

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

QINLOCK 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg ripretiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 179 mg monohidrata laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bele do umazano bele ovalne tablete, velikosti približno 9×17 mm, z vtisnjeno oznako „DC1“ na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo QINLOCK je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim gastrointestinalnim stromalnim tumorjem (GIST), ki so bili predhodno zdravljeni s tremi ali več zaviralci kinaze, vključno z imatinibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo QINLOCK smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 150 mg ripretiniba (tri 50-miligramske tablete) enkrat na dan, in sicer vsak dan ob istem času, s hrano ali brez nje.

Če bolnik ne vzame odmerka zdravila QINLOCK v osmih urah od časa, ko ga po navadi jemlje, mu je treba naročiti, naj izpuščen odmerk vzame čim prej, naslednjega pa nato po običajnem razporedu. Če bolnik ne vzame odmerka več kot osem ur od časa, ko ga po navadi jemlje, mu je treba naročiti, naj izpuščenega odmerka ne vzame in preprosto nadaljuje z običajnim razporedom odmerjanja naslednji dan.

Če bolnik po jemanju zdravila QINLOCK bruha, ne sme vzeti nadomestnega odmerka in mora nadaljevati z razporedom odmerjanja naslednji dan ob običajnem času.

Zdravljenje z zdravilom QINLOCK je treba nadaljevati, dokler obstaja korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerjanja

Glede na varnost in prenašanje zdravila pri posamezniku je morda potrebna prekinitev odmerjanja ali zmanjšanje odmerka. Priporočeno zmanjšanje odmerka pri neželenih učinkih je 100 mg peroralno enkrat dnevno.

Pri bolnikih, ki ne prenesejo odmerka 100 mg peroralno enkrat dnevno, je treba zdravljenje z zdravilom QINLOCK trajno prekiniti. Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila QINLOCK pri neželenih učinkih so navedene v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerkov pri neželenih učinkih

Neželeni učinki	Resnost ^a	Prilagoditve odmerka zdravila QINLOCK
Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (PPES) (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	Stopnja 2	- Zdravljenje odložite do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne vrednosti. Če se stanje izboljša v sedmih dneh, nadaljujte z enakim odmerkom, v nasprotnem primeru nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ohrani na stopnji ≤ 1 ali izhodiščni vrednosti vsaj 28 dni, razmislite o ponovnem stopnjevanju. - Če se sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske ponovi, odložite zdravljenje do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščne vrednosti in nato nadaljujte z zmanjšanim odmerkom, ne glede na čas do izboljšanja.
	Stopnja 3	- Zdravljenje odložite vsaj za sedem dni ali do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne vrednosti (največ 28 dni). Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ohrani na stopnji ≤ 1 ali izhodiščni vrednosti vsaj 28 dni, razmislite o ponovnem stopnjevanju.
Hipertenzija (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	Stopnja 3	- Pri simptomu je treba zdravljenje prekiniti, dokler simptomi ne izginejo in se krvni tlak uravna. - Če se krvni tlak uravna na stopnjo ≤ 1 ali izhodiščno vrednost, nadaljujte z enakim odmerkom, v nasprotnem primeru nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se hipertenzija stopnje 3 ponovi, odložite zdravljenje, dokler simptomi ne izginejo in se krvni tlak uravnan. Nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.
	Stopnja 4	Zdravljenje trajno prekinite.
Sistolična disfunkcija levega prekata (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	Stopnja 3 ali 4	Zdravljenje trajno prekinite.
Artralgija ali mialgija (glejte poglavje 4.8)	Stopnja 2	- Zdravljenje odložite do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne vrednosti. Če se stanje izboljša v sedmih dneh, nadaljujte z enakim odmerkom, v nasprotnem primeru nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ohrani na stopnji ≤ 1 ali izhodiščni vrednosti vsaj 28 dni, razmislite o ponovnem stopnjevanju. - Če se artralgija ali mialgija ponovi, odložite zdravljenje do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščne

		vrednosti in nato nadaljujte z zmanjšanim odmerkom, ne glede na čas do izboljšanja.
	Stopnja 3	• Zdravljenje odložite vsaj za sedem dni ali do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne vrednosti (največ 28 dni). Nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. • Če se stanje ohrani na stopnji ≤ 1 ali izhodiščni vrednosti vsaj 28 dni, razmislite o ponovnem stopnjevanju.
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	Stopnja 3 ali 4	• Zdravljenje odložite do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne vrednosti (največ 28 dni) in nato nadaljujte z zmanjšanim odmerkom; sicer zdravljenje trajno prekinite. • Če se neželeni učinek vsaj 28 dni ne ponovi, razmislite o ponovnem stopnjevanju. • Če se ponovi stopnja 3 ali 4, zdravljenje trajno prekinite.

^a Stopnje v skladu z enotnimi terminološkimi merili za neželene učinke, različica 4.03, Nacionalni inštitut za zdravljenje raka (NCI CTCAE, v4.03).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Sočasni uporabi zdravil, ki so močni ali zmerni induktorji CYP3A, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če je treba sočasno uporabiti močan ali zmerni induktor CYP3A, se lahko med sočasno uporabo pogostnost odmerjanja zdravila QINLOCK poveča. Pri močnih induktorjih se lahko odmerek s 150 mg enkrat na dan poveča na 150 mg dvakrat na dan. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo QINLOCK dvakrat na dan in ne vzamejo odmerka v štirih urah od časa, ko ga po navadi jemljejo, je treba naročiti, naj izpuščen odmerek vzamejo čim prej, naslednjega pa nato po običajnem razporedu. Če bolnik ne vzame odmerka več kot štiri ure od časa, ko ga običajno jemlje, mu je treba naročiti, naj izpuščenega odmerka ne vzame in preprosto nadaljuje z običajnim razporedom odmerjanja. Pri teh bolnikih se priporoča natančno spremljanje splošne učinkovitosti in varnosti zdravila.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). O bolnikih s hudo okvaro ledvic [očistek kreatinina (CLcr) < 30 ml/min] je na voljo le malo kliničnih podatkov. Priporočeni odmerek zdravila QINLOCK pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni bil določen (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Priporočeni odmerek zdravila QINLOCK pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni bil določen. Pri teh bolnikih se priporoča natančno spremljanje splošne varnosti zdravila (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

V kliničnih študijah niso opazili klinično pomembnih razlik med starejšimi (starimi > 65 let) in mlajšimi bolniki (starimi ≤ 65 let in ≥ 18 let) (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila QINLOCK pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1). Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo QINLOCK je namenjeno peroralni uporabi.

Tablete je treba jemati vsak dan ob istem času, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnikom naročiti, naj tablete pogoltnejo cele in jih ne žvečijo, razpolovijo ali zdrobijo. Bolniki tablet ne smejo zaužiti, če so zlomljene, razpokane ali kako drugače poškodovane, ker morebitni učinki teh sprememb niso bili ocenjeni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES)

Pri bolnikih, zdravljenih z ripretinibom, se je pojavil sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (glejte poglavje 4.8). Glede na resnost je treba zdravljenje z ripretinibom prekiniti in ga nato nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija

Pri zdravljenju z ripretinibom so opazili hipertenzijo (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z ripretinibom se ne sme uvesti, če krvni tlak ni ustrezno nadzorovan. Krvni tlak je treba spremljati, kot je klinično indicirano. Glede na resnost je treba zdravljenje z ripretinibom prekiniti in ga nato bodisi nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom bodisi trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje

Pri zdravljenju z ripretinibom so opazili srčno popuščanje (vključno s srčnim popuščanjem, akutnim srčnim popuščanjem, akutnim popuščanjem levega prekata in diastolično disfunkcijo) (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z ripretinibom in med njim je treba iztisni delež oceniti z ehokardiogramom ali radioizotopsko ventrikulografijo (MUGA), kot je klinično indicirano. Pri sistolični disfunkciji levega prekata stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z ripretinibom trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Varnost ripretiniba pri bolnikih z izhodiščnim iztisnim deležem levega prekata, manjšim od 50 %, ni bila ocenjena.

