

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

QINLOCK 50 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg ripretinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 179 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela až sivobiela oválna tableta veľkosti približne 9 × 17 mm s vyrazeným označením „DC1“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

QINLOCK sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s pokročilým gastrointestinálnym stromálnym tumorom (GIST), ktorí boli predtým liečení tromi alebo viacerými inhibítormi kinázy vrátane imatinibu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

QINLOCK majú predpisovať lekári so skúsenosťami s podávaním protirakovinových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 150 mg ripretinibu (tri 50 mg tablety) užívaná raz denne, a to každý deň v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla.

Ak pacient vynechá dávku lieku QINLOCK do 8 hodín od času, v ktorom liek zvyčajne užíva, má byť poučený o tom, aby dávku užil čo najskôr a ďalšiu dávku potom užil v pravidelnom naplánovanom čase. Ak pacient vynechá dávku o viac ako 8 hodín od času, v ktorom liek zvyčajne užíva, má byť poučený o tom, aby túto vynechanú dávku neužil a aby nasledujúci deň jednoducho pokračoval vo zvyčajnom dávkovacom režime.

V prípade zvracania po podaní lieku QINLOCK pacient nemá užiť náhradnú dávku, ale nasledujúci deň má vo zvyčajnom čase pokračovať v dávkovacom režime.

Liečba liekom QINLOCK má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje prínos alebo kým sa neobjaví neprijateľná toxicita (pozri časť 4.4).

Úpravy dávkovania

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti možno bude potrebné dávkovanie prerušiť alebo dávky znížiť. V prípade nežiaducich reakcií sa odporúča znížiť dávku na 100 mg perorálne raz denne.

QINLOCK sa má natrvalo vysadiť u pacientov, ktorí nedokážu tolerovať 100 mg perorálne raz denne. Odporúčané úpravy dávok lieku QINLOCK v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ^a	Úpravy dávky lieku QINLOCK
Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (syndróm PPE) (pozri časti 4.4 a 4.8)	2. stupeň	- Prerušte liečbu, kým sa nedosiahne stav ≤ 1. stupňa alebo východiskový stav. Ak sa zotaví do 7 dní, pokračujte v liečbe s rovnakou dávkou. V opačnom prípade pokračujte v liečbe so zníženou dávkou. - Ak sa udrží na stupni ≤ 1 alebo vo východiskovom stave najmenej 28 dní, zvážte opätovné zvýšenie dávky. - Ak sa syndróm PPE znova objaví, liečbu prerušte až do dosiahnutia stavu ≤ 1. stupňa alebo východiskového stavu, a potom pokračujte so zníženou dávkou bez ohľadu na čas do zlepšenia.
	3. stupeň	- Prerušte liečbu aspoň na 7 dní alebo kým sa nedosiahne stav ≤ 1. stupňa alebo východiskový stav (maximálne 28 dní). Pokračujte v liečbe so zníženou dávkou. - Ak sa udrží na stupni ≤ 1 alebo vo východiskovom stave najmenej 28 dní, zvážte opätovné zvýšenie dávky.
Hypertenzia (pozri časti 4.4 a 4.8)	3. stupeň	- V prípade, že je osoba symptomatická, liečbu prerušte, kým príznaky neodznejú a kým krvný tlak nie je stabilizovaný. - Ak je krvný tlak stabilizovaný na stupni ≤ 1 alebo vo východiskovom stave, v liečbe pokračujte s rovnakou dávkou. V opačnom prípade pokračujte v liečbe so zníženou dávkou. - Ak sa hypertenzia 3. stupňa znova objaví, liečbu prerušte, kým príznaky neodznejú a kým krvný tlak nie je pod kontrolou. V liečbe pokračujte so zníženou dávkou.
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu.
Systolická dysfunkcia ľavej komory (pozri časti 4.4 a 4.8)	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu.
Artralgia alebo myalgia (pozri časť 4.8)	2. stupeň	- Prerušte liečbu kým sa nedosiahne stav ≤ 1. stupňa alebo východiskový stav. Ak sa zotaví do 7 dní, pokračujte v liečbe s rovnakou dávkou. V opačnom prípade pokračujte v liečbe so zníženou dávkou. - Ak sa udrží na stupni ≤ 1 alebo vo východiskovom stave najmenej 28 dní, zvážte opätovné zvýšenie dávky. - Ak sa artralgia alebo myalgia znova objaví, liečbu prerušte až do dosiahnutia stavu ≤ 1. stupňa alebo východiskového stavu, a potom pokračujte so zníženou dávkou bez ohľadu na čas do zlepšenia.

	3. stupeň	• Prerušte liečbu aspoň na 7 dní alebo kým sa nedosiahne stav $\leq$ 1. stupňa alebo východiskový stav (maximálne 28 dní). Pokračujte v liečbe so zníženou dávkou. • Ak sa udrží na stupni $\leq$ 1 alebo vo východiskovom stave najmenej 28 dní, zvážte opätovné zvýšenie dávky.
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	3. alebo 4. stupeň	• Prerušte liečbu, kým sa nedosiahne stav $\leq$ 1. stupňa alebo východiskový stav (maximálne 28 dní), a potom v liečbe pokračujte so zníženou dávkou. V opačnom prípade liečbu natrvalo ukončíte. • Ak sa nežiaduca reakcia nezopakuje najmenej 28 dní, zvážte opätovné zvýšenie dávky. • Ak sa 3. alebo 4. stupeň znova objaví, liečbu natrvalo ukončíte.

^a Odstupňovaná podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre rakovinu verzia 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE v4.03).

Súbežne podávané lieky

Má sa predchádzať súbežnému podávaniu liekov, ktoré sú silnými alebo stredne silnými induktormi enzýmu CYP3A (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak sa musí súbežne podávať silný alebo stredne silný induktor enzýmu CYP3A, frekvencia dávkovania lieku QINLOCK sa môže počas obdobia súbežného podávania zvýšiť. V prípade silných induktorov enzýmu sa dávka môže zvýšiť zo 150 mg raz denne na 150 mg dvakrát denne. V prípade, že pacient užíva liek QINLOCK dvakrát denne a vynechá dávku do 4 hodín od času, kedy liek zvyčajne užíva, má byť poučený o tom, aby vynechanú dávku užil čo najskôr a ďalšiu dávku potom užil v pravidelnom naplánovanom čase. Ak pacient vynechá dávku o viac ako 4 hodiny po čase, kedy liek zvyčajne užíva, má byť poučený o tom, aby vynechanú dávku neužil a jednoducho pokračoval vo zvyčajnom dávkovacom režime. U týchto pacientov sa odporúča dôkladné monitorovanie celkovej účinnosti a bezpečnosti.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V prípade pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2). V prípade pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek [klírens kreatinínu (CLcr) < 30 ml/min] sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje. V prípade pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nebola odporúčaná dávka lieku QINLOCK stanovená (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky neodporúča. V prípade pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nebola odporúčaná dávka lieku QINLOCK stanovená. U týchto pacientov sa odporúča dôkladné monitorovanie celkovej bezpečnosti (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely medzi staršími (vo veku > 65 rokov) a mladšími pacientmi (vo veku $\leq$ 65 a $\geq$ 18 rokov) (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku QINLOCK u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek QINLOCK je určený na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať každý deň v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Lekári predpisujúci liek majú pacientov poučiť, aby tablety užili celé a aby ich nežuvali, nelámali ani nedrvi. Pacienti nemajú užívať tablety, ktoré sú zlomené, prasknuté alebo inak porušené, pretože v prípade takýchto zmien neboli vyhodnotené potenciálne účinky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (syndróm PPE)

U pacientov liečených ripretinibom sa vyskytol syndróm PPE (pozri časť 4.8). Na základe závažnosti sa má podávanie ripretinibu prerušiť, a potom sa má v ňom pokračovať v rovnakej alebo zníženej dávke (pozri časť 4.2).

