

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

QINLOCK 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg ripretiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 179 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valge või määrdunudvalge ligikaudu 9 × 17 mm ovaalse kujuga tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „DC1“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

QINLOCK on näidustatud kauglearenenud gastrointestinaalse stromaaltuumoriga (GIST) täiskasvanud patsientide raviks, keda on varem ravitud kolme või enama kinaasiinhibiitoriga, sealhulgas imatiniibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

QINLOCKi peab määrama vähiravimite manustamise alal kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 150 mg ripretiniibi (kolm 50 mg tabletti) üks kord ööpäevas iga päev samal kellaajal koos toiduga või ilma.

Kui patsiendil jääb QINLOCKi annus võtmata selle tavapärasest manustamisajast kuni 8 tunni jooksul, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks annuse niipea kui võimalik ja seejärel järgmise annuse ettenähtud ajal. Kui patsient ei ole annust võtnud selle tavapärasest manustamisajast rohkem kui 8 tunni jooksul, tuleb patsiendile selgitada, et ta ei võtaks vahelejäädud annust ja jätkaks järgmisel päeval tavapärase annustamisskeemiga.

Kui pärast QINLOCKi võtmist patsient oksendab, ei tohi ta võtta asendusannust ja peab jätkama järgmisel päeval tavapärase annustamisskeemiga.

Ravi QINLOCKiga tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse sellest saadavat kasu või kuni ilmneb vastuvõetamatu toksilisus (vt lõik 4.4).

Annuste kohandamine

Olenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik annustamine katkestada või annuseid vähendada. Soovitatav vähendatud annus kõrvaltoimete esinemisel on 100 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Ravi QINLOCKiga tuleb lõpetada patsientidel, kes ei talu suukaudset 100 mg annust üks kord ööpäevas. QINLOCKi annuse soovitatavat muutmist kõrvaltoimete esinemisel kirjeldatakse tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatav annuse muutmine kõrvaltoimete esinemisel

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	QINLOCKi annuse muutmine
Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES) (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	2. aste	- Oodake kuni raskusastmeni ≤ 1 või lähtetasemeni. Kui 7 päeva jooksul toimub paranemine, jätkake sama annusega; vastasel juhul jätkake väiksema annusega. - Kaaluge annuse suurendamist, kui raskusaste püsib tasemel ≤ 1 või lähtetasemel vähemalt 28 päeva jooksul. - Kui palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom taastekib, oodake kuni raskusastmeni ≤ 1 või lähtetasemeni ning jätkake seejärel vähendatud annusega, olenemata paranemisajast.
	3. aste	- Oodake vähemalt 7 päeva või kuni raskusastmeni ≤ 1 või lähtetasemeni (maksimaalselt 28 päeva). Jätkake vähendatud annusega. - Kaaluge koguse suurendamist, kui raskusaste püsib tasemel ≤ 1 või lähtetasemel vähemalt 28 päeva jooksul.
Hüpertensioon (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	3. aste	- Sümptomite esinemisel oodake, kuni sümptomid on taandunud ja vererõhk kontrolli all. - Kui on saavutatud ≤ 1 raskusastme või lähtetaseme vererõhk, jätkake sama annusega; vastasel juhul jätkake väiksema annusega. 3. astme hüpertensiooni kordumisel oodake, kuni sümptomid on taandunud ja vererõhk kontrolli all. Jätkake vähendatud annusega.
	4. raskusaste	Ravi tuleb lõpetada.
Vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni häire (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	3. või 4. aste	Ravi tuleb lõpetada.
Artralgia või müalgia (vt lõik 4.8)	2. aste	- Oodake raskusastmeni ≤ 1 või lähtetasemeni. Kui 7 päeva jooksul toimub paranemine, jätkake sama annusega; vastasel juhul jätkake väiksema annusega. - Kaaluge koguse suurendamist, kui raskusaste püsib tasemel ≤ 1 või lähtetasemel vähemalt 28 päeva jooksul. - Kui artralgia või müalgia taastekib, oodake raskusastmeni ≤ 1 või lähtetasemeni ning jätkake seejärel vähendatud annusega, olenemata paranemisajast.
	3. aste	Oodake vähemalt 7 päeva või kuni raskusastmeni ≤ 1 või lähtetasemeni (maksimaalselt 28 päeva). Jätkake vähendatud annusega.

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	QINLOCKi annuse muutmine
		Kaaluge koguse suurendamist, kui raskusaste püsib tasemel ≤ 1 või lähtetasemel vähemalt 28 päeva.
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. või 4. aste	- Oodake raskusastmeni ≤ 1 või lähtetasemeni (kuni 28 päeva) ja jätkake seejärel vähendatud annusega; vastasel korral lõpetage ravi. - Kaaluge koguse suurendamist, kui kõrvaltoime ei kordu vähemalt 28 päeva jooksul. 3. või 4. astme kordumisel tuleb ravi lõpetada.

^a Liigitus USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide järgi, versioon 4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03*, NCI CTCAE v4.03).

Samaaegselt kasutatavad ravimid

Vältida tuleb selliste ravimite samaaegset kasutamist, mis on tugevad või mõõdukad CYP3A indutseerijad (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui samaaegselt tuleb manustada tugevat või mõõdukat CYP3A indutseerijat, võib QINLOCKi manustamissagedust samaaegse manustamise ajal suurendada. Tugevate indutseerijate manustamisel võib annust suurendada 150 mg-lt üks kord ööpäevas 150 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui QINLOCKi kaks korda ööpäevas võtvatel patsientidel jääb annus võtmata selle tavapärasest manustamisajast kuni 4 tunni jooksul, tuleb patsiendile selgitada, et vahelejäanud annus tuleb võtta niipea kui võimalik ja seejärel võtta järgmine annus ettenähtud ajal. Kui patsient unustab annuse võtmata selle tavapärasest manustamisajast rohkem kui 4 tunni jooksul, tuleb patsiendile selgitada, et ta ei võtaks vahelejäanud annust ja jätkaks tavapärase annustamisskeemiga. Neil patsientidel on soovitatav üldist efektiivsust ja ohutust hoolikalt jälgida.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientide kohta (kreatiniini kliirens (CLcr) < 30 ml/min) on saadaval vaid piiratud kliinilised andmed. QINLOCKi soovituslikku annust raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kindlaks määratud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole QINLOCKi soovitatavat annust kindlaks määratud. Neil patsientidel on soovitatav üldist ohutust hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Eakad

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi eakate (vanus > 65 aastat) ja nooremate patsientide (vanus ≤ 65 ja ≥ 18 aastat) vahel (vt lõik 5.1).