Maligne bolezni kože

Pri bolnikih, ki so prejeli ripretinib, so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (CuSCC – cutaneous squamous cell carcinoma) in melanomu (glejte poglavje 4.8). Ob uvedbi zdravljenja z ripretinibom in sistematično med zdravljenjem je treba opravljati dermatološke ocene. Sumljive kožne lezije je treba obravnavati z izrezovanjem in dermatopatološko oceno. Zdravljenje z ripretinibom je treba nadaljevati v enakem odmerku.

Zapleti pri celjenju ran

Uradnih študij o oceni učinka ripretiniba na celjenje ran niso izvedli. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo signalno pot žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF), se lahko pojavijo oslabljeni zapleti pri celjenju ran. Zato lahko ripretinib negativno vpliva na celjenje ran.

Zdravljenje z ripretinibom je treba prekiniti vsaj tri dni pred manjšim kirurškim posegom in po njem ter vsaj pet dni pred večjim kirurškim posegom in po njem. Na podlagi klinične presoje ustreznosti celjenja rane se lahko zdravljenje z ripretinibom po kirurškem posegu nadaljuje.

Toksičnost za zarodek in plod

Na podlagi ugotovitev iz študij na živalih lahko ripretinib škoduje plodu, če se uporablja pri nosečnicah (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Priporočljivo je, da se ženskam svetuje, naj se med jemanjem ripretiniba izogibajo nosečnosti. Pred začetkom zdravljenja z ripretinibom in med njim je treba pri ženskah v rodni dobi preveriti, ali so noseče. Ženske v rodni dobi in partnerji žensk v rodni dobi morajo med zdravljenjem z ripretinibom in še najmanj en teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Učinkov ripretiniba na kontracepcijske steroide niso proučevali. Če se uporabljajo sistemski kontracepcijski steroidi, je treba dodatno uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo.

Fototoksičnost

Ripretinib kaže možnost fototoksičnosti (glejte poglavje 5.3). Bolnikom je priporočljivo svetovati, naj se zaradi tveganja fototoksičnosti, povezanega z ripretinibom, izogibajo izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi, solarnim svetilkam in drugim virom ultravijoličnega sevanja ali jo zmanjšajo. Bolnikom je treba naročiti, naj uporabijo ukrepe, kot so zaščitna oblačila (dolgi rokavi in pokrivalo) in sredstva za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem (SPF).

Zaviralci in induktorji CYP3A

Ripretinib je substrat CYP3A. Sočasno dajanje ripretiniba z močnim zaviralcem induktorja CYP3A in P-glikoproteina (P-gp) itrakonazolom je povečalo izpostavljenost ripretinibu v plazmi (glejte poglavje 4.5). Pri dajanju ripretiniba sočasno s snovmi, ki so močni zaviralci CYP3A in P-glikoproteina, je potrebna previdnost.

Sočasno dajanje ripretiniba z močnim induktorjem CYP3A rifampicinom je zmanjšalo izpostavljenost ripretinibu v plazmi. Zato se je treba kronični uporabi snovi, ki so močni ali zmerni induktorji CYP3A, sočasno z ripretinibom izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pomembne informacije o nekaterih pomožnih snoveh

Zdravilo QINLOCK vsebuje laktozo.

Bolniki z redkimi dednimi težavami galaktozne intolerance, popolnega pomanjkanja laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ripretinib in njegov aktivni presnovek DP-5439 se v glavnem izločata s CYP3A4/5 ter sta substrata P-gp in proteina za odpornost na raka dojke (BCRP).

Učinek drugih zdravil na ripretinib

Učinek močnih zaviralcev CYP3A/P-gp

Sočasna uporaba itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A) in tudi zaviralca P-gp je povečala vrednost C_{max} ripretiniba za 36 %, vrednost $AUC_{0-\infty}$ pa za 99 %. Vrednost C_{max} DP-5439 je bila nespremenjena; vrednost $AUC_{0-\infty}$ pa se je povečala za 99 %. Močne zaviralce CYP3A/P-gp (npr. ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, itrakonazol, ritonavir, posakonazol in vorikonazol) je treba uporabljati previdno, bolnike pa je treba spremljati. Uživanja grenivkega soka ne priporočajo.

Učinek induktorjev CYP3A

Sočasna uporaba zdravila QINLOCK in močnega induktorja CYP3A rifampicina je zmanjšala vrednost C_{max} ripretiniba za 18 %, vrednost $AUC_{0-\infty}$ pa za 61 %, vrednost $AUC_{0-\infty}$ DP-5439 je zmanjšala za 57 %, vrednost C_{max} DP-5439 pa povečala za 37 %.

Sočasni uporabi zdravila QINLOCK z močnimi induktorji CYP3A (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, fenobarbital in šentjanževka) in zmernimi induktorji CYP3A (npr. efavirenz in etravirin) se je zato treba izogibati. Če je treba sočasno uporabiti močan ali zmeren induktor CYP3A, se v obdobju sočasne uporabe pogostnost odmerjanja zdravila QINLOCK lahko poveča. Pri močnih induktorjih se lahko odmerek s 150 mg enkrat na dan poveča na 150 mg dvakrat na dan. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo QINLOCK dvakrat na dan in ne vzamejo odmerka v štirih urah od časa, ko ga po navadi jemljejo, je treba naročiti, naj izpuščen odmerek vzamejo čim prej, naslednjega pa nato po običajnem razporedju. Če bolnik ne vzame odmerka več kot štiri ure od časa, ko ga običajno jemlje, mu je treba naročiti, naj izpuščenega odmerka ne vzame in preprosto nadaljuje z običajnim razporedom odmerjanja. Spremljajte klinični odziv in prenašanje zdravila.

Učinek snovi, ki zmanjšujejo izločanje kisline

Pri sočasni uporabi zdravila QINLOCK in pantoprazola (zaviralca protonske črpalke) niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti ripretinibu in DP-5439 v plazmi.

Sistemi za prenašanje zdravil

Na podlagi podatkov *in vitro* je treba zdravila, ki so zaviralci BCRP (npr. ciklosporin A, eltrombopag), v kombinaciji z zdravilom QINLOCK uporabljati previdno, saj so možne povečane plazemske koncentracije ripretiniba ali DP-5439.

Učinek ripretiniba na druga zdravila

Substrati za izooblike CYP

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko ripretinib zavira CYP2C8. Zdravilo QINLOCK je treba v kombinaciji s substrati CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) uporabljati previdno, saj lahko sočasna uporaba poveča izpostavljenost substratom CYP2C8.

Neto učinek zaviranja CYP3A4 v črevesju *in vivo* ter sistemska indukcija CYP3A4 nista znana. Pri sočasni uporabi ripretiniba z občutljivimi substrati encima CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, takrolimus) ali tistimi, ki se večinoma presnavljajo v črevesju (npr. midazolam), priporočajo previdnost.