Hypertenzia

Pri liečbe ripretinibom bola pozorovaná hypertenzia (pozri časť 4.8). Ripretinib sa nesmie začať podávať, pokiaľ krvný tlak nie je pod primeranou kontrolou. Krvný tlak sa má monitorovať podľa klinických indikácií. Na základe závažnosti sa má podávanie ripretinibu prerušiť, a potom sa má v ňom pokračovať v rovnakej alebo zníženej dávke, alebo sa má jeho podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Zlyhanie srdca

Pri liečbe ripretinibom bolo pozorované zlyhanie srdca (vrátane zlyhania srdca, akútneho zlyhania srdca, akútneho zlyhania ľavej komory a diastolickej dysfunkcie) (pozri časť 4.8). Pred začatím podávania ripretinibu a počas liečby sa podľa klinickej indikácie má ejekčná frakcia posúdiť pomocou echokardiogramu alebo skenovania MUGA (multiple-gated acquisition). Pri systolickej dysfunkcii ľavej komory 3. alebo 4. stupňa je potrebné podávanie ripretinibu natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2). Bezpečnosť ripretinibu nebola hodnotená u pacientov s východiskovou ejekčnou frakciou ľavej komory nižšou ako 50 %.

Kožné malignity

U pacientov užívajúcich ripretinib bol hlásený skvamocelulárny karcinóm kože (CuSCC) a melanóm (pozri časť 4.8). Na začiatku podávania ripretinibu a pravidelne počas liečby sa majú vykonať dermatologické hodnotenia. Podozrivé kožné lézie sa majú riešiť excíziou a dermatopatologickým hodnotením. Ripretinib sa má naďalej podávať v rovnakej dávke.

Komplikácie pri hojení rán

Nevykonalí sa žiadne formálne štúdie na vyhodnotenie účinku ripretinibu na hojenie rán. U pacientov, ktorí užívajú lieky inhibujúce signálnu dráhu vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) sa môžu vyskytnúť komplikácie pri hojení rán. Ripretinib má preto potenciál nepriaznivo vplyvať na hojenie rán.

Liečba ripretinibom sa má prerušiť najmenej na 3 dni pred menšou operáciou a po nej a najmenej 5 dní pred veľkou operáciou a po nej. Na základe klinického posúdenia primeraného hojenia rán možno potom po operácii v liečbe ripretinibom pokračovať.

Embryofetálna toxicita

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže ripretinib spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva tehotným ženám (pozri časti 4.6 a 5.3). Odporúča sa ženy poučiť, aby počas užívania ripretinibu predchádzali otehotneniu. Pred začatím užívania ripretinibu a počas liečby sa musí u žien s reprodukčným potenciálom overiť, či nie sú tehotné. Ženy s reprodukčným potenciálom a muži s partnerkami s reprodukčným potenciálom musia počas liečby a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke

ripretinibu používať účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.6 a 5.3). Účinky ripretinibu na antikoncepčné steroidy neboli skúmané. Ak sa používajú systémové antikoncepčné steroidy, má sa pridať bariérová metóda antikoncepcie.

Fototoxicita

Ripretinib vykazuje potenciál fototoxicity (pozri časť 5.3). Odporúča sa poučiť pacientov, aby sa vzhľadom na riziko fototoxicity súvisiace s ripretinibom vyhli vystaveniu priamemu slnečnému svetlu, solárnym svietidlám a iným zdrojom ultrafialového žiarenia alebo aby takéto vystavenie minimalizovali. Pacienti majú byť poučení o opatreniach, ako je používanie ochranného odevu (dlhé rukávy a pokrývka hlavy) a opaľovacích krémov s vysokým slnečným ochranným faktorom (SPF).

Inhibítory a induktory enzýmu CYP3A

Ripretinib je substrát enzýmu CYP3A. Súbežné podávanie ripretinibu so silným inhibítorom enzýmu CYP3A a P-glykoproteínu (P-gp) itrakonazolom viedlo k zvýšeniu plazmatickej expozície ripretinibu (pozri časť 4.5). Pri podávaní ripretinibu s látkami, ktoré sú silnými inhibítormi enzýmu CYP3A a P-gp, sa vyžaduje opatrnosť.

Súbežné podávanie ripretinibu so silným induktorom enzýmu CYP3A rifampicínom viedlo k zníženiu plazmatickej expozície ripretinibu. Má sa preto predchádzať chronickému podávaniu silných alebo stredne silných induktorov enzýmu CYP3A s ripretinibom (pozri časti 4.2 a 4.5).

Dôležité informácie o niektorých pomocných látkach

Liek QINLOCK obsahuje laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ripretinib aj jeho aktívny metabolit DP-5439 sa eliminujú najmä prostredníctvom enzýmu CYP3A4/5 a sú substrátmi P-gp a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP).

Účinok iných liekov na ripretinib

Účinok silných inhibítorov enzýmu CYP3A/P-gp

Súbežné podávanie itrakonazolu (silného inhibítora enzýmu CYP3A) a tiež inhibítora P-gp zvýšilo hodnoty ripretinibu $C_{\max}$ o 36 % a $AUC_{0-\infty}$ o 99 %. Hodnota DP-5439 $C_{\max}$ sa nezmenila; hodnota $AUC_{0-\infty}$ sa zvýšila o 99 %. Silné inhibítory enzýmu CYP3A/P-gp (napr. ketokonazol, erytromycín, klaritromycín, itrakonazol, ritonavir, posakonazol a vorikonazol) sa majú používať opatrne a pacienti sa majú monitorovať. Neodporúča sa podávanie grapefruitovej šťavy.

Účinok induktorov enzýmu CYP3A

Súbežné podávanie lieku QINLOCK so silným induktorom enzýmu CYP3A rifampicínom znížilo hodnoty ripretinibu $C_{\max}$ o 18 % a $AUC_{0-\infty}$ o 61 %, znížilo hodnotu DP-5439 $AUC_{0-\infty}$ o 57 % a zvýšilo hodnotu DP-5439 $C_{\max}$ o 37 %.

Preto sa má predchádzať súbežnému užívaniu lieku QINLOCK so silnými induktormi enzýmu CYP3A (ako sú napr. karbamazepín, fenytoín, rifampicín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) a stredne silnými induktormi enzýmu CYP3A (ako sú napr. efavirenz a etravirín). Ak sa musí súbežne podávať silný alebo stredne silný induktor enzýmu CYP3A, frekvencia dávkovania lieku QINLOCK sa môže počas obdobia súbežného podávania zvýšiť. V prípade silných induktorov enzýmu sa dávka môže zvýšiť zo 150 mg raz denne na 150 mg dvakrát denne. V prípade, že pacient užíva liek QINLOCK dvakrát denne a vynechá dávku do 4 hodín od času, kedy liek zvyčajne užíva, má byť poučený o tom, aby vynechanú dávku užil čo najskôr a ďalšiu dávku potom užil v pravidelnom naplánovanom čase. Ak pacient vynechá dávku o viac ako 4 hodiny od času, kedy liek zvyčajne užíva, pacienta je potrebné poučiť, aby vynechanú dávku neužil a jednoducho pokračoval vo zvyčajnom dávkovacom režime. Monitorujte klinickú odpoveď a znášanlivosť.

Účinok látok znižujúcich kyslosť

Pri súbežnom podávaní lieku QINLOCK s pantoprazolom (inhibítorom protónovej pumpy) neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v plazmatickej expozícii ripretinibu a DP-5439.

Systémy transportérov liekov

Na základe údajov *in vitro* sa lieky, ktoré sú inhibítormi BCRP (napr. cyklosporín A, eltrombopag), majú v kombinácii s liekom QINLOCK používať opatrne, pretože môže dôjsť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám ripretinibu alebo DP-5439.