Lapsed

QINLOCKi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

QINLOCK on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Tablette tuleb võtta iga päev samal ajal koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Arstid peavad teavitama patsienti, et tablett tuleb tervelt alla neelata, mitte närida, poolitada ega purustada. Murdunud, pragunenud või muul viisil kahjustunud tablette ei tohi sisse võtta, sest nende muutuste võimalikke mõjusid ei ole hinnatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES)

Ripretiniibiga ravitud patsientidel tekkis palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (vt lõik 4.8). Olenevalt raskusastmest tuleb ripretiniib ära jätta ja seejärel jätkata sama või vähendatud annusega (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon

Ripretiniibi kasutamisel täheldati hüpertensiooni (vt lõik 4.8). Ravi ripretiniibiga ei tohi alustada, kui vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud. Vererõhku tuleb jälgida, nagu on kliiniliselt näidustatud. Vastavalt raskusastmele tuleb ripretiniib ära jätta ning seejärel jätkata sama või vähendatud annusega või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Südamepuudulikkus

Ripretiniibi kasutamisel täheldati südamepuudulikkust (sh südamepuudulikkus, äge südamepuudulikkus, äge vasaku vatsakese puudulikkus ja diastoolne düsfunktsioon) (vt lõik 4.8). Enne ripretiniibiga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb hinnata väljutusfraktsiooni ehk hokardiogrammiga või mitmekanalilise analüsaatoriga (MUGA, *multiple-gated acquisition*), nagu on kliiniliselt näidustatud. Ripretiniibi kasutamine tuleb vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni häire 3. või 4. astme korral lõpetada (vt lõik 4.2). Ripretiniibi ohutust ei ole hinnatud patsientidel, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni lähtetase oli alla 50%.

Naha pahaloolumulised kasvaja

Ripretiniibi kasutanud patsientidel teatati naha lamerakk-kartsinoomist ja melanoomist (vt lõik 4.8). Dermatoloogilisi hindamisi tuleb teha ripretiniibi alustamisel ja rutiinselt ravi ajal. Kahtlasi nahakahjustusi tuleb kontrollida väljalõikamise ja dermatopatoloogilise hindamisega. Ripretiniibi manustamist tuleb jätkata sama annusega.

Haavaparanemise tüsistused

Vormikohaseid uuringuid ripretiniibi toime hindamiseks haavade paranemisele ei ole korraldatud. Patsientidel, kes saavad vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) signaalrada inhibeerivaid ravimeid, võivad tekkida haavade paranemisega seotud komplikatsioonid. Seega võib ripretiniib kahjustada haavade paranemist.

Ravi ripretiniibiga tuleb katkestada vähemalt 3 päeva enne ja pärast väiksemat operatsiooni ning vähemalt 5 päeva enne ja pärast suurt operatsiooni. Seejärel võib ravi ripretiniibiga pärast operatsiooni taas alustada, tuginedes kliinilisele hinnangule haava piisava paranemise kohta.

Embrüo- ja lootetoksilisus

Loomkatsete tulemuste põhjal võib ripretiniib rasedatele manustamisel põhjustada lootekahjustusi (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Naistel tuleks soovitada ripretiniibi võtmise ajal rasestumist vältida. Viljakas eas naiste rasedust tuleb kontrollida enne ripretiniibi kasutamist ja ravi ajal. Viljakas eas naised ja viljakas eas naispartneritega mehed peavad kasutama ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast ripretiniibi viimast annust tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Ripretiniibi toimet kontratseptiivsetele steroididele ei ole uuritud. Kui kasutatakse süsteemseid kontratseptiivseid steroide, tuleb lisada barjäärimeetod.

Fototoksilisus

Ripretiniib võib olla fototoksiline (vt lõik 5.3). Patsientidel soovitatakse ripretiniibiga kaasneva fototoksilisuse riski tõttu vältida või minimeerida kokkupuudet otsese päikesevalguse, solaariumide ja muude ultraviolettkiirgusallikatega. Patsiente tuleb juhendada, et nad kasutaksid selliseid meetmeid nagu kaitsev riietus (pikad varrukad ja müts) ja suure päikesekaitsefaktoriga (SPF) päikesekaitsevahend.

CYP3A inhibiitorid ja indutseerijad

Ripretiniib on CYP3A substraat. Ripretiniibi samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitori itrakonooliga suurenes ripretiniibi plasmaekspositsioon (vt lõik 4.5). Ettevaatlik peab olema ripretiniibi samaaegsel manustamisel koos tugevate CYP3A ja P-gp inhibiitoritega.

Ripretiniibi samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiiniga vähenes ripretiniibi plasmaekspositsioon. Seetõttu tuleb vältida tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijate pikaajalist manustamist koos ripretiniibiga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Oluline teave mõningate abiainetete kohta
QINLOCK sisaldab laktoosi.

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nii ripretiniib kui ka selle aktiivne metaboliit DP-5439 erituvad peamiselt CYP3A4/5 kaudu ning on P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraadid.

Teiste ravimite toime ripretiniibile

Tugevate CYP3A/P-gp inhibiitorite toime

Itrakonasooli (tugev CYP3A inhibiitor) ja P-gp inhibiitori samaaegsel manustamisel suurenes ripretiniibi C_{max} 36% võrra ja $AUC_{0-\infty}$ 99% võrra. DP-5439 C_{max} jäi samaks; $AUC_{0-\infty}$ suurenes 99% võrra. Tugevaid CYP3A/P-gp inhibiitoreid (nt ketokonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, itrakonasool, ritonaviir, posakonasool ja vorikonasool) tuleb kasutada ettevaatlikult ja patsiente tuleb jälgida. Greibimahla joomine ei ole soovitatav.

CYP3A indutseerijate toime

QINLOCKi manustamisel koos tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiiniga vähenes ripretiniibi C_{max} 18% võrra ja $AUC_{0-\infty}$ 61% võrra, vähenes DP-5439 $AUC_{0-\infty}$ 57% võrra ja suurenes DP-5439 C_{max} 37% võrra.

QINLOCKi samaaegset kasutamist tugevate CYP3A indutseerijate (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, fenobarbitaal ja naistepuna) ja mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt efavirens ja etraviriin) tuleb vältida. Kui samal ajal tuleb manustada tugevat või mõõdukat CYP3A indutseerijat, võib QINLOCKi manustamise sagedust samaaegse manustamise perioodil suurendada. Tugevate indutseerijate kasutamisel võib annust suurendada 150 mg-lt üks kord ööpäevas 150 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui QINLOCKi kaks korda ööpäevas võtvatel patsientidel jääb annus võtmata selle tavapärasest manustamisajast kuni 4 tunni jooksul, tuleb patsiendile selgitada, et vahelejäädud annus tuleb võtta kohe kui võimalik ja seejärel järgmine annus ettenähtud ajal. Kui patsient unustab annuse võtmata selle tavapärasest manustamisajast rohkem kui 4 tunni jooksul, tuleb patsiendile selgitada, et ta ei võtaks vahelejäädud annust ja jätkaks lihtsalt tavapärase annustamisskeemiga. Jälgige kliinilist ravivastust ja talutavust.