Ripretinib in DP-5439 sta *in vitro* inducirala CYP2B6. Sočasna uporaba ripretiniba s substrati CYP2B6 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. efavirenz) lahko zmanjša njihovo učinkovitost. Ripretinib in DP-5439 sta *in vitro* uravnavala CYP1A2. Sočasna uporaba ripretiniba s substrati CYP1A2 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. tizanidin) lahko poveča koncentracije, zato se priporoča spremljanje.

Ni znano, ali lahko ripretinib zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato morajo ženske, ki uporabljajo sistemsko delujoča hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabljati pregradno metodo.

Sistemi za prenašanje zdravil

Študije *in vitro* so pokazale, da je ripretinib zaviralec P-gp in BCRP. DP-5439 je substrat P-gp in BCRP. DP-5439 je zaviralec BCRP in proteina 1, ki vsebujeta več zdravil in toksinov (MATE-1).

Zdravila, ki so substrati P-gp z ozkimi terapevtskimi indeksi (npr. digoksin, dabigatran eteksilat), je treba v kombinaciji z zdravilom QINLOCK uporabljati previdno, ker obstaja verjetnost povečane koncentracije teh substratov v plazmi.

Zdravilo QINLOCK je treba v kombinaciji s substrati BCRP (npr. rosuvastatin, sulfasalazin in irinotekan) ter substrati MATE-1 (npr. metformin) uporabljati previdno, saj lahko sočasna uporaba zdravila QINLOCK s substrati BCRP in MATE-1 povzroči povečanje njihove izpostavljenosti. Kliničnih študij s substrati BCRP ali MATE-1 niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi in partnerji žensk v rodni dobi morajo biti obveščeni, da lahko zdravilo QINLOCK škoduje plodu, in morajo med zdravljenjem z zdravilom QINLOCK in najmanj en teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom QINLOCK in med njim je treba pri ženskah v rodni dobi preverjati, ali so noseče.

Učinkov zdravila QINLOCK na kontracepcijske steroide niso preučevali. Če se za kontracepcijo uporabljajo sistemski steroidi, je treba dodatno uporabljati pregradno metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi ripretiniba pri nosečnicah ni.

Na podlagi mehanizma delovanja obstaja sum, da ripretinib škoduje plodu, če se uporablja med nosečnostjo, študije na živalih pa so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Zdravilo QINLOCK se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje s ripretinibom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

Dojenje

Ni znano, ali se ripretinib/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom QINLOCK je treba dojenje prekiniti in ne dojeti vsaj še en teden po zadnjem odmerku.

Plodnost

Podatkov o učinku ripretiniba na plodnost pri človeku ni. Na podlagi izsledkov študij na živalih lahko zdravljenje z zdravilom QINLOCK ogrozi plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo QINLOCK nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so po uporabi zdravila QINLOCK poročali o utrujenosti. Če se pri bolniku pojavi utrujenost, lahko to vpliva na njegovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V dvojno slepi, randomizirani (2 : 1), s placebom kontrolirani študiji 3. faze (INVICTUS) je bilo 129 preskušancev z diagnozo napredovalega gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST), ki so se predhodno neuspešno zdravili z najmanj tremi odobrenimi vrstami zdravljenja, randomiziranih za zdravilo QINLOCK (n = 85) ali placebo (n = 44) (glejte poglavje 5.1). V študiji 1. faze DCC-2618-01-001 je sodelovalo skupaj 277 bolnikov z napredovalimi malignimi boleznimi, 218 bolnikov pa so zdravili s priporočenim odmerkom 2. faze 150 mg zdravila QINLOCK enkrat na dan.

Srednji čas (mediana) zdravljenja pri zdravilu QINLOCK v dvojno slepem obdobju študije INVICTUS je bil 5,49 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki (≥ 25 %) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom QINLOCK, v skupni populaciji za oceno varnosti zdravila (n = 392), so bili utrujenost (51,0 %), alopecija (50,8 %), navzea (39,8 %), mialgija (37,8 %), zaprtje (37,2 %), driska (32,7 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (29,8 %), zmanjšanje telesne mase (26,5 %) in bruhanje (25,8 %).

Neželeni učinki (≥ 10 do < 25 %), ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom QINLOCK, v skupni populaciji za oceno varnosti zdravila (n = 392), so bili zvišanje lipaze (23,7 %), mišični krči (23,7 %), artralgijska (21,2 %), glavobol (20,7 %), dispneja (20,2 %), hipertenzija (19,4 %), suha koža (17,6 %), bolečine v hrbtu (15,6 %), kašelj (15,6 %), zvišan bilirubin v krvi (14,0 %), periferni edem (13,8 %), hipofosfatemija (12,2 %), bolečine v udih (12,0 %), pruritus (11,0 %) in seboroična keratoza (11,0 %).

Neželeni učinki stopnje 3/4 (≥ 2 %), ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom QINLOCK, v skupni populaciji za oceno varnosti zdravila (n = 392), so bili zvišanje lipaze (14,8 %), anemija (14,0 %), bolečine v trebuhu (8,2 %), hipertenzija (6,9 %), utrujenost (4,1 %), hipofosfatemija (4,1 %), bruhanje (2,6 %), dispneja (2,0 %), driska (2,0 %) in zvišan bilirubin v krvi (2,0 %). Resni neželeni učinki (≥ 1 %), ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom QINLOCK, so bili anemija (3,8 %), dispneja (2,3 %), bruhanje (2,0 %), navzea (1,8 %), utrujenost (1,5 %), zvišan bilirubin v krvi (1,3 %), zaprtje (1,0 %) in mišična oslabelost (1,0 %).

Preglednica z neželenimi učinki

Celotni varnostni profil zdravila QINLOCK temelji na združenih podatkih 392 bolnikov (skupna populacija za oceno varnosti zdravila), ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila. Pri odraslih bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi sta bili izvedeni dve klinični študiji z zdravilom QINLOCK, ki sta bili glavna osnova za celovito oceno varnosti: ključna študija 3. faze pri odraslih bolnikih z GIST,

študija DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (glejte poglavje 5.1) in odprta prva študija pri ljudeh, v kateri so sodelovali odrasli bolniki z napredovalimi malignimi boleznimi (študija DCC-2618-01-001).

Dvojno slepo obdobje študije INVICTUS je bilo glavna osnova za določanje neželenih učinkov. Neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem in so bili vsaj za 5 % večji v kraku z zdravilom QINLOCK kot v kraku s placebom, in neželeni učinki, ki so bili v študiji INVICTUS vsaj 1,5-krat večji v kraku z zdravilom QINLOCK kot v kraku s placebom, so bili upoštevani kot neželeni učinki zdravila. Neželene učinke, ki so se pojavili med zdravljenjem in so bili ugotovljeni v študiji INVICTUS, so ocenili tudi v skupni populaciji za oceno varnosti zdravila (n = 392). Ti dogodki so bili v skladu z oceno sponzorja upoštevani kot neželeni učinki. Razvrščeni so po organskih sistemih, za opis določene reakcije in njenih simptomov ter povezanih stanj pa je uporabljen najprimernejši izraz po MedDRA.