Účinok ripretinibu na iné lieky

Substráty selektívne pre izoformu CYP

Zo štúdií *in vitro* vyplynulo, že ripretinib môže inhibovať CYP2C8. QINLOCK sa má používať opatrne v kombinácii so substrátmi CYP2C8 (ako sú napr. repaglinid, paklitaxel), pretože súbežné podávanie môže viesť k zvýšenej expozícii substrátov CYP2C8.

Čistý účinok *in vivo* inhibície CYP3A4 v čreve a systémovej indukcie CYP3A4 nie je známy. Pri súbežnom podávaní ripretinibu s citlivými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom (ako sú napr. cyklosporín, takrolimus) alebo s takými, ktoré sa metabolizujú zväčša v čreve (napr. Midazolam) sa odporúča opatrnosť.

Ripretinib a DP-5439 indukovali CYP2B6 *in vitro*. Súbežné podávanie ripretinibu so substrátmi CYP2B6 s úzkym terapeutickým indexom (napr. efavirenzom) môže viesť k strate ich účinnosti.

Ripretinib a DP-5439 znížili reguláciu CYP1A2 *in vitro*. Súbežné podávanie ripretinibu so substrátmi CYP1A2 s úzkym terapeutickým indexom (napr. tizanidínom) môže viesť k zvýšeniu koncentrácií a odporúča sa monitorovanie.

Nie je známe, či ripretinib môže znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie. Ženy, ktoré užívajú hormonálnu antikoncepciu so systémovým pôsobením, majú preto zároveň používať aj bariérovú metódu antikoncepcie.

Systémy transportérov liekov

Zo štúdií *in vitro* vyplýva, že ripretinib je inhibítor P-gp a BCRP. DP-5439 je substrátom pre P-gp a BCRP. DP-5439 je inhibítorom BCRP a multiliekového a toxínového extrúzneho proteínu 1 (MATE-1).

Lieky, ktoré sú substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín, dabigatran etexilát), sa majú v kombinácii s liekom QINLOCK používať opatrne vzhľadom na pravdepodobnosť zvýšenia plazmatických koncentrácií týchto substrátov.

Liek QINLOCK sa má v kombinácii so substrátmi BCRP (ako sú napr. rosuvastatín, sulfasalazín a irinotekan) a substrátmi MATE-1 (ako je napr. metformín) používať opatrne, pretože súbežné podávanie lieku QINLOCK so substrátmi BCRP a MATE-1 môže viesť k zvýšeniu ich expozície. Klinické štúdie so substrátmi BCRP alebo MATE-1 neboli vykonané.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku a muži s partnerkami s reprodukčným potenciálom musia byť informovaní, že QINLOCK môže poškodiť plod, a počas liečby a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke lieku QINLOCK (pozri časť 4.4) musia používať účinnú antikoncepciu.

Pred začatím užívania lieku QINLOCK a počas liečby sa musí u žien s reprodukčným potenciálom overiť, či nie sú tehotné.

Účinky lieku QINLOCK na antikoncepčné steroidy neboli skúmané. Ak sa ako antikoncepcia používajú systémové steroidy, má sa používať aj bariérová metóda.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití ripretinibu u gravidných žien.

Na základe mechanizmu účinku existuje podozrenie, že ripretinib spôsobuje poškodenie plodu, ak sa podáva počas gravidity, a v štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časti 4.4 a 5.3). Liek QINLOCK sa nemá počas gravidity používať, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu ripretinibom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ripretinib/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené deti nie je možné vylúčiť. Počas liečby liekom QINLOCK a aspoň jeden týždeň po poslednej dávke sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve ripretinibu na fertilitu u ľudí. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže liečba liekom QINLOCK zhoršiť fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek QINLOCK nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov bola po podaní lieku QINLOCK hlásená únava. Ak pacient pociťuje únavu, môže to mať vplyv na jeho schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V dvojito zaslepenej, randomizovanej (2:1), placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 (INVICTUS) bolo 129 účastníkov s diagnózou pokročilého GIST, u ktorých zlyhali aspoň 3 schválené predchádzajúce línie liečby, randomizovaných do skupiny s liekom QINLOCK (n = 85) alebo do skupiny s placebom (n = 44) (pozri časť 5.1). Do štúdie fázy 1 DCC-2618-01-001 bolo zaradených celkovo 277 pacientov s pokročilými malignitami a 218 pacientov bolo liečených odporúčanou dávkou vo fáze 2, a síce 150 mg lieku QINLOCK raz denne.

Medián trvania liečby s liekom QINLOCK v dvojito zaslepenej fáze štúdie INVICTUS bol 5,49 mesiaca.

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie ($\geq 25\%$) u pacientov liečených liekom QINLOCK v súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti (n = 392) boli únava (51,0 %), alopecia (50,8 %), nauzea (39,8 %), myalgia (37,8 %), zápcha (37,2 %), hnačka (32,7 %), PPES (29,8 %), zníženie hmotnosti (26,5 %) a vracanie (25,8 %).

Nežiaduce reakcie (≥ 10 až $< 25\%$) pozorované u pacientov liečených liekom QINLOCK v súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti (n = 392) boli zvýšená lipáza (23,7 %), svalové kŕče (23,7 %), artralgia (21,2 %), bolesť hlavy (20,7 %), dyspnoe (20,2 %), hypertenzia (19,4 %), suchá koža (17,6 %), bolesť chrbta (15,6 %), kašeľ (15,6 %), zvýšená hladina bilirubínu v krvi (14,0 %), periférny edém (13,8 %), hypofosfatémia (12,2 %), bolesť končatín (12,0 %), pruritus (11,0 %) a seboroická keratóza (11,0 %).

Nežiaduce reakcie 3./4. stupňa ($\geq 2\%$) pozorované u pacientov liečených liekom QINLOCK v súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti (n = 392) boli zvýšená lipáza (14,8 %), anémia (14,0 %), bolesť brucha (8,2 %), hypertenzia (6,9 %), únava (4,1 %), hypofosfatémia (4,1 %), vracanie (2,6 %), dyspnoe (2,0 %), hnačka (2,0 %) a zvýšená hladina bilirubínu v krvi (2,0 %). Závažné nežiaduce reakcie ($\geq 1\%$) pozorované u pacientov liečených liekom QINLOCK boli anémia (3,8 %), dyspnoe (2,3 %), vracanie (2,0 %), nauzea (1,8 %), únava (1,5 %), zvýšená hladina bilirubínu v krvi (1,3 %), zápcha (1,0 %) a svalová slabosť (1,0 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Celkový bezpečnostný profil lieku QINLOCK je založený na súhrnných údajoch zhromaždených od 392 pacientov (súhrnná populácia na hodnotenie bezpečnosti), ktorí dostali najmenej 1 dávku lieku QINLOCK. Vykonali sa dve klinické štúdie s liekom QINLOCK u dospelých pacientov s pokročilými malignitami, ktoré tvoria primárny základ celkového hodnotenia bezpečnosti: hlavná štúdia fázy 3 u dospelých pacientov s diagnózou GIST, štúdia DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (pozri časť 5.1) a otvorená štúdia, ktorá sa ako prvá vykonala na ľudoch, u dospelých pacientov s pokročilými malignitami (štúdia DCC-2618-01-001).

Dvojito zaslepená fáza štúdie INVICTUS vytvorila primárny základ pre stanovenie nežiaducich reakcií. Za nežiaduce reakcie na liek sa považovali nežiaduce udalosti, ktoré sa objavili počas liečby a ktoré mali aspoň o 5 % vyššie hodnoty v skupine s liekom QINLOCK v porovnaní so skupinou s placebom, a nežiaduce udalosti, ktoré mali aspoň 1,5-krát vyššie hodnoty v skupine s liekom QINLOCK v porovnaní so skupinou s placebom v rámci štúdie INVICTUS. Nežiaduce udalosti, ktoré sa objavili počas liečby a ktoré boli identifikované v rámci štúdie INVICTUS, sa hodnotili aj v rámci súhrnnej populácie na hodnotenie bezpečnosti (n = 392). Podľa posúdenia zadávateľa boli tieto udalosti považované za nežiaduce reakcie na liek. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov a na opis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov sa používa najvhodnejší pojem podľa databázy MedDRA.