Hapet vähendavate ainete toime

QINLOCKi ja pantoprasooli (prootonpumba inhibiitor) samaaegsel manustamisel ei täheldatud ripretiniibi ja DP-5439 plasmaekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi.

Ravimite transporterid

In vitro andmete põhjal tuleb BCRP inhibiitoriteks olevaid ravimeid (nt tsüklosporiin A, eltrombopaag) koos QINLOCKiga kasutada ettevaatlikult, sest ripretiniibi või DP-5439 plasmakontsentratsioon võib suurened

Ripretiniibi toime teistele ravimitele

CYP isovormi selektiivsed substraadid

In vitro uuringud viitasid sellele, et ripretiniib võib inhibeerida CYP2C8. QINLOCKi tuleb kasutada ettevaatusega koos CYP2C8 substraatidega (nt repagliniid, paklitakseel), sest nende koosmanustamine võib suurendada CYP2C8 substraatide ekspositsiooni.

In vivo netomõju CYP3A4 inhibeerimisel soolestikus ja süsteemsel CYP3A4 indutseerimisel ei ole teada. Ettevaatlik tuleb olla ripretiniibi manustamisel koos tundlike CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt tsüklosporiin, takroliimus) või mis enamasti metaboliseeritakse sooles (nt midasolaam).

Ripretiniib ja DP-5439 indutseerisid CYP2B6 *in vitro*. Ripretiniibi manustamine koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP2B6 substraatidega (nt efavirensiga) võib vähendada nende efektiivsust. Ripretiniib ja DP-5439 vähendasid CYP1A2 mõju *in vitro*. Ripretiniibi manustamine koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP1A2 substraatidega (nt tisanidiiniga) võib suurendada kontsentratsiooni ja soovitataks jälgimist.

Ei ole teada, kas ripretiniib võib vähendada süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, mistõttu peavad süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama barjäärimeetodit.

Ravimite transporterid

In vitro uuringud viitasid sellele, et ripretiniib on P-gp ja BCRP inhibiitor. DP-5439 on P-gp ja BCRP substraat. DP-5439 on BCRP ning mitme ravimi ja toksiini ekstrusioonvalgu 1 (MATE-1) inhibiitor.

Kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatideks olevaid ravimeid (nt digoksiin, dabigatraaneteksilaat) tuleb kasutada koos QINLOCKiga ettevaatlikult, sest on tõenäoline nende substraatide plasmakontsentratsiooni suurenemine.

QINLOCKi tuleb kasutada ettevaatlikult koos BCRP substraatidega (nt rosuvastatiin, sulfasalasiin ja irinotekaan) ning MATE-1 substraatidega (nt metformiin), sest QINLOCKi koosmanustamine BCRP ja MATE-1 substraatidega võib suurendada nende ekspositsiooni. BCRP või MATE-1 substraatidega ei ole kliinilisi uuringuid tehtud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Rasestumisvõimelisi naisi ja viljakas eas naispartneritega mehi tuleb teavitada sellest, et QINLOCK võib põhjustada lootekahjustusi, ning ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast QINLOCKi viimase annuse manustamist tuleb kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Viljakas eas naiste rasedust tuleb kontrollida enne ripretiniibi kasutamist ja ravi ajal.

QINLOCKi mõju kontratseptiivsetele steroididele ei ole uuritud. Lisage barjäärimeetod, kui kontratseptsiooniks kasutatakse süsteemseid steroide.

Rasedus

Ripretiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Lähtudes ripretiniibi toimemehhanismist, kahtlustatakse selle rasedusaegsel manustamisel lootekahjustusi ning loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõigud 4.4 ja 5.3). QINLOCKi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi ripretiniibiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas ripretiniib/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Ohtu rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. QINLOCKiga tehtava ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist tuleb imetamine katkestada.

Viljakus

Puuduvad andmed ripretiniibi mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsete tulemuste põhjal võib ravi QINLOCKiga vähendada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

QINLOCK ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil on pärast QINLOCKi manustamist täheldatud väsimust. Väsimus võib mõjutada patsiendi võimet juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

III faasi topeltpimedas randomiseeritud (2 : 1) platseebokontrolliga uuringus (INVICTUS) randomiseeriti 129 patsienti, kellel oli diagnoositud kaugelearenenud gastrointestinaalne stromaaltuumor ja kes ei olnud saavutanud tulemusi vähemalt 3 varasema heakskiidetud raviskeemiga, QINLOCKi (n = 85) või platseeborühma (n = 44) (vt lõik 5. 1). I faasi uuringus DCC-2618-01-001 osales kokku 277 kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsienti ning 218 patsienti raviti II faasi soovitatava annusega 150 mg QINLOCKi üks kord ööpäevas.

Uuringu INVICTUS topeltpimedal perioodil oli QINLOCK-ravi mediaankestus 5,49 kuud.

Ohutusuuringute koondpopulatsioonis (n = 392) olid QINLOCKiga ravitud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) väsimus (51,0%), alopeetsia (50,8%), iiveldus (39,8%), müalgia (37,8%), kõhukinnisus (37,2%), kõhulahtisus (32,7%), palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (29,8%), kaalulangus (26,5%) ja oksendamine (25,8%).

QINLOCKiga ravitud patsientide ohutusuuringute koondpopulatsioonis (n = 392) täheldatud kõrvaltoimed ($\geq 10... < 25\%$) olid lipaasi sisalduse suurenemine (23,7%), lihasspasmid (23,7%), artralgia (21,2%), peavalu (20,7%), düspnoe (20,2%), hüpertensioon (19,4%), nahakuivus (17,6%), seljavalu (15,6%), köha (15,6%), vere bilirubiini sisalduse suurenemine (14,0%), perifeerne ödeem (13,8%), hüpofosfateemia (12,2%), valu jäsemetes (12,0%), sügelus (11,0%) ja seborröakeratoos (11,0%).

3. ja 4. astme kõrvaltoimed ($\geq 2\%$), mida täheldati ohutusuuringute koondpopulatsioonis QINLOCKiga ravitud patsientidel (n = 392), olid lipaasi sisalduse suurenemine (14,8%), aneemia (14,0%), kõhuvalu (8,2%), hüpertensioon (6,9%), väsimus (4,1%), hüpofosfateemia (4,1%), oksendamine (2,6%), düspnoe (2,0%), kõhulahtisus (2,0%) ja vere bilirubiini sisalduse suurenemine (2,0%). QINLOCKiga ravitud patsientidel täheldatud rasked kõrvaltoimed ($\geq 1\%$) olid aneemia (3,8%), düspnoe (2,3%), oksendamine (2,0%), iiveldus (1,8%), väsimus (1,5%), vere bilirubiini sisalduse suurenemine (1,3%), kõhukinnisus (1,0%) ja lihasnõrkus (1,0%).

