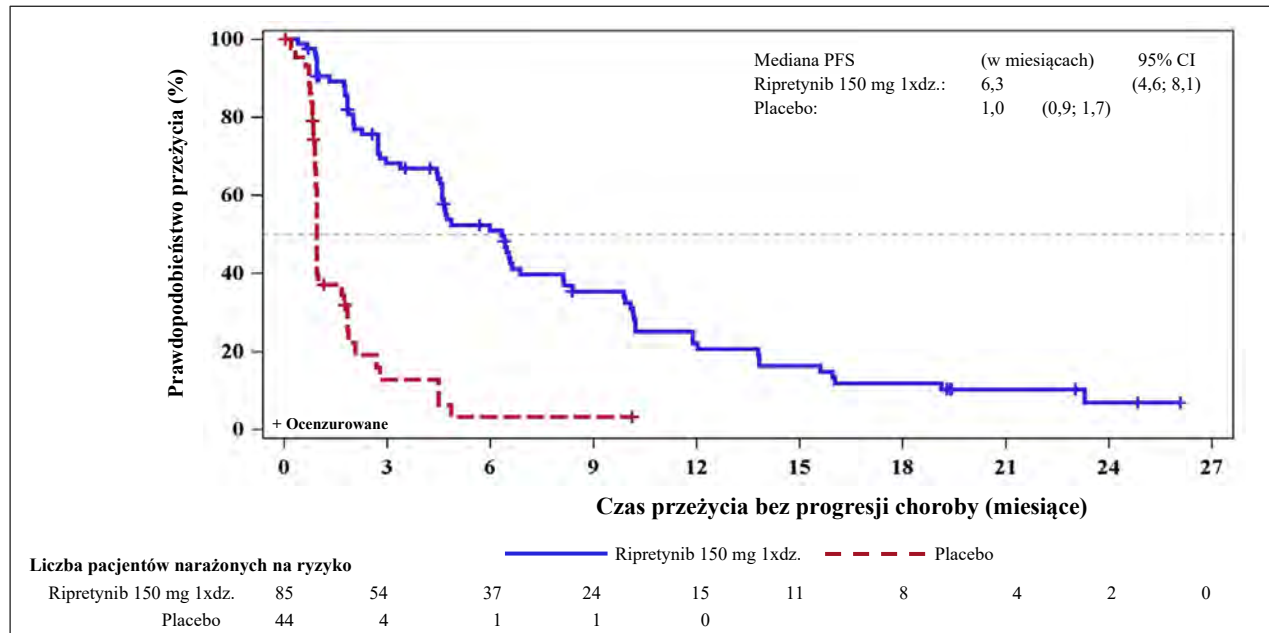
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS ^a		
Liczba zdarzeń (%)	68 (80)	37 (84)
Progresja choroby	62 (73)	32 (73)
Zgony	6 (7)	5 (11)
Mediana PFS (w miesiącach) (95% CI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95% CI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0
(95% CI)	(5,8; 20,6)	(0, 8)
OS		
Liczba zgonów (%)	44 (52)	35 (80)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	18,2 (13,1; NE)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95% CI) ^b	0.42 (0.27; 0.67)	

BICR (Blinded Independent Central Review) = niezależna centralna komisja weryfikacyjna oceniająca w warunkach zaślepienia; CI (Confidence Interval) = przedział ufności; HR (Hazard Ratio) = współczynnik ryzyka; ORR (Objective Response Rate) = odsetek odpowiedzi obiektywnych; NE (not estimable) = nie do oceny; PFS (Progression Free Survival) = czas przeżycia bez progresji choroby; OS (Overall Survival) = całkowity czas przeżycia

^a Oceniane przez BICR.