Závažnosť nežiaducich reakcií na liek bola hodnotená na základe spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), ktoré definujú 1. stupeň = mierny, 2. stupeň = stredne závažný, 3. stupeň = závažný, 4. stupeň = život ohrozujúci a 5. stupeň = úmrtie.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Sú uvedené v tabuľke 2. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek hlásené v štúdiu INVICTUS a DCC-2618-01-001

Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cýst a polypov)	
Veľmi časté	Seboroická keratóza
Časté	Melanocytický naevus, kožný papilóm, skvamocelulárny karcinóm kože ^a , fibrózny histiocytóm
Menej časté	Malígný melanóm
Poruchy endokrinného systému	
Časté	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Hypofosfatémia
Psychické poruchy	
Časté	Depresia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Časté	Periférna senzorická neuropatia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Zlyhanie srdca ^b , tachykardia
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Hypertenzia ^c
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	Dyspnoe, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, zápcha, hnačka, vracanie
Časté	Stomatitída, bolesť v hornej časti brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Alopécia, syndróm PPE, suchá koža, pruritus

Časté	Hyperkeratóza, makulopapulárna vyrážka, generalizovaný pruritus, akneiformná dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Myalgia, svalové kŕče, artralgia, bolesť chrbta, bolesť v končatinách
Časté	Svalová slabosť, muskuloskeletálna bolesť v hrudníku
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Únava, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie lipázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
Časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy

^aSkvamocelulárny karcinóm kože (Skvamocelulárny karcinóm kože, keratoakantóm, skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku).

^bZlyhanie srdca (zlyhanie srdca, akútne zlyhanie ľavej komory, akútne zlyhanie srdca, diastolická dysfunkcia).

^cHypertenzia (hypertenzia, zvýšený krvný tlak).

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (syndróm PPE)

V dvojito zaslepenej fáze štúdie INVICTUS bol syndróm PPE hlásený u 19 z 85 (22,4 %) pacientov v skupine s liekom QINLOCK a v skupine s placebom nebol hlásený u žiadneho pacienta. Syndróm PPE viedol k ukončeniu podávania dávok u 1,2 % pacientov, prerušeniu podávania dávok u 3,5 % pacientov a zníženiu dávky u 2,4 % pacientov. Všetky udalosti boli mierne alebo stredne závažné (58 % udalostí bolo 1. stupňa a 42 % udalostí bolo 2. stupňa).

V súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti sa syndróm PPE vyskytol u 29,8 % z 392 pacientov vrátane nežiaducich reakcií 3. stupňa u 0,5 %. Medián času do nástupu a trvanie prvej udalosti bol 8,1 týždňa (rozsah: 0,3 týždňa až 112,1 týždňa) a 24,3 týždňa (rozsah: 0,9 týždňa až 191,7 týždňa) v uvedenom poradí. Ďalšie informácie nájdete v častiach 4.2 a 4.4.

Hypertenzia

V dvojito zaslepenej fáze štúdie INVICTUS sa u pacientov liečených pomocou lieku QINLOCK (15,3 %) zistil vyšší výskyt hypertenzie (všetky udalosti bez ohľadu na príčinnú súvislosť) v porovnaní so 4,7 % z pacientov, ktorí dostávali placebo.

V súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti sa hypertenzia vyskytla u 19,4 % z 392 pacientov vrátane nežiaducich reakcií 3. stupňa u 6,9 %. Ďalšie informácie nájdete v častiach 4.2 a 4.4.

Zlyhanie srdca

V dvojito zaslepenej fáze štúdie INVICTUS sa vyskytlo zlyhanie srdca (všetky udalosti bez ohľadu na príčinnú súvislosť) u 1,2 % z 85 pacientov, ktorí dostávali liek QINLOCK. Zlyhanie srdca viedlo k ukončeniu podávania dávok u 1,2 % z 85 pacientov, ktorí dostávali liek QINLOCK.

V súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti sa srdcové zlyhanie vyskytlo u 1,5 % z 392 pacientov vrátane nežiaducich reakcií 3. stupňa u 1,0 %.

V súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti malo 299 z 392 pacientov k dispozícii echokardiogram vo východiskovom stave a aspoň jeden echokardiogram po východiskovom stave. Znížená ejekčná frakcia ľavej komory 3. stupňa sa vyskytla u 4,0 % z 299 pacientov.

Ďalšie informácie sú uvedené v časti 4.4.

Kožné malignity

V dvojito zaslepenej fáze štúdie INVICTUS bol CuSCC (všetky udalosti bez ohľadu na príčinnú súvislosť) hlásený u 5,9 % z 85 pacientov, ktorí dostávali liek QINLOCK. CuSCC kože nebol hlásený u pacientov liečených placebom. Ďalšie informácie nájdete v častiach 4.2 a 4.4.

V spoločnej bezpečnostnej populácii sa CuSCC vyskytol u 8,7 % z 392 pacientov vrátane nežiaducich reakcií 3. stupňa u 0,5 %.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie liekom QINLOCK nie je známe žiadne konkrétne antidotum.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa liečba liekom QINLOCK musí okamžite zastaviť a zdravotnícky pracovník má začať poskytovať najlepšiu podpornú starostlivosť, pričom pacient musí byť pozorovaný až do klinickej stabilizácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, iné inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX19

Mechanizmus účinku

Ripretinib je nový inhibítor tyrozínkinázy, ktorý inhibuje KIT proto-onkogénový receptor tyrozínkinázu a PDGFRA kinázu vrátane mutácií divokého typu, primárnych a sekundárnych mutácií. Ripretinib tiež inhibuje ďalšie kinázy *in vitro*, ako sú PDFRB, TIE2, VEGFR2 a BRAF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

INVICTUS (štúdia DCC-2618-03-001)

Účinnosť a bezpečnosť lieku QINLOCK boli hodnotené v randomizovanej (2:1) dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii (štúdia INVICTUS) u pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým GIST, ktorí boli v minulosti liečení najmenej tromi protirakovinovými terapiami vrátane liečby imatinibom, sunitinibom a regorafenibom, alebo ich netolerovali. V rámci randomizácie boli pacienti rozdelení podľa predchádzajúcich línií liečby (3 proti ≥ 4) a podľa výkonnostného stavu skupiny Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 proti 1 alebo 2).

Primárnym meradlom výslednej účinnosti bolo prežitie bez progresie (PFS) na základe posúdenia ochorenia podľa zaslepeného nezávislého centrálného preskúmania (BICR) s použitím upravených kritérií RECIST 1.1, podľa ktorých lymfatické uzliny a kostné lézie neboli cieľové lézie a postupne rastúca nová uzlina nádoru v rámci už existujúcej nádorovej hmoty musí spĺňať osobitné kritériá, aby sa mohla považovať za jednoznačný dôkaz progresie. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali mieru objektívnej odpovede (ORR) podľa BICR, celkové prežitie (OS) a zdravotný stav hlásený pacientom, fyzickú funkciu (PF) a rolovú funkciu (RF).

Účastníci boli randomizovaní do skupín a podávalo sa im 150 mg lieku QINLOCK (n = 85) alebo placebo (n = 44), a to perorálne raz denne v kontinuálnych 28-dňových cykloch. Liečba pokračovala, kým sa nezaznamenala progresia ochorenia alebo neakceptovateľná toxicita. Jednotlivé liečebné skupiny prestali byť zaslepené v čase progresie ochorenia podľa hodnotenia BICR a všetkým pacientom v skupine s placebom sa ponúkol prechod na užívanie lieku QINLOCK.