Resnost neželenih učinkov zdravila je bila ocenjena na podlagi skupnih terminoloških meril za neželene učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), ki opredeljujejo stopnjo 1 = blaga, stopnjo 2 = zmerna, stopnjo 3 = huda, stopnjo 4 = smrtno nevarna in stopnjo 5 = smrt.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) in je prikazana v preglednici 2. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji INVICTUS in študiji DCC-2618-01-001

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Zelo pogosti	seboroična keratoza
Pogosti	melanocitni nevus, papilom na koži, ploščatocelični karcinom kože ^a , fibrozni histiocitomi
Občasni	maligni melanom
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	hipofosfatemija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	depresija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	periferna senzorična nevropatija
Srčne bolezni	
Pogosti	srčno popuščanje ^b , tahikardija
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	hipertenzija ^c
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	slabost, zaprtost, driska, bruhanje
Pogosti	stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	alopecija, PPES, suha koža, pruritus
Pogosti	hiperkeratoza, makulopapulozni izpuščaj, generalizirani pruritus, akneiformni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mialgija, mišični krči, artralgiya, bolečine v hrbtu, bolečine v udih
Pogosti	mišična oslabelost, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	

Zelo pogosti	utrujenost, periferni edem
Preiskave	
Zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase, zvišanje lipaze, zvišanje bilirubina v krvi
Pogosti	zvišana raven alanin aminotransferaze

^a Ploščatocelični karcinom kože (ploščatocelični karcinom kože, keratoakantom, ploščatocelični karcinom glave in vratu)

^b Srčno popuščanje (srčno popuščanje, akutno popuščanje levega prekata, akutno srčno popuščanje, diastolična disfunkcija)

^c Hipertenzija (hipertenzija, zvišan krvni tlak)

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije (PPES)

V dvojno slepem obdobju študije INVICTUS so o sindromu palmarno-plantarne eritrodizesteziije poročali pri 19 od 85 (22,4 %) bolnikov v kraku z zdravilom QINLOCK, v kraku s placebom pa pri nobenem bolniku. Zaradi sindroma palmarno-plantarne eritrodizesteziije je bilo treba odmerjanje ukiniti pri 1,2 % bolnikov, odmerjanje prekiniti pri 3,5 % bolnikov in odmerek zmanjšati pri 2,4 % bolnikov. Vsi dogodki so bili blagi ali zmerni (58 % stopnje 1 in 42 % stopnje 2).

V skupni populaciji za oceno varnosti zdravila se je sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije pojavil pri 29,8 % od 392 bolnikov, vključno z neželenimi učinki stopnje 3 pri 0,5 % bolnikov. Srednji čas (mediana) do pojava in trajanja prvega dogodka je bil 8,1 tedna (razpon: od 0,3 tedna do 112,1 tedna) in 24,3 tedna (razpon: od 0,9 tedna do 191,7 tedna). Za dodatne informacije glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Hipertenzija

V dvojno slepem obdobju študije INVICTUS je bila incidenca hipertenzije (vsi dogodki ne glede na vzročno povezavo) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo QINLOCK (15,3 %), večja kot pri 4,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V skupni populaciji za oceno varnosti zdravila se je hipertenzija pojavila pri 19,4 % od 392 bolnikov, vključno z neželenimi učinki stopnje 3 pri 6,9 % bolnikov. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Srčno popuščanje

V dvojno slepem obdobju študije INVICTUS se je srčno popuščanje (vsi dogodki ne glede na vzročno povezavo) pojavilo pri 1,2 % od 85 bolnikov, ki so prejeli zdravilo QINLOCK. Zaradi srčnega popuščanja je bilo treba odmerjanje ukiniti pri 1,2 % od 85 bolnikov, ki so prejeli zdravilo QINLOCK.

V skupni populaciji za oceno varnosti zdravila se je srčno popuščanje pojavilo pri 1,5 % od 392 bolnikov, vključno z neželenimi učinki stopnje 3 pri 1,0 % bolnikov.

V skupni populaciji za oceno varnosti zdravila je imelo 299 od 392 bolnikov izhodiščni ehokardiogram in vsaj en ehokardiogram po izhodišču. Iztisni delež levega prekata stopnje 3 se je zmanjšal pri 4,0 % od 299 bolnikov.

Za dodatne informacije glejte poglavje 4.4.

Maligne bolezni kože

V dvojno slepem obdobju študije INVICTUS so o ploščatoceličnem karcinomu kože (vsi dogodki ne glede na vzročno povezavo) poročali pri 5,9 % od 85 bolnikov, ki so prejeli zdravilo QINLOCK. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo, niso poročali o pojavu ploščatoceličnega karcinoma na koži. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.2 in 4.4.

V skupni populaciji za oceno varnosti zdravila se je ploščatocelični karcinom kože pojavil pri 8,7 % od 392 bolnikov, vključno z neželenimi učinki stopnje 3 pri 0,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifični antidot za preveliko odmerjanje pri zdravilu QINLOCK ni znan.

Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba zdravljenje z zdravilom QINLOCK takoj prekiniti, zdravstveni delavec mora uvesti najboljšo podporno oskrbo, bolnika pa je treba opazovati do klinične stabilizacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, drugi zaviralci protein kinaze; oznaka ATC: L01EX19

Mehanizem delovanja

Ripretinib je nov zaviralec tirozin-kinaze, ki zavira KIT proto-onkogeni receptor tirozin kinazo in kinazo PDGFRA, vključno z mutacijo divjega tipa ter primarno in sekundarno mutacijo. Ripretinib zavira tudi druge kinaze *in vitro*, kot so PDGFRB, TIE2, VEGFR2 in BRAF.

Klinična učinkovitost in varnost

INVICTUS (študija DCC-2618-03-001)

Učinkovitost in varnost zdravila QINLOCK so ocenili v randomizirani (2 : 1), dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (študija INVICTUS) pri bolnikih z neresektabilnimi, lokalno napredovalimi ali metastatskimi GIST, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj tremi zdravili proti raku, vključno z imatinibom, sunitinibom in regorafenibom, ali pa teh zdravil ne prenašajo. Randomizacija je bila stratificirana po predhodnih vrstah zdravljenja (3 proti ≥ 4) in stanju zmogljivosti po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 proti 1 ali 2).

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), ki je temeljilo na oceni bolezni s slepim neodvisnim osrednjim pregledom (BICR – blinded independent central review) z uporabo prilagojenih meril RECIST 1.1, pri katerih limfni vozli in kostne lezije niso bili ciljne lezije, postopoma rastoč nov vozle tumorja znotraj predhodno obstoječe tumorske mase pa mora izpolnjevati posebna merila, da se šteje za nedvoumni dokaz o napredovanju. Sekundarne končne točke učinkovitosti so vključevale objektivno stopnjo odziva (ORR – objective response rate) glede na slepi neodvisni osrednji pregled, celokupno preživetje (OS – overall survival) in zdravstveno stanje, o katerem so poročali bolniki, fizično funkcijo (PF – physical function) in funkcijo vloge (RF – role function).

Preskušanci so bili randomizirani za peroralno jemanje 150 mg zdravila QINLOCK (n = 85) ali placeba (n = 44) enkrat na dan v 28-dnevnih zaporednih ciklih. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. V času napredovanja bolezni so bili posamezni kraki zdravljenja razkriti na podlagi ocene slepega neodvisnega osrednjega pregleda, vsem bolnikom v skupini s placebom pa je bilo omogočeno, da preidejo na zdravilo QINLOCK.

Demografske značilnosti so bile naslednje: mediana starosti 60 let (29–83 let), pri čemer je bilo 79 (61,2 %) bolnikov starih med 18 in 64 let, 32 (24,8 %) bolnikov med 65 in 74 let ter 18 (13,9 %) bolnikov v starosti ≥ 75 let (randomiziran ni bil noben bolnik, star ≥ 85 let); moški (56,6 %); belci

(75,2 %); stanje zmogljivosti po ECOG 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) ali 2 (8,5 %). Triinšestdeset odstotkov (63 %) bolnikov je prejelo tri predhodna zdravljenja, približno 37 % pa štiri ali več predhodnih zdravljenj. Šestinšestdeset odstotkov (66 %) bolnikov, randomiziranih za placebo, je v odprtem obdobju študije prešlo na zdravilo QINLOCK.