Kõrvaltoimete tabel

QINLOCKi üldine ohutusprofiil põhineb kogutud andmetel, mis saadi 392 patsiendilt (ohutusuuringute koondpopulatsioon), kes said vähemalt ühe QINLOCKi annuse. Kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga täiskasvanud patsientidel viidi QINLOCKiga läbi kaks kliinilist uuringut, mis moodustavad üldise ohutuse hindamise põhialuse: keskne III faasi uuring gastrointestinaalse stromaaltuumoriga täiskasvanud patsientidel, uuring DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (vt lõik 5.1) ja avatud esmane uuring kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga täiskasvanud patsientidel (uuring DCC-2618-01-001).

Kõrvaltoimete kindlaksmääramise põhialus oli uuringu INVICTUS topeltpime periood. Uuringus INVICTUS raviga seoses tekkinud kõrvalnähte, mis olid QINLOCKi rühmas vähemalt 5% sagedamad kui platseeborühmas, ja kõrvaltoimeid, mis olid QINLOCKi rühmas vähemalt 1,5 korda sagedamad kui platseeborühmas, loeti ravimi kõrvaltoimeteks. Uuringus INVICTUS tuvastatud raviaeegseid kõrvalnähte hinnati ka ohutusuuringute koondpopulatsioonis (n = 392). Sponsor hinnangul loeti neid kõrvalnähte ravimi kõrvaltoimeteks. Need on klassifitseeritud organsüsteemi klassi alusel ning teatud reaktsiooni, selle sünonüümide ja seonduvate seisundite kirjeldamiseks on kasutatud kõige asjakohasemat MedDRA terminit.

Kõrvaltoimete raskusastmeid hinnati kõrvaltoimete ühise terminoloogia kriteeriumide alusel, milleks olid 1. raskusaste = kerge, 2. raskusaste = mõõdukas, 3. raskusaste = raske, 4. raskusaste = eluohtlik ja 5. raskusaste = surm.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei

saa hinnata olemasolevate andmete alusel) ja on esitatud tabelis 2. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Uuringutes INVICTUS ja DCC-2618-01-001 teatatud kõrvaltoimed

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	
Väga sage	Seborröakeratoos
Sage	Melanotsüütiline neevus, naha papilloom, naha lamerakk-kartsinoom ^a , fibrootiline histiotsütoom
Aeg-ajalt	Pahaloomuline melanoom
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	Hüpotüreos
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Hüpfosfateemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Depressioon
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia
Südame häired	
Sage	Südamepuudulikkus ^b , tahhükardia
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hüpertensioon ^c
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Düspnoe, köha
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, oksendamine
Sage	Stomatiit, ülakõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Alopeetsia, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, nahakuivus, sügelus
Sage	Hüperkeratoos, makulopapuloosne lööve, generaliseerunud sügelus, akneformne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Müalgia, lihasespasmid, artralgia, seljavalu, jäsemevalu
Sage	Lihasnõrkus, lihas-skeleti valu rindkeres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus, perifeersed tursed
Uuringud	
Väga sage	Kehakaalu vähenemine, lipaasi sisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine
Sage	Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine

^a Naha lamerakk-kartsinoom (naha lamerakk-kartsinoom, keratoakantoom, pea ja kaela lamerakk-kartsinoom).

^b Südamepuudulikkus (südamepuudulikkus, äge vasaku vatsakese puudulikkus, äge südamepuudulikkus, diastoolne düsfunktsioon)

^c Hüpertensioon (hüpertensioon, vererõhu tõus)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES)

Uuringu INVICTUS topeltpimedal perioodil teatati palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroomist 19 patsiendil 85st (22,4%) QINLOCKi rühmas ja mitte ühelgi platseeborühma patsiendil. Palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroomi tõttu lõpetati annustamine 1,2%-l patsientidest, annustamine katkestati 3,5%-l patsientidest ja annust vähendati 2,4%-l patsientidest. Kõik kõrvaltoimed olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad (58%-l 1. raskusaste ja 42%-l 2. raskusaste).

Ohutusuuringute koondpopulatsioonis esines palmaar-plantaarset erütrodüsesteesia sündroomi 29,8%-l 392 patsiendist, sh 0,5%-l 3. astme kõrvaltoime. Mediaanaeg esimese kõrvaltoime tekkeni ja selle kestus oli vastavalt 8,1 nädalat (vahemik: 0,3 kuni 112,1 nädalat) ja 24,3 nädalat (vahemik: 0,9 kuni 191,7 nädalat). Lisateave vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Hüpertensioon

Uuringu INVICTUS topeltpimedal perioodil esines QINLOCKiga ravitud patsientidel hüpertensiooni (kõik juhud olenemata põhjuslikust seosest) rohkem (15,3%) kui platseeborühma patsientidel (4,7%).

Ohutusuuringute koondpopulatsioonis esines hüpertensiooni 19,4%-l 392 patsiendist, sh 3. astme kõrvaltoimed 6,9%-l. Lisateave vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Südamepuudulikkus

Uuringu INVICTUS topeltpimedal perioodil esines südamepuudulikkust (kõik juhud olenemata põhjuslikust seosest) 1,2%-l 85 patsiendist, kellele manustati QINLOCKi. Südamepuudulikkuse tõttu lõpetati annustamine 1,2%-l 85 patsiendist, kellele manustati QINLOCKi.

Ohutusuuringute koondpopulatsioonis tekkis südamepuudulikkus 1,5%-l 392 patsiendist, sealhulgas 3. astme kõrvaltoimed 1,0%-l.

Ohutusuuringute koondpopulatsioonis tehti 299 patsiendil 392st algne ja vähemalt üks hilisem ehk kardogramm. 3. astme vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine esines 4,0%-l 299 patsiendist.

Lisateave vt lõik 4.4.