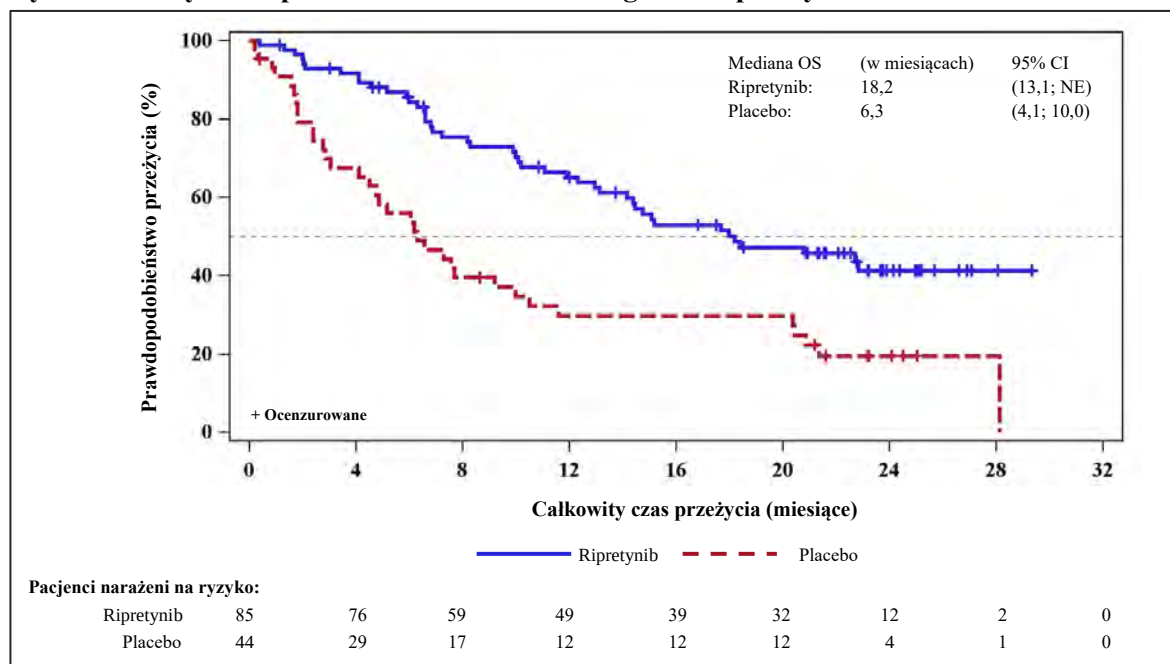
^b Współczynnik ryzyka ustalony w oparciu o model regresji proporcjonalnej Coxa. Model ten obejmuje czynniki związane z leczeniem i stratyfikacją randomizacji jako czynniki stałe.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby w badaniu INVICTUS^a



^a Data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia w badaniu INVICTUS^a



^a Data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego QINLOCK we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu GIST (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ripretynib osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie mediany czasu wynoszącej 4 godziny od podania doustnego pojedynczej dawki ripretynibu 150 mg (trzy tabletki po 50 mg). Średnia (CV%) wartość $AUC_{0-\infty}$ po podaniu pojedynczej dawki 150 mg ripretynibu wynosiła odpowiednio 9856 (39%) i 8146 (56%) ng•h/ml dla ripretynibu i DP-5439.

Podanie z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu powodowało zwiększenie wartości AUC_{0-24} i C_{max} odpowiednio o 30% i o 22%. Wartości AUC_{0-24} i C_{max} DP-5439 były wyższe odpowiednio o 47% i 66%.

Dystrybucja

Zarówno ripretynib, jak i jego aktywny metabolit DP-5439, wiążą się z białkami osocza w $\geq 99\%$. Średnia (CV%) pozorna objętość dystrybucji (V_{ss}/F) wynosi około 302 (35%) l dla ripretynibu i 491 (38%) l dla DP-5439.

Metabolizm

CYP3A4/5 jest głównym enzymem metabolizującym ripretynib i jego aktywny metabolit DP-5439, natomiast CYP2C8 i CYP2D6 to dodatkowe enzymy uczestniczące w ich metabolizmie.

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 150 mg ripretynibu u ludzi średni (CV%) pozorny klirens (CL/F) wynosił odpowiednio 15,2 (39%) i 17,9 (56%) l/h w przypadku ripretynibu i DP-5439. Średni (CV%) okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił odpowiednio 12,6 (17%) i 15,6 (23%) godziny dla ripretynibu i DP-5439.