Pri primarni analizi (datum zaključka podatkov 31. maj 2019) so v študiji INVICTUS zdravilo QINLOCK primerjali s placebo. Študija zdravila QINLOCK je pri vseh ocenjenih podskupinah bolnikov pokazala koristi za preživetje brez napredovanja bolezni. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni, določena s slepim neodvisnim osrednjim pregledom (meseči) (95-odstotni IZ), je bila 6,3 (4,6; 6,9) za zdravilo QINLOCK in 1,0 (0,9; 1,7) za placebo, razmerje tveganja (95-odstotni IZ) 0,15 (0,09; 0,25) vrednost $p < 0,0001$. Sekundarna končna točka objektivne stopnje odziva (%) je bila 9,4 (4,2; 18) za zdravilo QINLOCK v primerjavi z 0 (0; 8) za placebo, vrednost p je bila 0,0504 in ni bila statistično pomembna. Mediana celokupnega preživetja (meseči) (95-odstotni IZ) je bila 15,1 (12,3; 15,1) pri zdravilu QINLOCK v primerjavi s 6,6 (4,1; 11,6) pri placebo, nominalna vrednost p pa je znašala 0,0004. Statistična značilnost celokupnega preživetja ni bila ocenjena na podlagi postopka zaporednega preskušanja za sekundarne končne točke objektivne stopnje odziva in celokupnega preživetja.

Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni, objektivne stopnje odziva in celokupnega preživetja iz novejšega zaključka podatkov (10. avgust 2020) so prikazani v preglednici 3 ter slikah 1 in 2. Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni so bili po podskupinah podobni glede na starost, spol, regijo, status ECOG in število predhodnih ciklov zdravljenja.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti iz študije INVICTUS (10. avgusta 2020)

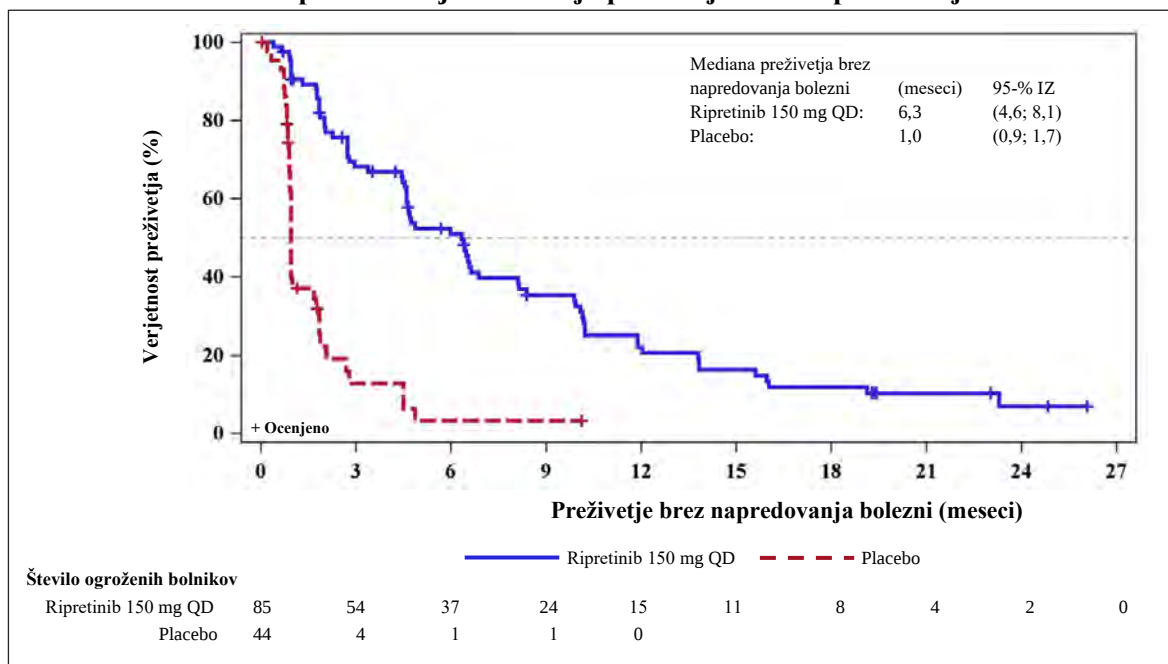
	Zdravilo QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
Preživetje brez napredovanja bolezni ^a		
Število dogodkov (%)	68 (80)	37 (84)
Napredujoča bolezen	62 (73)	32 (73)
Smrti primeri	6 (7)	5 (11)
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči) (95-odstotni IZ)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
Objektivna stopnja odziva ^a		
Objektivna stopnja odziva (%)	11,8	0
(95-odstotni IZ)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
Celokupno preživetje		
Število smrtnih primerov (%)	44 (52)	35 (80)
Mediana celokupnega preživetja (meseči) (95-odstotni IZ)	18,2 (13,1; ocena ni mogoča)	6,3 (4,1; 10,0)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

BICR = slepi neodvisni osrednji pregled; IZ = interval zaupanja; HR = razmerje tveganja; ORR = objektivna stopnja odziva; NE = ocena ni mogoča; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; OS = celokupno preživetje

^a Ocenjeno na podlagi slepega neodvisnega osrednjega pregleda.

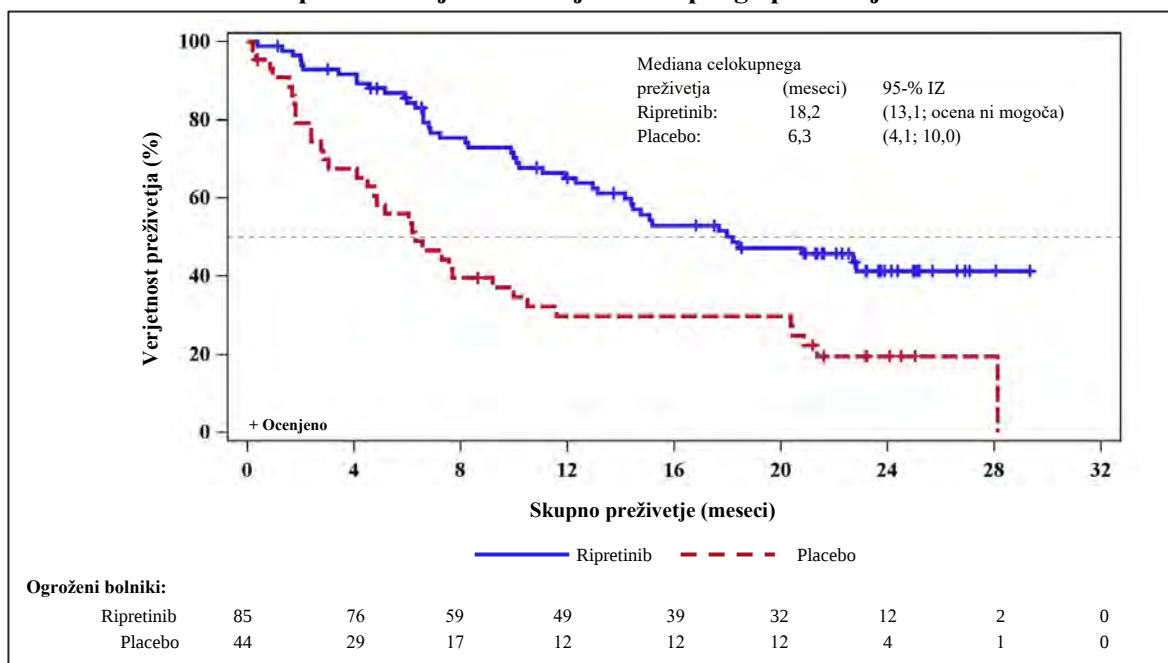
^b Razmerje ogroženosti temelji na Coxovem regresijskem modelu sorazmernih tveganj. Ta model vključuje dejavnike zdravljenja in randomizirane stratifikacijske dejavnike kot fiksne dejavnike.