Naha pahaloomulised kasvaja

Uuringu INVICTUS topeltpimedal perioodil esines naha lamerakk-kartsinoomi (kõik juhud olenemata põhjuslikust seosest) 5,9%-l 85-st QINLOCKi saanud patsiendist. Platseeboga ravitud patsientidel ei teatatud naha lamerakk-kartsinoomist. Lisateave vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Ohutusuuringute koondpopulatsioonis tekkis naha lamerakk-kartsinoom 8,7%-l 392 patsiendist, sh 0,5%-l 3. astme kõrvaltoime.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

QINLOCKi üleannustamise vastu puudub teadaolev spetsiifiline antidoot.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb ravi QINLOCKiga otsekohe lõpetada, meditsiinitöötaja peab alustama parimat toetavat ravi ja patsienti tuleb jälgida kuni kliinilise stabiliseerumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, muud proteiini kinaasi inhibiitorid; ATC-kood: L01EX19

Toimemehhanism

Ripretiniib on uus türosiinkinaasi inhibiitor, mis inhibeerib KIT proto-onkogeenretseptori türosiinkinaasi ja PDGFRA kinaasi, sealhulgas metsiktüüpi, primaarseid ja sekundaarseid mutatsioone. Ripretiniib inhibeerib ka teisi *in vitro* kinaase, nagu PDGFRB, TIE2, VEGFR2 ja BRAF.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

INVICTUS (DCC-2618-03-001 uuring)

QINLOCKi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud (2 : 1) topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (INVICTUS) patsientidel, kellel oli, lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud gastrointestinaalne stromaaltuumor, mida ei saa kirurgiliselt eemaldada, ja keda oli varem ravitud vähemalt kolme vähiraviskeemiga (sh imatiniib-, sunitiniib- ja regorafeniibravi) või kes neid ei talunud. Randomiseerimine stratifitseeriti eelnevate raviliinide (3 vs. ≥ 4) ja ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusstaatus (0 vs. 1 või 2) alusel.

Esmane efektiivsusnäitaja oli progresseerumiseta elumus (*progression-free survival*, PFS), mis põhines haiguse hindamise pimedal sõltumatul kesksel läbivaatamisel (*blinded independent central review*, BICR), kasutades modifitseeritud RECIST 1.1 kriteeriume, mille korral lümfisõlmed ja luukahjustused ei olnud sihtkahjustused ning kasvaja progresseeruv sõlm olemasoleva kasvajamassi piires peab vastama konkreetsetele kriteeriumidele, et pidada seda üheselt mõistetavaks progresseerumise tõendiks. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid BICRi objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), üldine elumus (*overall survival*, OS) ja patsiendi teatatud tervislik seisund, füüsiline funktsioon (*physical function*, PF) ja rollifunktsioon (*role function*, RF).

Osalejad randomiseeriti saama 150 mg QINLOCKi (n = 85) või platseebot (n = 44) suukaudselt üks kord ööpäevas, manustatuna jätkuva 28-päevase tsükli jooksul. Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Individuaalsed ravirühmad ei olnud haiguse progresseerumise ajal pimedad (hinnatud BICRi ülevaates) ja kõigile platseeborühma patsientidele pakuti võimalust minna üle ravile QINLOCKiga.

Demograafilised näitajad olid mediaanvanus 60 aastat (29...83 aastat), kusjuures 79 patsienti (61,2%) olid 18...64-aastased, 32 patsienti (24,8%) 65...74-aastased ja 18 patsienti (13,9%) ≥ 75 -aastased (ükski randomiseeritud patsient ei olnud ≥ 85 -aastane), mehed (56,6%), valged (75,2%) ning ECOG-tulemused olid 0% (41,9%), 1 (49,6%) või 2 (8,5%). Kuuskümmend kolm protsenti (63%) patsientidest olid saanud kolm eelnevat raviskeemi ja ligikaudu 37% vähemalt neli eelnevat raviskeemi. Kuuskümmend kuus protsenti (66%) platseeborühma randomiseeritud patsientidest läks avatud perioodil üle QINLOCKi rühma.

Uuringu INVICTUS esmases analüüsis (andmete esitamise tähtpäev 31. mai 2019) võrreldi QINLOCKi platseeboga. QINLOCK näitas progresseerumiseta elumuse seisukohast kasulikkust kõigis hinnatud patsiendiarühmades. BICRis kindlakstehtud mediaan-PFS (kuud) (95% CI) olid QINLOCKiga 6,3 (4,6, 6,9) ja platseeboga 1,0 (0,9, 1,7); HR (95% CI) 0,15 (0,09, 0,25) p-väärtus < 0,0001. Teisene tulemusnäitaja ORR (%) oli QINLOCKi rühmas 9,4 (4,2, 18) ja platseeborühmas 0 (0, 8), p-väärtus 0,0504 ega olnud statistiliselt oluline. Üldise elumuse mediaan (kuud) (95% CI) oli QINLOCKi kasutamisel 15,1 (12,3; 15,1) ja platsebo kasutamisel 6,6 (4,1; 11,6), nominaalne p-väärtus oli 0,0004. Üldise elumuse ja objektiivse ravivastuse määra teiseste tulemusnäitajate järjestikustest katsemenetlustest tulenevat üldise elumuse statistilist olulisust ei hinnatud.

Hilisemad (10. august 2020) andmete esitamise tulemused PFS, ORR ja OS kohta on esitatud tabelis 3 ning joonistel 1 ja 2. Progresseerumiseta elumuse tulemused olid sarnased kõigis alarühmades vanuse, soo, piirkonna, ECOG staatus ja varasemate raviliinide arvu alusel.

Tabel 3. INVICTUSe efektiivsuse tulemused (alates 10. augustist 2020)

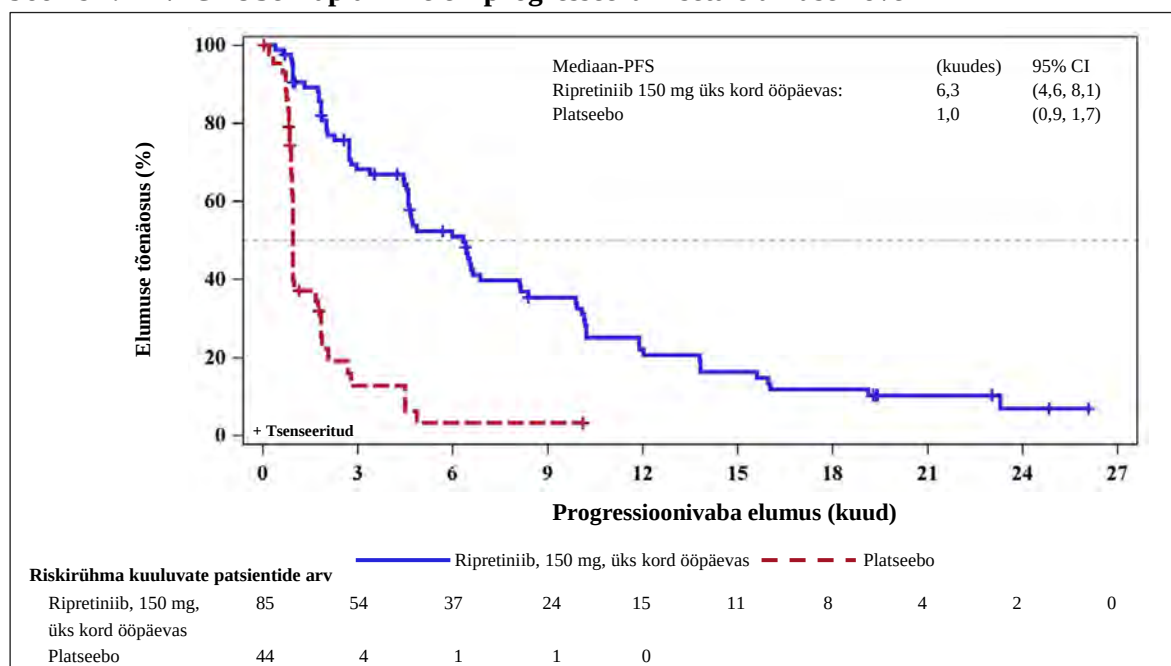
	QINLOCK (n = 85)	Platseebo (n = 44)
PFS^a		
Juhtumite arv (%)	68 (80)	37 (84)
Progresseeruv haigus	62 (73)	32 (73)
Surmajuhtumid	6 (7)	5 (11)
Mediaan-PFS (kuud) (95% CI)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
HR (95% CI) ^b	0,16 (0,10, 0,27)	
ORR^a		
ORR (%)	11,8	0
(95% usaldusvahemik)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
Üldine elumus		
Surmajuhtumite arv	44 (52)	35 (80)
Üldise elumuse mediaan (kuud) (95% usaldusvahemik)	18,2 (13,1, ei hinnatud)	6,3 (4,1, 10,0)
HR (95% CI) ^b	0,42 (0,27, 0,67)	