Demografické charakteristiky boli medián veku 60 rokov (29 až 83 rokov), so 79 (61,2 %) pacientmi vo veku 18 až 64 rokov, s 32 (24,8 %) pacientmi vo veku 65 až 74 rokov a s 18 (13,9 %) pacientmi vo veku ≥ 75 rokov (neboli randomizovaní žiadni pacienti vo veku ≥ 85 rokov); muži (56,6 %); belosi

(75,2 %); a výkonnostný stav skupiny ECOG sa rovnal 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) alebo 2 (8,5 %). Šesťdesiattri percent (63 %) pacientov absolvovalo 3 predchádzajúce liečby a približne 37 % absolvovalo 4 alebo viaceré predchádzajúce liečby. Šesťdesiatšesť percent (66 %) pacientov randomizovaných do skupiny s placebom prešlo počas otvorenej fázy na užívanie lieku QINLOCK.

V primárnej analýze (uzávierka údajov 31. mája 2019) sa liek QINLOCK porovnával s placebom v štúdiu INVICTUS. Liek QINLOCK preukázal z hľadiska prežitia bez progresie (PFS) prínos vo všetkých hodnotených podskupinách pacientov. Medián PFS určený podľa BICR (v mesiacoch) (95 % CI) bol 6,3 (4,6; 6,9) v prípade lieku QINLOCK oproti 1,0 (0,9; 1,7) v prípade placeba, HR (95 % CI) 0,15 (0,09; 0,25), hodnota $p < 0,0001$. Sekundárny koncový ukazovateľ ORR (%) bol 9,4 (4,2; 18) v prípade lieku QINLOCK oproti 0 (0; 8) v prípade placeba, pričom hodnota p predstavovala 0,0504 a nebola štatisticky významná. Medián OS (v mesiacoch) (95 % CI) bol 15,1 (12,3; 15,1) v prípade lieku QINLOCK oproti 6,6 (4,1; 11,6) v prípade placeba, pričom nominálna hodnota $p < 0,0004$. OS sa nehodnotilo z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku postupu sekvenčného testovania pre sekundárne koncové ukazovatele ORR a OS.

Výsledky PFS, ORR a OS z novšej uzávierky údajov (10. augusta 2020) sú uvedené v tabuľke 3 a na obrázkoch 1 a 2. Výsledky PFS boli v jednotlivých podskupinách podobné na základe veku, pohlavia, regiónu, stavu ECOG a počtu predchádzajúcich línií liečby.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti štúdie INVICTUS (10. augusta 2020)

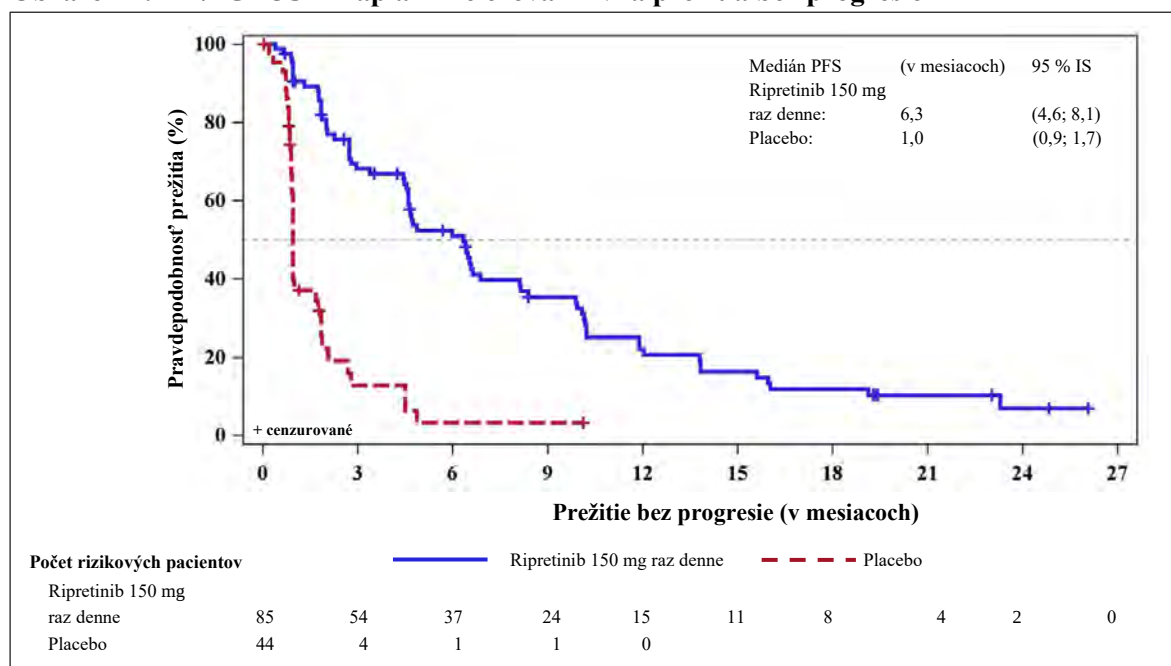
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS ^a		
Počet udalostí (%)	68 (80)	37 (84)
Progresívne ochorenie	62 (73)	32 (73)
Úmrtia	6 (7)	5 (11)
Medián PFS (v mesiacoch) (95 % IS)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95 % IS) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0
(95 % IS)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
OS		
Počet úmrtí (%)	44 (52)	35 (80)
Medián OS (v mesiacoch) (95 % IS)	18,2 (13,1, NE)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95 % IS) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

BICR = zaslepené nezávislé centrálné preskúmanie; CI = interval spoľahlivosti (IS); HR = pomer rizika; ORR = miera objektívnej odpovede; NE = neodhadnuteľné; PFS = prežitie bez progresie; OS = celkové prežitie

^a Hodnotené podľa BICR.

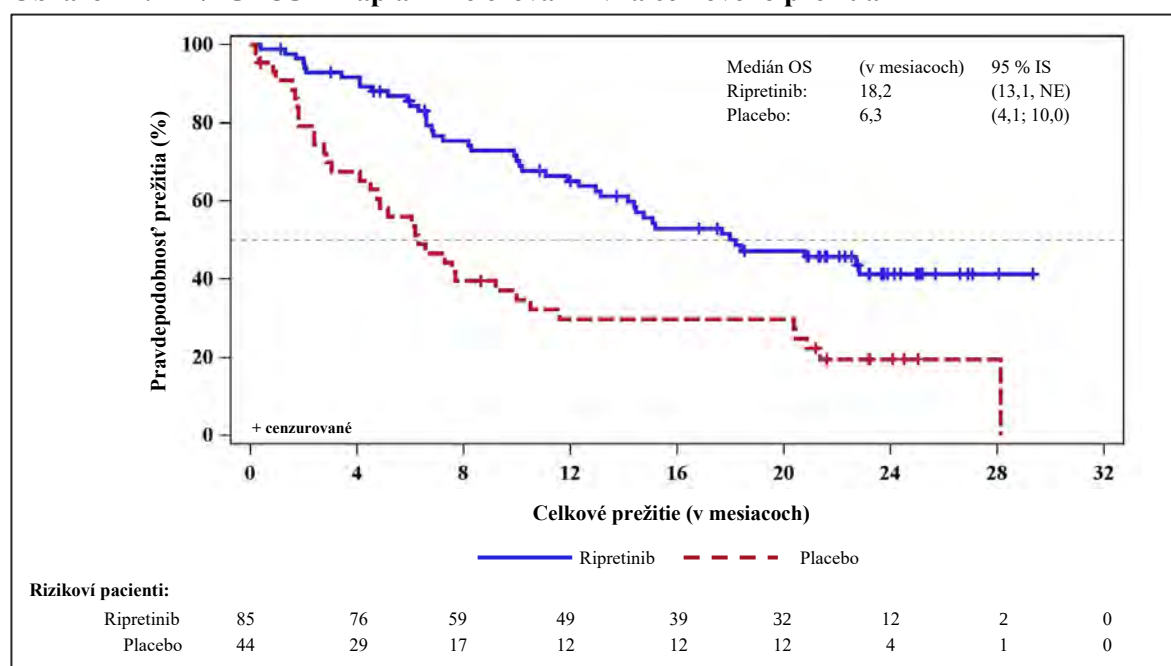
^b Pomer rizika je založený na Coxovom modeli proporcionálnej regresie. Tento model zahŕňa liečbu a faktory randomizácie stratifikácie ako fixné faktory.