Eliminacja ustrojowa ripretynibu nie była przypisywana głównie nerkom, przy czym 0,02% i 0,1% dawki wydane jest odpowiednio w postaci ripretynibu i DP-5439 z moczem, a 34% i 6% dawki wydane jest odpowiednio w postaci ripretynibu i DP-5439 z kałem.

Proporcjonalność dawki

W przedziale dawek 20-250 mg, FK ripretynibu i DP-5439 wydaje się być mniej niż proporcjonalna do dawki, zwłaszcza w przypadku dawek ripretynibu większych niż 150 mg.

Zależność od czasu

Stan równowagi dynamicznej osiągany jest w ciągu 14 dni.

Szczególne populacje

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki produktu QINLOCK w zależności od wieku (19 do 87 lat), płci, rasy (biała, czarna i żółta), masy ciała (39 do 138 kg) oraz rodzaju nowotworu (GIST lub inne guzy łagodne).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano istotnych różnic ekspozycji między pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wartość CL_{cr} od 30 do 89 ml/min, określona według wzoru Cockcrofta-Gaulta) a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania produktu QINLOCK u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wartość CL_{cr} od 15 do 29 ml/min, określona według wzoru Cockcrofta-Gaulta) są ograniczone. Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano znaczących różnic ekspozycji między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej nie wyższe niż górna granica normy (GGN) i aktywność AST >GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej od >GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AST) a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania produktu QINLOCK u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania w tej podgrupie osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczny profil bezpieczeństwa stosowania ripretynibu oceniano u szczurów i psów w okresie maksymalnie 13 tygodni. U szczurów odnotowano reakcje zapalne skorelowane ze zmianami skóry (odbarwienie, zmiany skórne) (przy narażeniu stanowiącym około 1,12-krotność narażenia u ludzi w przypadku stosowania dawki 150 mg raz na dobę). U obu gatunków zwierząt zgłaszano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (u szczurów i psów przy narażeniu stanowiącym odpowiednio około 1,12-krotność i 1,3-krotność narażenia u ludzi w przypadku stosowania dawki 150 mg raz na dobę). U psów wystąpiły działania ze strony przewodu pokarmowego (wymioty i (lub) nieprawidłowe stolce) (przy narażeniu stanowiącym około 1,3-krotność narażenia u ludzi w przypadku stosowania dawki 150 mg raz na dobę), a także reakcje zapalne manifestujące się w postaci niepożądanych zmian skórnych (przy narażeniu stanowiącym około 0,14-krotność narażenia u ludzi w przypadku stosowania dawki 150 mg raz na dobę).

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ripretynibu.

Genotoksyczność

W teście mikrojądrowym *in vitro* stwierdzono dodatni wynik ripretynibu. Ripretynib nie wykazywał działania mutagennego w bakteryjnym teście mutacji powrotnych (Amesa) *in vitro* ani w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczura *in vivo*, co wskazuje na brak istotnego ryzyka genotoksycznego.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono specjalnych badań na zwierzętach z zastosowaniem ripretynibu dotyczących wpływu na płodność u osobników płci męskiej i żeńskiej. Jednak w trwającym 13 tygodni badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u samców szczurów stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku plemnikotwórczym jąder oraz resztki komórkowe najądrza u samców otrzymujących dawkę 30 mg lub 300 mg/kg na dobę, ale jedynie w przypadku dawki 300 mg/kg na dobę (narażenie stanowiące około 1,4-krotność narażenia u ludzi w przypadku stosowania dawki 150 mg raz na dobę) nasilenie tych zmian uznano za wystarczające, by wpłynąć na reprodukcję.

W kluczowym badaniu wpływu na rozwój zarodka i płodu ripretynib działał teratogennie u szczurów, powodując zależne od dawki wady rozwojowe głównie związane z narządami trzewnymi i układem kostnym, gdy podawano matce dawkę wynoszącą 20 mg/kg mc. na dobę (narażenie stanowiące 1,0-krotność narażenia u ludzi w przypadku stosowania dawki 150 mg raz na dobę). Ponadto obserwowano zmiany w układzie kostnym już po dawce 5 mg/kg mc. na dobę. W związku z tym ustalono, że maksymalny poziom dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian rozwojowych (NOAEL) to 1 mg/kg mc. na dobę (narażenie stanowiące około 0,02-krotność narażenia u ludzi w przypadku stosowania dawki 150 mg raz na dobę).