BICR = pime sõltumatu tsentraalne ülevaatus; CI = usaldusvahemik; HR = riskisuhe; ORR = objektiivse ravivastuse määr; NE = ei ole hinnatud; PFS = progressioonivaba elumus; OS = üldine elumus

^a Hinnatakse BICRi alusel.

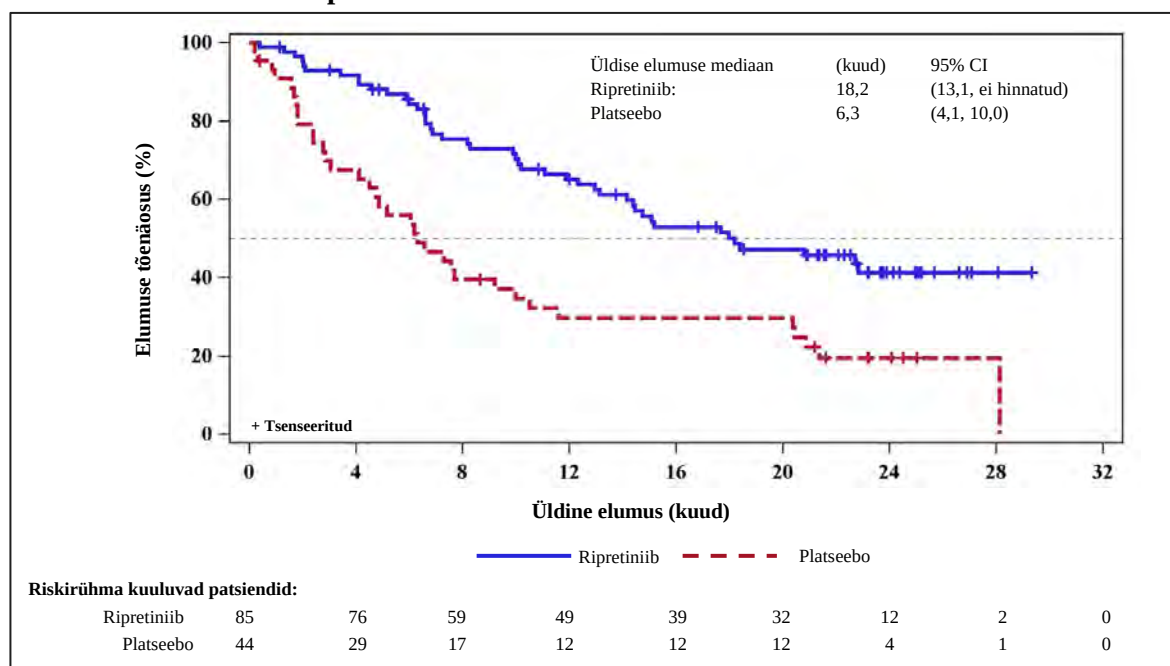
^b Ohusuhe põhineb Coxi proportsionaalsel regressioonimudelil. See mudel sisaldab põhiteguritena ravi ja randomiseerimise stratifitseerimistegureid.

Joonis 1. INVICTUSe Kaplan-Meieri progresseerumiseta elumuse kõver^a



^a Andmete esitamise tähtaeg 10. august 2020

Joonis 2. INVICTUSE Kaplan-Meieri üldise elumuse kõver^a



^a Andmete esitamise tähtaeg 10. august 2020

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama QINLOCKiga korraldatud uuringute tulemusi gastrointestinaalse stromaaltuumori ravis kõikide laste alarühmade kohta (lastel kasutamise teave: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ripretiniibi maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise ajamediaan on 4 tundi pärast 150 mg ripretiniibi ühekordse annuse suukaudset manustamist (manustatuna 3 tabletina, millest igaüks sisaldab 50 mg). Ripretiniibi 150 mg üksikannuse keskmine (CV%) $AUC_{0-\infty}$ oli ripretiniibi korral 9856 (39%) ja DP-5439 korral 8146 (56%) $ng \cdot h/ml$.

Manustamisel koos rasvase toiduga suurenes ripretiniibi AUC_{0-24} ja C_{max} vastavalt 30% ja 22% võrra. DP-5439 AUC_{0-24} ja C_{max} olid vastavalt 47% ja 66% võrra suuremad.

Jaotumine

Nii ripretiniib kui ka selle aktiivne metaboliit DP-5439 seonduvad plasmavalkudega kontsentratsioonis $\geq 99\%$. Keskmine (CV%) näiv jaotusruumala (V_{ss}/F) on ripretiniibi korral ligikaudu 302 (35%) l ja DP-5439 korral 491 (38%) l.

Biotransformatsioon

CYP3A4/5 on ripretiniibi ja selle aktiivse metaboliidi DP-5439 peamine metaboliseerija ning CYP2C8 ja CYP2D6 on vähemtähtsad metaboliseerijad.

Eritumine

Pärast 150 mg ripretiniibi ühekordset suukaudset manustamist inimestele oli keskmine (CV%) näiv suukaudne kliirens (CL/F) ripretiniibi korral 15,2 (39%) ja DP-5439 korral 17,9 (56%) l/h. Keskmine (CV%) poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli ripretiniibi korral 12,6 (17%) ja DP-5439 korral 15,6 (23%) tundi.