Obrázok 1: INVICTUS – Kaplan-Meierova krivka prežitia bez progresie^a



^a Ukončenie zberu údajov: 10. august 2020

Obrázok 2: INVICTUS – Kaplan-Meierova krivka celkového prežitia^a



^a Ukončenie zberu údajov: 10. august 2020

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom QINLOCK vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe GIST (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ripretinib dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie v mediáne 4 hodiny po perorálnom podaní jednej dávky 150 mg ripretinibu (za predpokladu, že každá z troch tabliet obsahuje 50 mg). Priemerná

hodnota (variačný koeficient v %) $AUC_{0-\infty}$ po jednej dávke 150 mg ripretinibu bola 9 856 (39 %) ng•h/ml pre ripretinib a 8 146 (56 %) ng•h/ml pre DP-5439.

Pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tuku sa pre ripretinib zvýšili hodnoty AUC_{0-24} o 30 %, a C_{max} o 22 %. Pre DP-5439 sa zvýšili hodnoty AUC_{0-24} o 47 % a C_{max} o 66 %.

Distribúcia

Ripretinib a jeho aktívny metabolit DP-5439 sa viažu na plazmatické proteíny s koncentráciou ≥ 99 %. Priemerný (variačný koeficient v %) zdanlivý objem distribúcie (V_{ss}/F) je približne 302 (35 %) l pre ripretinib a 491 (38 %) l pre DP-5439.

Biotransformácia

CYP3A4/5 je hlavným metabolizátorom ripretinibu a jeho aktívneho metabolitu DP-5439, zatiaľ čo CYP2C8 a CYP2D6 sú slabými metabolizátormi.

Eliminácia

Po perorálnom podaní jednej dávky 150 mg ripretinibu u ľudí bol priemerný (variačný koeficient v %) zdanlivý perorálny klírens (CL/F) 15,2 (39 %) l/h pre ripretinib a 17,9 (56 %) l/h pre DP-5439. Priemerný (variačný koeficient v %) polčas rozpadu ($t_{1/2}$) bol 12,6 (17 %) hodiny pre ripretinib a 15,6 (23 %) hodiny pre DP-5439.

Systémová eliminácia ripretinibu nebola primárne pripísaná obličke, pričom 0,02 % dávky ripretinibu sa vylúčilo v moči ako ripretinib a 0,1 % dávky ripretinibu ako DP-5439 a 34 % dávky ripretinibu sa vylúčilo v stolici ako ripretinib a 6 % dávky ripretinibu ako DP-5439.

Proporcionalita dávky

V dávkovacom rozsahu 20 až 250 mg sa ripretinib a DP-5439 PK javili byť menej ako úmerné dávke, najmä pri dávkach ripretinibu vyšších ako 150 mg.

Časová závislosť

Podmienky ustáleného stavu sa dosiahnu do 14 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Vo farmakokinetike lieku QINLOCK neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely na základe veku (19 až 87 rokov), pohlavia, rasy (biela, čierna a ázijská), telesnej hmotnosti (39 až 138 kg) a nádoru (GIST alebo iné solídne nádory).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne relevantné rozdiely v expozícii medzi pacientmi s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 30 až 89 ml/min. podľa odhadu na základe Cockcroft-Gaultovho vzorca) a pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa neodporúča úprava dávky u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Farmakokinetika a bezpečnosť lieku QINLOCK u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 15 až 29 ml/min podľa odhadu na základe Cockcroft-Gaultovho vzorca) je obmedzená. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne relevantné rozdiely v expozícii medzi pacientmi s miernou (celkový bilirubín $\leq$ horný limit normálnej hodnoty (ULN) a AST $>$ ULN alebo celkový bilirubín $>$ ULN až $\leq 1,5 \times$ ULN a akákoľvek hodnota AST) poruchou funkcie pečene a normálnou funkciou pečene. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa neodporúča úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Farmakokinetika a bezpečnosť lieku QINLOCK u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nebola skúmaná. V tejto podskupine nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil ripretinibu bol hodnotený v prípade potkanov a psov až 13 týždňov. V prípade potkanov sa zaznamenali odpovede vo forme zápalu korelujúce so zmenami kože (zmena farby, lézie) (približne 1,12-násobok expozície u ľudí pri dávke 150 mg raz denne). V prípade oboch druhov bola hlásená zvýšená aktivita pečeneových enzýmov (v prípade potkanov približne 1,12-násobok a v prípade psov 1,3-násobok expozície u ľudí pri dávke 150 mg raz denne). V prípade psov sa prejavili gastrointestinálne účinky (vracanie a/alebo abnormálna stolica) (približne 1,3-násobok expozície u ľudí pri dávke 150 mg raz denne) a odpovede vo forme zápalu prejavujúce sa nežiaducimi kožnými léziami (približne 0,14-násobok expozície ľudí pri dávke 150 mg raz denne).

Karcinogenita

S ripretinibom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity.

Genotoxická

V mikronukleovej skúške *in vitro* bol ripretinib hodnotený ako pozitívny. Ripretinib nebol mutagénny v skúške bakteriálnej reverznej mutácie (Ames) *in vitro* ani v skúške kostnej drene potkanov *in vivo*, čo dokazuje neprítomnosť významného genotoxického rizika.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Špecializované štúdie fertility v prípade samcov a samíc zvierat sa s ripretinibom neuskutočnili. V 13-týždňovej štúdii toxicity po opakovaných dávkach sa však v prípade samcov potkanov pozorovala degenerácia semenotvorného epitelu semenníkov a bunkové zvyšky nadsemenníkov v prípade samcov, ktorým sa podávala dávka 30 alebo 300 mg/kg/deň, tieto nálezy sa ale považovali za dostatočne závažné, aby ovplyvnili reprodukciu len pri dávke 300 mg/kg/deň (približne 1,4-násobok expozície u ľudí pri dávke 150 mg raz denne).

V hlavnej štúdii embryofetálneho vývoja bol ripretinib teratogénny v prípade potkanov, pričom vyvolal malformácie súvisiace s dávkou primárne spojené s viscerálnymi a skeletálnymi systémami pri materskej dávke 20 mg/kg/deň (približne 1,0-násobok expozície u ľudí pri dávke 150 mg raz denne). Okrem toho sa už pri dávke 5 mg/kg/deň pozorovali zmeny na skelete. Vývojová úroveň NOAEL pre ripretinib sa preto stanovila na dávke 1 mg/kg/deň (približne 0,02-násobok expozície u ľudí pri dávke 150 mg raz denne).

Štúdia skúmajúca účinky ripretinibu na prenatálny/postnatálny vývoj sa neuskutočnila.