Slika 1: INVICTUS Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni^a



^a Podatki zaključeni 10. avgusta 2020

Slika 2: INVICTUS Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja^a



^a Podatki zaključeni 10. avgusta 2020

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom QINLOCK za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ripretinib doseže največje plazemske koncentracije pri mediani štirih ur po peroralnem jemanju enkratnega odmerka ripretiniba 150 mg (v obliki treh tablet, od katerih vsaka vsebuje 50 mg).

Povprečna vrednost (CV %) $AUC_{0-\infty}$ po enkratnem odmerku 150 mg ripretiniba je bila 9 856 (39 %) za ripretinib in 8 146 (56 %) ng•h/ml za DP-5439.

Pri jemanju z obrokom z visoko vsebnostjo maščob sta se vrednosti AUC_{0-24} in C_{max} za ripretinib povečali za 30 % oziroma 22 %. Vrednosti AUC_{0-24} in C_{max} za DP-5439 sta bili večji za 47 % oziroma 66 %.

Porazdelitev

Ripretinib in njegov aktivni presnovek DP-5439 se vežeta na beljakovine v plazmi pri ≥ 99 %. Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V_{ss}/F) (CV %) je približno 302 (35 %) l za ripretinib in 491 (38 %) l za DP-5439.

Biotransformacija

CYP3A4/5 je glavni presnavljalec ripretiniba in njegovega aktivnega presnovka DP-5439, CYP2C8 in CYP2D6 pa sta manj pomembna presnavljalca.

Izločanje

Po peroralnem jemanju 150 mg enkratnega odmerka ripretiniba pri ljudeh je bil povprečni (CV %) navidezni peroralni očistek (CL/F) 15,2 (39 %) pri ripretinibu in 17,9 (56 %) l/h pri DP-5439. Povprečni razpolovni čas ($t_{1/2}$) je bil pri ripretinibu 12,6 (17 %) ure, pri DP-5439 pa 15,6 (23 %) ure.

Sistemska izločanje ripretiniba primarno ni bilo pripisano ledvicam, ker se je 0,02 % oziroma 0,1 % odmerka ripretiniba izločilo v obliki ripretiniba in DP-5439 v urinu, 34 % oziroma 6 % odmerka ripretiniba pa v obliki ripretiniba in DP-5439 v blatu.

Sorazmernost odmerka

V razponu odmerkov 20–250 mg se je izkazalo, da je bila farmakokinetika ripretiniba in DP-5439 manj sorazmerna z odmerkom, zlasti pri odmerkih ripretiniba, večjih od 150 mg.

Časovna odvisnost

Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v 14 dneh.

Posebne populacije

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki zdravila QINLOCK glede na starost (od 19 do 87 let), spol, raso (bela, črna in azijska), telesno maso (od 39 do 138 kg) in tumor (gastrointestinalni stromalni tumorji ali drugi čvrsti tumorji) niso opazili.

Bolniki z okvaro ledvic

V kliničnih študijah niso opazili pomembnih razlik v izpostavljenosti med bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–89 ml/min, ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo), in bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Na podlagi farmakokinetične analize populacije pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Farmakokinetika in varnost zdravila QINLOCK pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 ml/min, ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo) sta omejeni. Za bolnike s hudo okvaro ledvic priporočil za odmerjanje ni mogoče dati (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro jeter

V kliničnih študijah niso opazili pomembnih razlik v izpostavljenosti med bolniki z blago (skupna količina bilirubina $\leq$ zgornje meje normalne vrednosti (ULN) in AST $>$ ULN ali skupna količina bilirubina $>$ ULN do $\leq 1,5 \times$ ULN in morebitne AST) okvaro jeter in bolniki z normalnim delovanjem jeter. Na podlagi farmakokinetične analize populacije pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Farmakokinetika in varnost zdravila QINLOCK pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter nista bili raziskani; v tej podskupini priporočil za odmerjanje ni mogoče dati (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil ripretiniba je bil pri podganah in psih ocenjen za največ 13 tednov. Pri podganah so zabeležili vnetne odzive, ki so bili soodvisni od sprememb na koži (razbarvana koža, lezije) (približno 1,12-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri 150 mg enkrat na dan). Pri obeh vrstah so poročali o povečani dejavnosti jetrnih encimov (približno 1,12-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 150 mg enkrat na dan za podgane in 1,3-kratnik izpostavljenost za pse). Pri psih so se pojavili gastrointestinalni učinki (bruhanje in/ali nenormalno blato) (približno 1,3-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 150 mg enkrat na dan) in vnetni odzivi, ki se kažejo kot neželene kožne lezije (približno 0,14-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 150 mg enkrat na dan).

Rakotvornost

Študije rakotvornosti ripretiniba niso bile izvedene.

Genotoksičnost

Pri mikronukleus testu *in vitro* so ugotovili, da je ripretinib pozitiven. Ripretinib ni bil mutagen pri testu povratnih bakterijskih mutacij *in vitro* (Amesov test) in tudi ne pri mikronukleus testu v podganjem kostnem mozgu *in vivo*, s čimer je dokazana odsotnost pomembnega genotoksičnega tveganja.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Namenskih študij o plodnosti pri živalskih samcih in samicah z ripretinibom niso izvedli. Vendar pa so v 13-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri samcih podgan ugotovili degeneracijo v semenskem epiteliju mod in celičnih izločkov epididimisa, in sicer pri samcih, ki so prejeli 30 mg/kg/dan ali 300 mg/kg/dan, vendar so toksičnost kot dovolj resno za vpliv na razmnoževanje ocenili le pri odmerku 300 mg/kg/dan (približno 1,4-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 150 mg enkrat na dan).

V ključni študiji razvoja zarodka in plodu je bil ripretinib teratogen pri podganah, kar je povzročilo od odmerka odvisne malformacije, ki so povezane predvsem z visceralnim in skeletnim sistemom pri maternalnem odmerku 20 mg/kg/dan (kar je približno 1,0-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 150 mg enkrat na dan). Poleg tega so opazili skeletne spremembe že pri odmerku 5 mg/kg/dan. Razvojni NOAEL za ripretinib je bil torej določen pri odmerku 1 mg/kg/dan (kar je približno 0,02-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 150 mg enkrat na dan).

Študija, v kateri bi proučevali učinke ripretiniba na prenatalni/postnatalni razvoj, ni bila izvedena.