Nie przeprowadzono badania dotyczącego wpływu ripretynibu na rozwój przed- i pourodzeniowy.

Fototoksyczność

Na podstawie absorpcji promieniowania UV w zakresie światła widzialnego (długość fali powyżej 290 nm) ustalono, że ripretynib może powodować fotopodrażnienie/reakcje fototoksyczne. Ocena fototoksyczności *in vitro* w komórkach fibroblastów myszy 3T3 wskazuje na to, że ripretynib może mieć działanie fototoksyczne w stężeniach znaczących klinicznie po ekspozycji na promieniowanie UVA i UVB.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon (E1202)
Hypromelozę octano – bursztynian
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian (E470b)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka, uwodniona koloidalna (E551)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z wykonaną z folii aluminiowej/polietylenu (PE) uszczelką umożliwiającą łatwe stwierdzenie jej naruszenia oraz z białym polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem przez dzieci, wraz z jednym pojemnikiem z PE ze środkiem osuszającym zawierającym żel krzemionkowy. Każda butelka zawiera 30 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

QINLOCK 50 mg, tabletki
ripretynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 50 mg ripretynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę, więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

QINLOCK 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

QINLOCK 50 mg, tabletki
ripretynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 50 mg ripretynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę, więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

QINLOCK 50 mg, tabletki ripretynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek QINLOCK i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku QINLOCK
3. Jak przyjmować lek QINLOCK
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek QINLOCK
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek QINLOCK i w jakim celu się go stosuje

QINLOCK to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną ripretynib, inhibitor kinazy białkowej. Inhibitory kinazy białkowej są stosowane w leczeniu nowotworów poprzez zahamowanie aktywności pewnych białek uczestniczących we wzroście i rozsiewie komórek nowotworowych.

Lek QINLOCK stosuje się w leczeniu **osób dorosłych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego** (ang. gastrointestinal stromal tumour, GIST), rzadkim rodzajem **raka układu pokarmowego, w tym żołądka i jelit**, który:

- uległ rozsiewowi do innych części ciała lub nie może być usunięty chirurgicznie
- był wcześniej leczony co najmniej 3 lekami przeciwnowotworowymi, w tym imatynibem.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku QINLOCK lub powodu przepisania tego leku pacjentowi należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku QINLOCK

Nie przyjmować leku QINLOCK, jeśli pacjent ma uczulenie na ripretynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku QINLOCK należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta obecnie lub w przeszłości stwierdzono:

- wysokie ciśnienie krwi. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia lekiem QINLOCK lekarz będzie kontrolował ciśnienie krwi u pacjenta i w razie potrzeby może podać pacjentowi lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.
- choroby serca. Lekarz może wykonać dodatkowe badania w celu oceny czynności serca przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem QINLOCK.
- zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Podczas przyjmowania leku QINLOCK należy poradzić się lekarza lub farmaceuty, jeśli:

- pacjent zauważy zaczerwienienie, ból, obrzęk lub pęcherze na skórze wnętrza dłoni lub podeszew stóp. Jest to rodzaj zmian skórnych nazywanych zespołem erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES). Lekarz może kontynuować leczenie, zmienić dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu poprawy stanu pacjenta (patrz punkt 4).
- u pacjenta wystąpią niespodziewane zmiany skórne, takie jak nowa brodawka, otwarte owrzodzenie lub czerwone krwawiące lub niegojące się wypukłe wykwity, albo zmiana wielkości lub koloru znamienia. Lek QINLOCK może zwiększać ryzyko niektórych rodzajów nowotworów skóry (patrz punkt 4). Lekarz sprawdzi stan skóry pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia lekiem QINLOCK i rutynowo w trakcie leczenia. Ważne jest, aby pacjent regularnie sprawdzał stan swojej skóry.
- pacjent ma rany po niedawno przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym, które nie goją się zgodnie z oczekiwaniami. Lek QINLOCK może wpływać na gojenie się ran. Lekarz może podjąć decyzję o chwilowym przerwaniu leczenia lekiem QINLOCK na kilka dni przed zabiegiem chirurgicznym oraz do czasu zagojenia się rany po zabiegu. Lekarz zadecyduje, kiedy należy ponownie zacząć przyjmować lek QINLOCK. Ważne jest, aby poinformować lekarza o planowanych w przyszłości zabiegach chirurgicznych.
- w czasie przyjmowania leku QINLOCK pacjent odczuwa zmęczenie, duszność, zauważa uwypuklone żyły na szyi lub rozdęcie brzucha, obrzęk kostek lub podudzi; mogą to być objawy niewydolności serca (patrz punkt 4).
- u pacjenta występuje większa wrażliwość skóry lub oczu na światło słoneczne lub inne rodzaje światła. Podczas przyjmowania tego leku należy unikać narażenia na bezpośrednie działanie promieni słonecznych, a także lamp kwarcowych i innych źródeł promieniowania ultrafioletowego. Pacjent powinien nosić odzież ochronną i nakładać krem przeciwsłoneczny z wysokim współczynnikiem ochrony przeciwsłonecznej, gdy jest narażony na silne światło słoneczne.

Ważne informacje dla mężczyzn i kobiet dotyczące antykoncepcji

Lek QINLOCK może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. **Nie wolno** zajść w ciążę w czasie przyjmowania leku QINLOCK. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku QINLOCK. W przypadku stosowania hormonalnych leków antykoncepcyjnych należy dodać barierową metodę antykoncepcji (np. prezerwatywy). Patrz punkt „Antykoncepcja, ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek QINLOCK a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek QINLOCK może wpływać na działanie niektórych leków. Także niektóre leki mogą wpływać na działanie leku QINLOCK.

W szczególności **należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (takie jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol);
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (takie jak erytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna);
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV (takie jak rytonawir, efawirenz, etrawiryna);
- leki stosowane w leczeniu padaczki lub drgawek (takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital);
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. digoksyna);
- leki stosowane w profilaktyce przeciwudarowej lub przeciwzakrzepowej (takie jak eteksylan dabigatranu);
- leki stosowane w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu (takie jak rosuwastatyna);
- leki stosowane w celu obniżenia stężenia glukozy we krwi lub w leczeniu cukrzycy (takie jak repaglinid lub metformina);
- leki stosowane w leczeniu ciężkiego zapalenia jelit i reumatycznego zapalenia stawów (takie jak sulfasalazyna);
- leki stosowane w leczeniu chorób nowotworowych (takie jak paklitaksel lub irynotekan);
- leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów (takie jak cyklosporyna, takrolimus);
- leki stosowane w leczeniu małej liczby płytek we krwi (takie jak eltrombopag);
- leki stosowane w leczeniu skurczów mięśni (takie jak tyzanidyna);
- leki stosowane w celu łagodzenia lęku przed zabiegiem (takie jak midazolam);
- preparaty ziołowe stosowane w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Stosowanie leku QINLOCK z jedzeniem i piciem

Sok **grejpfrutowy** może zmienić ilość leku QINLOCK w organizmie. W trakcie leczenia tym lekiem nie zaleca się spożywania grejpfrutów ani soku grejpfrutowego.

Antykoncepcja, ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Antykoncepcja

Zarówno kobiety w wieku rozrodczym, jak i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia. W przypadku stosowania hormonalnych leków antykoncepcyjnych należy dodać metodę barierową (np. prezerwatywy).

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, nie powinna przyjmować tego leku, chyba że lekarz uzna, że leczenie lekiem QINLOCK jest zdecydowanie konieczne. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wolno zająć w ciążę w trakcie leczenia lekiem QINLOCK.

Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w ciąży lub mogą zająć w ciążę, muszą stosować barierową metodę antykoncepcji (np. prezerwatywy) podczas stosunku płciowego, w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia. Lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Jeśli partnerka pacjenta płci męskiej zajdzie w ciążę w czasie stosowania przez niego leku QINLOCK, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Kobiety w wieku rozrodczym będą musiały wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia lekiem QINLOCK i powtarzać testy w trakcie leczenia.

Karmienie piersią

Nie karmić piersią dziecka w trakcie leczenia lekiem QINLOCK i przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia, ponieważ lek ten może spowodować **ciężkie działania niepożądane** u dziecka. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią.

Płodność

Lek QINLOCK może mieć wpływ na płodność u mężczyzn i kobiet. Należy poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku QINLOCK.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek QINLOCK nie wpływa bezpośrednio na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent źle się czuje lub odczuwa silne zmęczenie w trakcie leczenia lekiem QINLOCK, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki nie poczuje, że może to zrobić bezpiecznie.

Lek QINLOCK zawiera laktozę

Jeśli u pacjenta rozpoznano nietolerancję pewnych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak przyjmować lek QINLOCK

Lek QINLOCK zostanie przepisany przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dobową to **trzy tabletki po 50 mg (150 mg)** raz na dobę. Tabletki **należy przyjmować codziennie o tej samej porze** w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie wolno żuć, dzielić ani kruszyć tabletek. Nie należy przyjmować tabletek, jeśli są połamane, pęknięte lub uszkodzone w inny sposób, ponieważ nie są znane skutki przyjęcia tabletek, których nie połknięto w całości.

Jeżeli pacjent musi przyjmować pewne inne leki jednocześnie z lekiem QINLOCK, lekarz może zmienić dawkę na trzy tabletki po 50 mg (150 mg) dwa razy na dobę.

Zazwyczaj pacjent będzie przyjmował lek QINLOCK, dopóki przynosi mu to korzyść i nie występują u niego nieakceptowane działania niepożądane (patrz punkt 4); lekarz może jednak zmniejszyć dawkę lub w razie konieczności podjąć decyzję o przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia na pewien czas lub na stałe.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek

W czasie leczenia lekiem QINLOCK lekarz będzie dokładniej kontrolował u pacjenta czynność wątroby lub nerek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku QINLOCK

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek **należy pilnie poszukać pomocy medycznej**.

Pominięcie przyjęcia leku QINLOCK

Sposób postępowania w przypadku pominięcia dawki leku zależy od tego, kiedy pacjent przypomniał sobie o pominiętej dawce. Jeśli:

- minęło 8 godzin lub mniej (4 godziny lub mniej w przypadku dawek 150 mg przyjmowanych dwa razy na dobę) od wyznaczonej pory przyjęcia leku, pominiętą dawkę należy przyjąć jak

najszybciej, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następnie należy przyjąć kolejną dawkę jak zwykle.

- minęło ponad 8 godzin (ponad 4 godziny w przypadku dawek 150 mg przyjmowanych dwa razy na dobę) od wyznaczonej pory przyjęcia leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli u pacjenta występują wymioty w czasie przyjmowania leku QINLOCK

Jeśli po przyjęciu tego leku wystąpią wymioty, **nie należy** przyjmować dodatkowej dawki, tylko kontynuować leczenie jak zwykle. Należy przyjąć kolejną dawkę tabletek następnego dnia o zwykłej porze i powiedzieć lekarzowi o wymiotach.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy pilnie poszukać pomocy medycznej, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych niżej **ciężkich działań niepożądanych** (patrz punkt 2):

- **Zmiany skórne** (nazywane zespołem erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej [PPES])
PPES jest bardzo częstym działaniem niepożądanym występującym podczas przyjmowania tego leku. Jeśli u pacjenta wystąpią:

- zaczerwienienie, ból, obrzęk lub pęcherze na skórze wnętrza dłoni lub podeszew stóp,

lekarz może kontynuować leczenie, zmienić dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu poprawy stanu pacjenta.

- **Wysokie ciśnienie krwi**

Wysokie ciśnienie krwi jest bardzo częstym działaniem niepożądanym występującym podczas przyjmowania tego leku. Jeśli u pacjenta wystąpią:

- ból głowy, uczucie zamroczenia lub zawroty głowy, mogą to być objawy wysokiego ciśnienia krwi,

lekarz może zmienić dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu poprawy stanu pacjenta.