Fototoxická

Ripretinib indikuje potenciál fotopodráždenia/fototoxicity na základe absorpcie vo viditeľnom rozsahu UV žiarenia (nad 290 nm). Z hodnotenia fototoxicity *in vitro* v myších fibroblastových bunkách 3T3 vyplýva, že ripretinib vykazuje potenciál fototoxicity v klinicky relevantných koncentráciách po vystavení UVA a UVB žiareniu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

krospovidón (E1202),
acetát-sukcinát hypromelózy,
monohydrát laktózy,
stearát horečnatý (E470b),
mikrokryštalická celulóza (E460),
koloidný hydratovaný oxid kremičitý (E551).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale a udržiavajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s poistným krúžkom z hliníkovej fólie/polyetylénu (PE) a bielym polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom spolu s jednou nádobkou s desikantom PE obsahujúcou silikagél. Každá fľaša obsahuje 30 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. november 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

QINLOCK 50 mg tablety
ripretinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg ripretinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet
90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA LIEKU

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a udržiavajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

QINLOCK 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

QINLOCK 50 mg tablety
ripretinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg ripretinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet
90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA LIEKU

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a udržiavajte fľašu tesne uzavretú na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

QINLOCK 50 mg tablety ripretinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je QINLOCK a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete QINLOCK
3. Ako užívať QINLOCK
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať QINLOCK
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je QINLOCK a na čo sa používa

QINLOCK je liek proti rakovine obsahujúci liečivo ripretinib, inhibítor proteínkinázy. Inhibítory proteínkinázy sa používajú na liečbu rakoviny tak, že zastavujú činnosť určitých proteínov, ktoré sa podieľajú na raste a šírení rakovinových buniek.

QINLOCK sa používa na liečbu **dospelých** pacientov s **gastrointestinálnym stromálnym nádorom (GIST)**, zriedkavým druhom **rakoviny tráviaceho systému vrátane žalúdka a čriev**, ktorý:

- sa šíri do iných častí tela alebo ho nemožno chirurgicky odstrániť,
- bol už liečený aspoň tromi predchádzajúcimi protirakovinovými liekmi vrátane imatinibu.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako liek QINLOCK účinkuje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete QINLOCK

Neužívajte QINLOCK, ak ste alergický na ripretinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať QINLOCK, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte alebo máte v anamnéze:

- vysoký krvný tlak. Lekár bude pred liečbou a počas liečby liekom QINLOCK sledovať váš krvný tlak a v prípade potreby vám môže podať liek na liečbu vysokého krvného tlaku.

- srdcové ochorenia. Lekár môže pred liečbou a počas liečby liekom QINLOCK vykonať ďalšie testy na posúdenie funkcie vášho srdca.
- problémy s pečeňou alebo obličkami.

Ked' užívate liek QINLOCK, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- na dlaniach alebo chodidlách spozorujete začervenanie, bolesť, opuch alebo pľuzgiere. Ide o kožný problém nazývaný syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (syndróm PPE). Lekár môže pokračovať vo vašej liečbe, zmeniť dávku alebo zastaviť liečbu, kým sa váš stav nezlepší (pozri časť 4).
- spozorujete neočakávané zmeny na koži, napríklad novú bradavicu, otvorenú bolestivú alebo červenkastú hrčku, ktorá krváca alebo sa nehojí, alebo zmeny veľkosti alebo farby materského znamienka. Liek QINLOCK môže zvýšiť riziko niektorých typov rakoviny kože (pozri časť 4). Lekár vám skontroluje kožu na začiatku liečby liekom QINLOCK a potom ju bude kontrolovať aj pravidelne počas liečby. Je dôležité, aby ste si kožu pravidelne kontrolovali.
- máte rany po nedávnej operácii, ktoré sa nehoja podľa očakávania. Liek QINLOCK môže ovplyvniť hojenie rán. Lekár môže rozhodnúť o dočasnom zastavení liečby liekom QINLOCK niekoľko dní pred operáciou a dotedy, kým sa rana po operácii nezahojí. Lekár rozhodne, kedy sa má liečba liekom QINLOCK začať znova. Je dôležité, aby ste lekára informovali, ak máte v budúcnosti naplánované operácie.
- počas užívania lieku QINLOCK cítite únavu, dýchavičnosť, všimnete si vystupujúce žily na krku alebo máte opuchy na bruchu, členkoch alebo dolnej časti nôh – môžu to byť príznaky zlyhávania srdca (pozri časť 4).
- vaša koža alebo oči sú citlivejšie na slnečné svetlo alebo iné formy svetla. Počas užívania tohto lieku sa nevystavujte priamemu slnečnému svetlu, solárnym svietidlám a iným zdrojom ultrafialového žiarenia. Ak ste vystavený silnému slnečnému svetlu, máte nosiť ochranný odev a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom.

Dôležité informácie pre mužov a ženy o antikoncepcii

QINLOCK môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Počas užívania lieku QINLOCK **nesmiete** otehotnieť. Ak ste žena vo fertilnom veku alebo muž s partnerkou vo fertilnom veku, počas liečby a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke lieku QINLOCK používajte účinnú antikoncepciu. Ak používate hormonálnu antikoncepciu, pridajte bariérovú antikoncepciu (napr. kondómy). Pozri časť Antikoncepcia, tehotenstvo, dojčenie a plodnosť.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a QINLOCK

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

QINLOCK môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých iných liekov. Niektoré lieky môžu naopak ovplyvniť spôsob, akým účinkuje liek QINLOCK.

Povedzte svojmu lekárovi, najmä ak užívate niektorý z týchto liekov:

- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol),
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií (napr. erytromycín, klaritromycín, rifampicín),
- lieky používané na liečbu HIV (napr. ritonavir, efavirenz, etravirín),
- lieky používané na epilepsiu alebo záchvaty (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital),
- lieky používané na liečbu nepravidelného srdcového tepu (napr. digoxín),

- lieky používané na prevenciu mŕtvice alebo škodlivých krvných zrazenín (napr. dabigatranetexilát),
- lieky používané na zníženie zvýšenej hladiny cholesterolu (napr. rosuvastatín),
- lieky používané na zníženie hladiny glukózy v krvi alebo na liečbu cukrovky (napr. repaglinid alebo metformín),
- lieky používané na liečbu závažného črevného a reumatického zápalu kĺbov (napr. sulfasalazín),
- lieky používané na liečbu rakoviny (napr. paklitaxel alebo irinotekan),
- lieky používané na prevenciu odmietnutia orgánu (napr. cyklosporín, takrolimus),
- lieky používané na liečbu nízkeho množstva krvných doštičiek v krvi (napr. eltrombopag),
- lieky používané na liečbu svalových kŕčov (napr. tizanidín),
- lieky používané na zmiernenie úzkosti pred zákrokom (napr. midazolam),
- rastlinné prípravky používané na liečbu depresie a úzkosti obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK a jedlo a nápoje

Grapefruitová šťava môže zmeniť množstvo lieku QINLOCK v tele. Počas liečby týmto liekom sa neodporúča piť grapefruitovú šťavu ani jesť grapefruity.

Antikoncepcia, tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku aj muži majú počas liečby a aspoň 1 týždeň po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Pri používaní hormonálnej antikoncepcie je potrebné pridať bariérovú metódu (napr. kondómy).

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, nesmiete užívať tento liek, pokiaľ lekár nerozhodne, že liečba liekom QINLOCK je jednoznačne nevyhnutná. Porad'te so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Počas liečby liekom QINLOCK **nesmiete** otehotnieť.

Ak ste pacient mužského pohlavia s partnerkou, ktorá je buď tehotná alebo by mohla otehotnieť, musíte počas liečby a aspoň 1 týždeň po ukončení liečby používať pri pohlavnom styku bariérovú metódu (napr. kondómy). Tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ak ste muž a vaša partnerka počas vašej liečby liekom QINLOCK otehotnie, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Ženy vo fertilnom veku si budú musieť pred začatím liečby a počas liečby liekom QINLOCK urobiť tehotenský test.

Dojčenie

Počas liečby a najmenej 1 týždeň po ukončení liečby liekom QINLOCK **nesmiete** dojčiť svoje dieťa, pretože tento liek môže u dieťaťa spôsobiť **závažné vedľajšie účinky**. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, informujte o tom svojho lekára.