Ripretiniibi süsteemne eritumine ei toimunud peamiselt neerude kaudu: vastavalt 0,02% ja 0,1% ripretiniibi annusest eritus vastavalt ripretiniibina ja DP-5439-na uriinis ning 34% ja 6% ripretiniibi annusest eritus vastavalt ripretiniibina ja DP-5439-na roojas.

Annuse proportsionaalsus

Annusevahemikus 20 ...250 mg näis ripretiniibi ja DP-5439 PK olevat vähem kui annusega proportsionaalne, eriti üle 150mg ripretiniibi annuste kasutamisel.

Ajaline sõltuvus

Püsikontsentratsiooni tingimused saavutatakse 14 päeva jooksul.

Patsientide eripopulatsioonid

Kliiniliselt olulisi erinevusi QINLOCKi farmakokineetikas ei täheldatud vanuse (19...87 a), soo, rassi (valge, must ja asiaat), kehakaalu (39...138 kg) ja kasvaja (gastrointestinaalne stromaaltuumor või muud soliidtuumorid) põhjal.

Neerukahjustusega patsiendid

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud olulisi erinevusi kerge ja mõõduka neerukahjustusega (CL_{cr} 30 kuni 89 ml/min, hinnati Cockcroft-Gaulti alusel) patsientide ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei soovitata kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel annust kohandada. QINLOCKi farmakokineetika ja ohutuse andmed raske neerukahjustusega patsientidel (Cockcroft-Gaulti alusel hinnatud kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) on piiratud. Raske neerukahjustusega patsientidele ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud kerge (üldbilirubiin $\leq$ normi ülemine piir (*upper limit of normal*, ULN) ja ASAT $>$ ULN või üldbilirubiin $>$ ULN kuni $\leq 1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega ja normaalse maksafunktsiooniga patsientidel olulisi erinevusi ekspositsiooni osas. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei soovitata kerge maksakahjustusega patsientidel annust kohandada. QINLOCKi farmakokineetikat ja ohutust mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud; selles alarühmas ei saa anda annustamissoovitusi (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ripretiniibi prekliinilist ohutusprofiili hinnati rottidel ja koertel kuni 13 nädala jooksul. Rottidel täheldati põletikureaktsioone, mis korreleerusid nahamuutustega (värvuse muutus, kahjustused) (ligikaudu 1,12 korda suurem kui inimese ekspositsioon annusega 150 mg üks kord ööpäevas). Maksaensüümide aktiivsuse suurenemist täheldati mõlemal liigil (rottidel ja koertel vastavalt ligikaudu 1,12 ja 1,3 korda suurem kui inimese ekspositsioon annusega 15 mg üks kord ööpäevas). Koertel esines gastrointestinaalseid toimeid (oksendamine ja/või ebanormaalne väljaheide) (ligikaudu 1,3 korda suurem kui inimese ekspositsioon annusega 150 mg üks kord ööpäevas) ja põletikulisi reaktsioone, mis ilmnesisid nahakahjustuste esinemisel (ligikaudu 0,14 korda suurem kui inimese ekspositsioon annusega 150 mg üks kord ööpäevas).

Kantserogeensus

Ripretiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Ripretiniib osutus *in vitro* mikrotuumatestis positiivseks. Ripretiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni (Amesi) testis ega *in vivo* roti luuüdi mikrotuumatestis, mis tõendab olulise genotoksilise riski puudumist.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Spetsiaalseid fertiilsusuuringuid isas- ja emasloomadel ei ole ripretiniibiga tehtud. 13-nädalases korduvannuste toksilisuse uuringus isastel rottidel täheldati siiski munandite seminaalse epiteeli degeneratsiooni ja leiti munandimanustes rakujääke isastel, kellele manustati 30 või 300 mg/kg ööpäevas, kuid seda peeti piisavalt raskeks, et mõjutada reproduktsiooni üksnes annuse 300 mg/kg ööpäevas kasutamisel (ligikaudu 1,4 korda suurem kui inimese ekspositsioon annusega 150 mg üks kord ööpäevas).

Keskse embrüo ja loote arengu uuringus oli ripretiniib rottidel teratogeenne, põhjustades annusest tingitud väärarendeid, mida seostatakse peamiselt vistseraalsete ja luusüsteemidega, emasloomale manustatud annuses 20 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 1,0 korda suurem kui inimese ekspositsioon annusega 150 mg üks kord ööpäevas). Lisaks täheldati juba annuse 5 mg/kg ööpäevas kasutamisel skeleti muutumist. Seega määrati ripretiniibi arenguhäireid põhjustava NOAELi väärtuseks 1 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 0,02 korda suurem kui inimese ekspositsioon annusega 150 mg üks kord ööpäevas).

Ripretiniibi toimeid pre-/postnataalsele arengule ei ole uuritud.

Fototoksilisus

Ripretiniib viitab fotoärrituse/fototoksilisuse võimalusele lähtuvalt imendumisest UV-nähtavas vahemikus (üle 290 nm). *In vitro* fototoksilisuse hindamine 3T3 hiire fibroblastide rakkudes viitab sellele, et ripretiniib on kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides potentsiaalselt fototoksiline pärast kokkupuudet UVA- ja UVB-kiirgusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon (E1202)
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat (E470b)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid (E551)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on avamist tuvastada võimaldav alumiiniumfooliumist/polüetüleenist (PE) isoleerkiht ja valge polüpropüleenist (PP) lastekindel kork ning mis sisaldab ühte desikanti (silikageeli) sisaldavat PE-mahutit. Igas pudelis on 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

QINLOCK 50 mg tabletid
ripretiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg ripretiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi; lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti
90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

QINLOCK 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

QINLOCK 50 mg tabletid
ripretiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg ripretiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi; lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti
90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1569/001 30 tabletti

EU/1/21/1569/002 90 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

QINLOCK 50 mg tabletid ripretiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on QINLOCK ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne QINLOCKi võtmist
3. Kuidas QINLOCKi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas QINLOCKi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on QINLOCK ja milleks seda kasutatakse

QINLOCK on vähiravim, mis sisaldab toimeainena ripretiniibi, mis on proteiini kinaasi inhibiitor. Proteiini kinaasi inhibiitoreid kasutatakse vähi raviks, sest need peatavad vähirakkude kasvus ja levikus osalevate teatud valkude toime.

QINLOCKi kasutatakse **täiskasvanute** raviks, kellel on **gastrointestinaalne stromaaltuumor**, harva esinev **seedetrakti vähk, sealhulgas mao- ja soolevähk**:

- mis on levinud organismis ka mujale või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada
- mida on varem ravitud vähemalt 3 vähiravimiga, sealhulgas imatiniibiga.