Fototoksičnost

Pri ripretinibu je možno fotodraženje/fototoksičnost na podlagi absorpcije v UV-vidnem območju (nad 290 nm). Ocena fototoksičnosti *in vitro* na mišjih fibroblastnih celicah 3T3 kaže, da ripretinib po izpostavljenosti sevanju UVA in UVB lahko povzroči fototoksičnost pri klinično pomembnih koncentracijah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

krospovidon (E1202)
hipromeloza acetat sukcinat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (E460)
koloidni hidratirani silicijev dioksid (E551)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini in plastenko shranjujte tesno zaprto, da je vsebina zaščitena pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s tesnilom iz aluminijaste folije/polietilena, zaščitenim pred posegom, in belo polipropilensko zaporko, varno za otroke, skupaj z eno posodo iz polietilena s sušilnim sredstvom, ki vsebuje silikagel. Ena plastenka vsebuje 30 ali 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

QINLOCK 50 mg tablete
ripretinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg ripretiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet
90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini in plastenko shranjujte tesno zaprto, da vsebino zaščitite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

QINLOCK 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

QINLOCK 50 mg tablete
ripretinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg ripretiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet
90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini in plastenko shranjujte tesno zaprto, da vsebino zaščitite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

QINLOCK 50 mg tablete ripretinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo QINLOCK in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo QINLOCK
3. Kako jemati zdravilo QINLOCK
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila QINLOCK
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo QINLOCK in za kaj ga uporabljamo

QINLOCK je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino ripretinib, zaviralca protein kinaze. Zaviralci protein kinaze se uporabljajo za zdravljenje raka s prekinitvijo delovanja nekaterih beljakovin, ki sodelujejo pri rasti in širjenju rakavih celic.

Zdravilo QINLOCK se uporablja za zdravljenje **odraslih z gastrointestinalnim stromalnim tumorjem (GIST)**, redko vrsto **raka prebavil, vključno z želodcem in črevesjem**, ki:

- se je razširil na druge dele telesa ali ga ni mogoče kirurško odstraniti;
- so bili že zdravljeni z vsaj tremi zdravili za zdravljenje raka, vključno z imatinibom.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila QINLOCK ali zakaj vam je bilo to zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo QINLOCK

Ne jemljite zdravila QINLOCK, če ste alergični na ripretinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila QINLOCK se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate ali ste v preteklosti imeli:

- visok krvni tlak. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom QINLOCK in med njim spremljal vaš krvni tlak ter vam po potrebi morda predpisal zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;

- srčna obolenja. Zdravnik bo morda pred začetkom zdravljenja z zdravilom QINLOCK in med njim opravil dodatne preiskave, da bo ocenil delovanje vašega srca;
- težave z jetri ali ledvicami.

V času jemanja zdravila QINLOCK se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- na dlaneh ali podplatih opazite pordelost, bolečino, oteklino ali mehurje. Gre za kožno obolenje, ki se imenuje sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije (PPES). Zdravnik lahko zdravljenje nadaljuje, spremeni odmere ali zdravljenje prekine, dokler se stanje ne izboljša (glejte poglavje 4);
- opazite nepričakovane kožne spremembe, kot so nova bradavica, odprta boleča ali rdečkasta bula, ki krvavi ali se ne zaceli, ali sprememba velikosti ali barve materinega znamenja. Zdravilo QINLOCK lahko poveča tveganje za nekatere vrste kožnega raka (glejte poglavje 4). Zdravnik bo na začetku zdravljenja z zdravilom QINLOCK in nato sistematično med zdravljenjem preverjal vašo kožo. Pomembno je, da kožo redno pregledujete;
- imate rane zaradi nedavnega kirurškega posega, ki se ne celijo po pričakovanjih. Zdravilo QINLOCK lahko vpliva na celjenje ran. Zdravnik se lahko odloči za začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom QINLOCK nekaj dni pred načrtovanim kirurškim posegom oziroma tako dolgo, dokler se rana po posegu ne zaceli. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste ponovno začeli jemati zdravilo QINLOCK. Pomembno je, da zdravnika obvestite, če v prihodnosti načrtujete kakršen koli kirurški poseg;
- se v času jemanja zdravila QINLOCK počutite utrujeni, ste zasopli, opazite izbočene vene na vratu ali otekanje trebuha, gležnjev ali spodnjega dela nog, saj so to lahko simptomi srčnega popuščanja (glejte poglavje 4);
- vaša koža ali oči postanejo občutljivejše za sončno svetlobo ali druge oblike svetlobe. V času jemanja tega zdravila se ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi, solarnim svetilkam in drugim virom ultravijoličnega sevanja. Kadar ste izpostavljeni močni sončni svetlobi, morate nositi zaščitna oblačila in uporabljati kremo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Pomembne informacije o kontracepciji za moške in ženske

Zdravilo QINLOCK lahko škoduje nerojenemu otroku. V času jemanja zdravila QINLOCK **ne smete** zanositi. Če ste ženska v rodni dobi ali partner ženske v rodni dobi, med zdravljenjem z zdravilom QINLOCK in najmanj en teden po zadnjem odmerku uporabljajte učinkovito kontracepcijo. Če uporabljate hormonsko kontracepcijo, dodatno uporabljajte pregradno kontracepcijo (na primer kondome). Glejte poglavje „Kontracepcija, nosečnost, dojenje in plodnost“.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila **ne** dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ga v tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo QINLOCK

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo QINLOCK lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Tudi nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila QINLOCK.

Zdravnika zlasti obvestite, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (kot so ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol),
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (kot so eritromicin, klaritromicin, rifampicin,
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (kot so ritonavir, efavirenz, etravirin),

- zdravila za zdravljenje epilepsije ali epileptičnih napadov (kot so fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma (kot je digoksin),
- zdravila za preprečevanje kapi ali nevarnih krvnih strdkov (kot je dabigatran eteksilat),
- zdravila za zniževanje zvišanega holesterola (kot je rosuvastatin),
- zdravila za zniževanje glukoze v krvi ali zdravljenje sladkorne bolezni (kot sta repaglinid ali metformin),
- zdravila za zdravljenje hudega vnetja črevesa in revmatičnih sklepov (kot je sulfasalazin),
- zdravila za zdravljenje raka (kot sta paklitaksel ali irinotekan),
- zdravila za preprečevanje zavrnitve organov (kot sta ciklosporin ali takrolimus),
- zdravila za zdravljenje nizke ravni trombocitov v krvi (kot je eltrombopag),
- zdravila za zdravljenje mišičnih krčev (kot je tizanidin),
- zdravila za lajšanje anksioznosti pred posegi (kot je midazolam),
- pripravki rastlinskega izvora za zdravljenje depresije in anksioznosti, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Zdravilo QINLOCK skupaj s hrano in pijačo

Grenivkin sok lahko spremeni količino zdravila QINLOCK v telesu. V času zdravljenja s tem zdravilom ni priporočljivo pitje grenivkinega soka ali uživanje grenivk.

Kontracepcija, nosečnost, dojenje in plodnost

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi in moški morajo v času zdravljenja in najmanj en teden po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če se uporablja hormonska kontracepcija, je treba dodatno uporabljati pregradno metodo (na primer kondome).

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, tega zdravila ne smete jemati, razen če se zdravnik odloči, da je zdravljenje z zdravilom QINLOCK nujno. Preden vzamete to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

V času zdravljenja z zdravilom QINLOCK **ne smete** zanositi.

Če ste bolnik s partnerko, ki je noseča ali bi lahko zanosila, morate v času zdravljenja in še vsaj en teden po koncu zdravljenja med spolnim odnosom uporabljati pregradno metodo (na primer kondome). To zdravilo lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Če ste moški in vaša partnerka zanosi v času, ko se zdravite z zdravilom QINLOCK, takoj obvestite svojega zdravnika.

Ženske v rodni dobi bodo morale pred začetkom zdravljenja z zdravilom QINLOCK in med njim opravljati teste nosečnosti.