Plodnosť

QINLOCK môže ovplyvniť plodnosť u mužov a žien. Pred začatím užívania lieku QINLOCK sa porad'te so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

QINLOCK nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa počas liečby liekom QINLOCK necítite dobre alebo pociťujete veľkú únavu, nemáte viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nebudete cítiť bezpečne na takéto činnosti.

Liek QINLOCK obsahuje laktózu

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete tento liek.

3. Ako užívať QINLOCK

Liek QINLOCK vám predpíše lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protirakovinovej liečby.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčanou dennou dávkou sú **tri 50 mg tablety** (150 mg) raz denne. Tablety **užívajte každý deň v rovnakom čase** s jedlom alebo bez jedla. Tablety prehltnite celé, zapite pohárom vody. Tablety nežuňte, nelámate ani nedrviť. Neužívajte tablety, ktoré sú zlomené, prasknuté alebo inak poškodené, pretože účinky užitia tabliet, ktoré nie sú celé, nie sú známe.

Ak musíte súčasne s liekom QINLOCK užívať aj niektoré ďalšie lieky, lekár vám môže zmeniť dávku na tri 50 mg tablety (150 mg) dvakrát denne.

Liek QINLOCK budete zvyčajne užívať dovtedy, kým bude pre vás prínosom a nebudete trpieť neprijateľnými vedľajšími účinkami (pozri časť 4). Lekár vám však môže dávku znížiť alebo môže v prípade potreby rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom prerušení alebo zastavení liečby.

Ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami

Počas liečby liekom QINLOCK bude lekár dôkladnejšie sledovať funkciu pečene alebo obličiek.

Ak užijete viac lieku QINLOCK, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Ak zabudnete užiť liek QINLOCK

Čo treba robiť, ak zabudnete užiť tento liek, závisí od toho, kedy si spomeniete na dávku, ktorú ste si zabudli vziať. Ak je to:

- 8 hodín alebo menej (4 hodiny alebo menej pri dávkach 150 mg dvakrát denne) po čase, keď ste mali liek užiť, vynechanú dávku užite hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku potom užite ako obvykle.
- viac ako 8 hodín (viac ako 4 hodiny pri dávke 150 mg dvakrát denne) po čase, keď ste mali liek užiť, zabudnutú dávku vynechajte. Ďalšiu dávku potom užite v obvyklom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak je vám nevoľno, keď užívate liek QINLOCK

Ak je vám po užití tohto lieku nevoľno (vraciate), **neužívajte** ďalšiu dávku, ale pokračujte v užívaní ako obvykle. Ďalšiu dávku tabliet užite nasledujúci deň v obvyklom čase a informujte svojho lekára, že vám bolo nevoľno.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z týchto **závažných vedľajších účinkov** (pozri časť 2):

- **Kožné problémy** (nazývané syndróm PPE)
Syndróm PPE je pri užívaní tohto lieku veľmi častým vedľajším účinkom. Ak sa u vás vyskytne:
 - začervenanie, bolesť, opuch alebo pľuzgiere na dlaniach alebo chodidlách,lekár môže pokračovať vo vašej liečbe, zmeniť dávku alebo zastaviť liečbu, kým sa váš stav nezlepší.

- **Vysoký krvný tlak**
Vysoký krvný tlak je pri užívaní tohto lieku veľmi častým vedľajším účinkom. Ak sa u vás vyskytne:
 - bolesť hlavy, pocit točenia hlavy alebo závraty, môžu to byť príznaky vysokého krvného tlaku,
 lekár vám môže zmeniť dávku alebo zastaviť liečbu, kým sa váš stav nezlepší.
- **Problémy so srdcom (zlyhávanie srdca)**
Zlyhávanie srdca je pri užívaní tohto lieku častý vedľajší účinok. Ak pociťujete:
 - veľkú únavu, dýchavičnosť, opuchnuté nohy a/alebo členky,
 môžu to byť príznaky problémov so srdcom.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak sa u vás vyskytne:

- **Rakovina kože**
Liečba liekom QINLOCK môže viesť k výskytu určitých typov rakoviny kože, ako je napríklad skvamocelulárny karcinóm kože a melanóm. Informujte svojho lekára, ak počas liečby spozorujete zmeny na koži vrátane novej bradavice, otvorenej bolestivej alebo červenkastej hrčky, ktorá krváca alebo sa nehojí, alebo zmeny veľkosti alebo farby materského znamienka. Lekár vám skontroluje kožu na začiatku liečby liekom QINLOCK a bude ju pravidelne kontrolovať počas liečby (pozri časť 2).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit nevoľnosti (nauzea),
- zápcha,
- hnačka,
- nevoľnosť (vracanie),
- bolesť kĺbov,
- bolesť hlavy,
- dýchavičnosť,
- krvné testy vykazujúce zvýšenú hladinu bilirubínu, čo je látka vytváraná pečeňou,
- krvné testy vykazujúce zvýšenú hladinu lipázy, enzýmu, ktorý sa podieľa na trávení,
- krvné testy vykazujúce zníženú hladinu fosfátu,
- únava,
- vypadávanie vlasov,
- bolesť svalov,
- zníženie telesnej hmotnosti,
- svalové kŕče,
- suchá koža,
- bolesť chrbta,
- kašeľ,
- opuch rúk a dolných končatín,
- bolesť v rukách alebo chodidlách,
- svrbenie,
- nezhubné kožné lézie.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- vredy v ústach,
- bolesť brucha,
- poškodenie periférnych nervov (necitlivosť a típnutie v chodidlách alebo rukách, pálenie, bodanie alebo vystreľujúca bolesť v postihnutých oblastiach, strata rovnováhy a koordinácie a svalová slabosť, najmä v chodidlách),
- kožné reakcie, ako sú odlupovanie a zápal kože, vyrážka charakterizovaná plochým, červeným povrchom kože, ktorá je pokrytá malými hrčkami alebo akné,
- abnormálne výsledky pečňových testov (možné poškodenie pečene preukázané krvným testom),
- depresia,

- znížená činnosť štítnej žľazy,
- slabosť,
- bolesť v hrudníku,
- rýchlá srdcová frekvencia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať QINLOCK

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať v pôvodnom obale a udržiavať fľašu tesne uzavretú na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje známky neoprávnenej manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo QINLOCK obsahuje

- Liečivo je ripretinib. Každá tableta obsahuje 50 mg ripretinibu.
- Ďalšie zložky sú kros повідón (E1202), acetát sukcinát hypromelózy, monohydrát laktózy, stearát horečnatý (E470b), mikrokryštalická celulóza (E460) a koloidný hydratovaný oxid kremičitý (E551) (pozri časť 2 Liek QINLOCK obsahuje laktózu).

Ako vyzerá liek QINLOCK a obsah balenia

Tablety QINLOCK sú biele až sivobiele, oválne, s vyrazeným označením „DC1“ na jednej strane.

Každá fľaša je vybavená detským bezpečnostným uzáverom a obsahuje 30 alebo 90 tabliet a desikant. Fľaše sú vybavené hliníkovou fóliou/polyetylénovým (PE) poistným krúžkom. Desikant je materiál absorbujúci vlhkosť, naplnený v malom obale, ktorý chráni tablety pred vlhkosťou. Vrecko s desikantom majte vždy vo fľaši a nejedzte ho.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Atrium Building 4th Floor

Strawinskylaan 3051

1077ZX, Amsterdam

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., NL

Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +318006333435

e-mail: medicalinformation@deciphera.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre ripretinib dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa rizika z klinických skúšaní, literatúry, spontánných hlásení a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku považuje výbor PRAC príčinný vzťah medzi ripretinibom a malígnym melanómom za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich ripretinib sa majú príslušne upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ripretinib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) ripretinib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).