- **Choroby serca (niewydolność serca)**

Niewydolność serca jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas przyjmowania tego leku. Jeśli pacjent:

- odczuwa silne zmęczenie, duszność, ma obrzęki stóp i (lub) kostek,

mogą to być objawy zaburzeń serca.

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli u pacjenta wystąpi:

- **Rak skóry**

Leczenie lekiem QINLOCK może powodować rozwój niektórych rodzajów nowotworów skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry i czerniak. Należy poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia pojawią się jakiegokolwiek zmiany skórne, w tym nowa brodawka, otwarte owrzodzenie lub czerwone krwawiące lub niegojące się wypukłe wykwity, albo zmiana wielkości lub koloru znamienia. Lekarz sprawdzi stan skóry pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia lekiem QINLOCK i rutynowo w trakcie leczenia (patrz punkt 2).

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):

- mdłości (nudności)
- zaparcia
- biegunka

- wymioty
- ból stawów
- ból głowy
- duszność
- podwyższone stężenie bilirubiny, substancji wytwarzanej przez wątrobę, w badaniach krwi
- podwyższona aktywność lipazy (enzymu uczestniczącego w procesie trawienia) w badaniach krwi
- obniżone stężenie fosforanów w badaniach krwi
- zmęczenie
- wypadanie włosów
- tkliwość lub ból mięśni
- zmniejszenie masy ciała
- skurcze mięśni
- suchość skóry
- ból pleców
- kaszel
- obrzęk rąk i podudzi
- ból dłoni lub stóp
- swędzenie
- nienowotworowe zmiany skórne

Często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- owrzodzenia w jamie ustnej
- ból brzucha
- zaburzenia nerwów obwodowych (drętwienie i mrowienie stóp lub dłoni, pieczenie, ból przeszywający lub rozdzierający w miejscach zmienionych chorobowo, utrata równowagi i koordynacji oraz osłabienie mięśni, zwłaszcza w obrębie stóp)
- reakcje skórne, takie jak łuszczenie się i zapalenie skóry, wysypka charakteryzująca się obecnością płaskich, czerwonych miejsc na skórze pokrytych małymi guzkami lub trądzikiem
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (możliwe uszkodzenie wątroby wykazane w badaniu krwi)
- depresja
- niedoczynność tarczycy
- osłabienie
- ból w klatce piersiowej
- przyspieszona częstość akcji serca

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek QINLOCK

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli pacjent zauważy uszkodzenie opakowania lub oznaki jego naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek QINLOCK

- Substancją czynną leku jest ripretynib. Każda tabletką zawiera 50 mg ripretynibu.
- Pozostałe składniki to krospowidon (E1202), hypromelozy octano – bursztynian, laktoza jednowodna, magnezu stearynian (E470b), celuloza mikrokrystaliczna (E460) i krzemionka koloidalna uwodniona (E551) (patrz punkt 2 „Lek QINLOCK zawiera laktozę”).

Jak wygląda lek QINLOCK i co zawiera opakowanie

Tabletki leku QINLOCK mają biały lub prawie biały kolor, owalny kształt i wytłoczony napis „DC1” po jednej stronie.

Każda butelka jest zabezpieczona przed dostępem dzieci i zawiera 30 lub 90 tabletek oraz środek osuszający. Butelki są wyposażone w wykonaną z folii aluminiowej/polietylenu (PE) uszczelkę umożliwiającą łatwe stwierdzenie jej naruszenia. Środek osuszający to substancja pochłaniająca wilgoć umieszczona w małym pojemniku w celu ochrony tabletek przed wilgocią. Torebka ze środkiem osuszającym powinna zawsze znajdować się w butelce i nie należy jej jeść.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji ripretynib, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka, pochodzących z badań klinicznych, piśmiennictwa, raportów spontanicznych i w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy ripretynibem a czerniakiem złośliwym jest przynajmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów zawierających ripretynib.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji ripretynib komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną ripretynib pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.