Dojenje

V času zdravljenja z zdravilom QINLOCK in vsaj en teden po končanem zdravljenju **ne smete** dojiti otroka, saj lahko to zdravilo povzroči **resne neželene učinke** pri otroku. Če dojite ali nameravate dojiti, obvestite svojega zdravnika.

Plodnost

Zdravilo QINLOCK lahko vpliva na plodnost pri moških in ženskah. Preden vzamete zdravilo QINLOCK, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo QINLOCK neposredno ne vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se med zdravljenjem z zdravilom QINLOCK počutite slabo ali ste zelo utrujeni, ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo QINLOCK vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo QINLOCK

Zdravilo QINLOCK vam bo predpisal zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni dnevni odmerek so **tri 50-miligramske tablete** (150 mg) enkrat na dan. **Tablete jemljite** vsak dan **ob istem času** s hrano ali brez nje. Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode in jih ne žvečite, prepolovite ali zdrobite. Ne jemljite tablet, ki so zlomljene, razpokane ali kako drugače poškodovane, ker učinki jemanja tablet, ki niso cele, niso znani.

Če morate sočasno z zdravilom QINLOCK jemati še določena druga zdravila, vam bo zdravnik morda spremenil odmerek na tri 50 mg tablete (150 mg) dvakrat na dan.

Običajno boste jemali zdravilo QINLOCK, dokler vam koristi in dokler ne občutite nesprejemljivih neželenih učinkov (glejte poglavje 4); vendar vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek ali pa po potrebi začasno ali trajno prekinil oziroma ustavil zdravljenje.

Če imate težave z jetri ali ledvicami

Med zdravljenjem z zdravilom QINLOCK bo zdravnik podrobneje spremljal delovanje vaših jeter ali ledvic.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila QINLOCK, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, **poiščite nujno zdravniško pomoč**.

Če ste pozabili vzeti zdravilo QINLOCK

Kaj morate storiti, če ste pozabili vzeti zdravilo, je odvisno od tega, kdaj se spomnite na pozabljeni odmerek. Če je:

- od časa, ko bi morali vzeti zdravilo, minilo osem ur ali manj (štiri ure ali manj pri odmerku 150 mg dvakrat dnevno), izpuščeni odmerek vzemite takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite kot običajno;
- od časa, ko bi morali vzeti zdravilo, minilo več kot osem ur (več kot štiri ure pri odmerku 150 mg dvakrat dnevno), izpuščeni odmerek preskočite. Nato naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če vam je v času jemanja zdravila QINLOCK slabo

Če vam je po zaužitju tega zdravila slabo (bruhat), **ne vzemite** dodatnega odmerka, temveč nadaljujte kot običajno. Naslednji odmerek tablet vzemite naslednji dan ob običajnem času in obvestite zdravnika, da vam je slabo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Poiščite nujno zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih **resnih neželenih učinkov** (glejte poglavje 2):

- **Težave s kožo** (ki se imenujejo sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske – PPES)
Pri jemanju tega zdravila je sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske zelo pogost neželeni učinek. Če se pojavijo:
 - pordelost, bolečina, otekanje ali mehurji na dlaneh ali podplatih,bo morda zdravnik nadaljeval zdravljenje, spremenil odmere ali prekinil zdravljenje, dokler se stanje ne izboljša.
- **Visok krvni tlak**
Pri jemanju tega zdravila je visok krvni tlak zelo pogost neželeni učinek. Če se pojavijo:
 - glavobol, občutek vrtočlavice ali omotičnost, kar so lahko simptomi visokega krvnega tlaka,bo morda zdravnik spremenil odmere ali prekinil zdravljenje, dokler se stanje ne izboljša.
- **Težave s srcem (srčno popuščanje)**
Pri jemanju tega zdravila je srčno popuščanje pogost neželeni učinek. Če čutite:
 - močno utrujenost, ste zasopli, imate otekla stopala in/ali gležnje,so lahko to simptomi težav s srcem.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če opazite:

- **Kožnega raka**
Zdravljenje z zdravilom QINLOCK lahko povzroči določene vrste kožnega raka, kot sta „ploščatocelični karcinom kože“ in „melanom“. Če med zdravljenjem opazite kakršne koli spremembe na koži, vključno z novo bradavico, odprto bolečo ali rdečkasto bulo, ki krvavi ali se ne zaceli, ali spremembo velikosti ali barve materinega znamenja, o tem obvestite zdravnika. Zdravnik bo na začetku zdravljenja z zdravilom QINLOCK in nato sistematično med zdravljenjem preverjal vašo kožo (glejte poglavje 2).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- siljenje na bruhanje (navzea)
- zaprtje
- driska
- slabost (bruhanje)
- bolečina v sklepih
- glavobol
- zasoplost
- krvni testi, ki kažejo zvišane vrednosti bilirubina, snovi, ki jo proizvajajo jetra
- krvni testi, ki kažejo zvišane ravni lipaze, encima, ki sodeluje pri prebavi
- krvni testi, ki kažejo znižane ravni fosfata
- utrujenost
- izpadanje las in dlak
- bolečine v mišicah
- izguba telesne mase
- mišični krči
- suha koža
- bolečine v hrbtu
- kašelj
- otekanje rok in spodnjega dela nog
- bolečine v dlaneh ali stopalih
- srbenje
- nerakave kožne lezije

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- razjede v ustih

- bolečine v trebuhu
- okvara perifernega živca (otrplost in mravljinčenje v stopalih ali dlaneh, pekoč občutek, ostra bolečina ali zbadanje v prizadetih območjih, izguba ravnotežja in koordinacije ter mišična oslabelost, zlasti v stopalih)
- kožne reakcije, kot sta luščenje in vnetje kože, izpuščaj, za katerega je značilna raven, rdeča površina na koži, ki je pokrita z bulicami ali aknami
- nenormalen izvid preiskav jeter (možna poškodba jeter, ugotovljena s preiskavo krvi)
- depresija
- premalo dejavna ščitnica
- šibkost
- bolečina v prsnem košu
- hiter srčni utrip

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila QINLOCK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki plastenke poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini in plastenko shranjujte tesno zaprto, da vsebino zaščitite pred svetlobo in vlago.

Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo QINLOCK

- Učinkovina je ripretinib. Ena tableta vsebuje 50 mg ripretiniba.
- Druge sestavine so kros повідon (E1202), hipromeloza acetat sukcinat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E470b), mikrokristalna celuloza (E460) in koloidni hidratirani silicijev dioksid (E551) (glejte poglavje 2 „Zdravilo QINLOCK vsebuje laktozo“).

Izgled zdravila QINLOCK in vsebina pakiranja

Tablete QINLOCK so bele do umazano bele barve, ovalne oblike, z vtisnjeno oznako „DC1“ na eni strani.

Plastenka je varna za otroke ter vsebuje 30 ali 90 tablet in sušilno sredstvo. Plastenke so opremljene s tesnilom iz aluminijaste folije/polietilena, zaščitenim pred posegom. Sušilno sredstvo je material, ki absorbira vlago, polnjen v vrečki, za zaščito tablet pred vlago. Vrečko s sušilnim sredstvom vedno hranite v plastenki in je ne zaužijte.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ripretinib je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive podatke o tveganju iz kliničnih preskušanj, literature in spontanih poročil ter glede na verjetni mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med ripretinibom in malignim melanomom vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba ustrezno posodobiti informacije o zdravilih za zdravila, ki vsebujejo ripretinib.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ripretinib odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ripretinib, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.