Kui teil on küsimusi, kuidas QINLOCK toimib või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne QINLOCKi võtmist

QINLOCKi ei tohi võtta, kui olete **ripretiniibi** või selle ravimi **mis tahes muude koostisosade** (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne QINLOCKi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on või on olnud:

- kõrge vererõhk. Teie arst jälgib teie vererõhku enne QINLOCKiga ravimise alustamist ja ravi ajal ning võib teile vajaduse korral anda ravimit kõrge vererõhu raviks;
- südamehaigused. Arst võib teha täiendavaid analüüse, et hinnata teie südame talitlust enne ravi alustamist QINLOCKiga ja ravi ajal;
- maksa- või neeruprobleemid.

Kui võtate QINLOCKi, pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- märkate peopesadel või jalataldadel punetust, turset või ville või tunnete valu. Seda nahaprobleemi nimetatakse palmaar-plantaarseks erütrodüsesteesia sündroomiks. Arst võib ravi jätkata, annust muuta või ravi lõpetada, kuni teie seisund paraneb (vt lõik 4);
- märkate ootamatuid nahamuutusi, nagu uus soolatüügas, lahtine haavand või punakas muhk, mis veritseb või ei parane, või sünnimärgi suuruse või värvuse muutus. QINLOCK võib suurendada teatud tüüpi nahavähkide riski (vt lõik 4). Arst kontrollib teie nahka QINLOCKiga ravimise alguses ja ravi ajal regulaarselt. Tähtis on nahka regulaarselt kontrollida;
- teil on haavad hiljuti tehtud operatsioonidest, mis ei ole ootuspäraselt paranenud. QINLOCK võib mõjutada haavade paranemist. Arst võib otsustada katkestada ravi QINLOCKiga mõni päev enne operatsiooni ja kuni haav on pärast operatsiooni paranenud. Teie arst otsustab, millal uuesti alustada ravi QINLOCKiga. On oluline, et räägiksite oma arstile, kui teil on tulemas plaaniline operatsioon;
- tunnete QINLOCKiga ravimise ajal väsimust, hingeldust, märkate kaelapiirkonnas esiletunginud veene või teil on kõhu, hüppeliigste või sääre turse – need võivad olla südamepuudulikkuse tunnused (vt lõik 4);
- teie nahk või silmad muutuvad tundlikumaks päikesevalguse või teiste valguseliikide suhtes. Vältige ravimi võtmise ajal kokkupuudet otsese päikesevalguse, solaariumi ja muude ultraviolettkiirgusallikatega. Kui puutute kokku tugeva päikesevalgusega, peate kandma kaitsvat riietust ja kasutama suure päikesekaitsefaktoriga päikesekreemi.

Oluline teave meestele ja naistele rasestumisvastaste vahendite kohta

QINLOCK võib kahjustada loodet. **Ärge** rasestuge QINLOCKiga ravimise ajal. Kui olete rasestumisvõimeline naine või rasestumisvõimelise naispartneriga mees, kasutage ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast QINLOCKi viimast annust tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel tuleb lisaks kasutada barjäärimeetodit (nt kondoomi). Vt lõik „Rasestumisvastased vahendid, rasedus, imetamine ja viljakus“.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, sest selle ravimi kasutamist ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja QINLOCK

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

QINLOCK võib mõjutada teatud ravimite toimet. Samuti võivad mõned ravimid mõjutada QINLOCKi toimet.

Eelkõige rääkige oma arstile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool);
- bakterinakkuste ravimid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, rifampitsiin);
- HIV-ravimid (nt ritonaviir, efavirens, etraviriin);
- epilepsia või krampide raviks kasutatavad ravimid (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal);
- ebaregulaarse südame töö ravimid (nt digoksiin);
- insuldi või kahjulike trombide ennetamiseks kasutatavad ravimid (näiteks dabigatraaneteksilaat);
- kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks kasutatavad ravimid (nt rosuvastatiin);
- ravimid, mida kasutatakse vere glükoosisisalduse vähendamiseks või suhkurtõve raviks (nt repagliniid või metformiin);
- raske soolepõletiku ja reumaatilise liigesepõletiku raviks kasutatavad ravimid (nt sulfasalasiin);

- vähiravimid (nt paklitakseel või irinotekaan);
- organi äratõukereaktsiooni ennetamiseks kasutatavad ravimid (nt tsüklosporiin, takroliimus);
- ravimid, mida kasutatakse trombotsüütide vähesuse raviks (nt eltrombopaag);
- lihasspasmide ravimid (nt tisanidiin);
- ravimid, mida kasutatakse enne protseduuri ärevuse leevendamiseks (nt midasolaam);
- taimsed depressiooni- ja ärevusravimid, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK koos toidu ja joogiga

Greipfruudi mahl võib muuta QINLOCKi kogust teie organismis. Ravi ajal selle ravimiga ei ole soovitatav juua greibimahla ega süüa greipi.

Rasestumisvastased vahendid, rasedus, imetamine ja viljakus

Kontratseptsioon

Nii rasestumisvõimelised naised kui ka mehed peavad ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel tuleb lisada barjäärimeetod (näiteks kondoomid).

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, ei tohi te seda ravimit kasutada, välja arvatud juhul, kui teie arst on otsustanud, et ravi QINLOCKiga on selgelt vajalik. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge rasestuge QINLOCKiga ravimise ajal.

Kui olete meessoost patsient partneriga, kes on kas rase või võib rasestuda, peate ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist suguühite ajal kasutama barjäärimeetodit (nt kondoomi). See ravim võib kahjustada loodet.

Kui olete mees ja teie naissoost partner rasestub QINLOCKiga ravimise ajal, rääkige sellest kohe oma arstile.

Rasestumisvõimelised naised peavad tegema rasedusteste enne ravi algust QINLOCKiga ja ravi ajal.

Imetamine

Ärge imetage last QINLOCKiga ravimise ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast ravi lõppu, sest see ravim võib põhjustada teie lapsel **raskeid kõrvaltoimeid**. Öelge oma arstile, kui te imetate või plaanite imetada.

Viljakus

QINLOCK võib mõjutada meeste ja naiste viljakust. Enne QINLOCKi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

QINLOCK ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui tunnete QINLOCKiga ravimise ajal end halvasti või olete väga väsinud, ei tohi te enne, kui tunnete, et see on ohutu, autot juhtida ega masinatega töötada.

QINLOCK sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas QINLOCKi võtta

QINLOCKi määrab teile vähiravis kogenud arst.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav ööpäevane annus on **kolm 50 mg tabletti** (150 mg) üks kord ööpäevas. **Võtke** tablette **iga päev samal ajal** koos toiduga või ilma. Neelake tabletid tervelt alla koos klaasitäie veega, ärge neid näridge, poolitage ega purustage. Ärge võtke tablette, mis on katki, mõranenud või muul viisil kahjustatud, sest kahjustunud tableti toime on teadmata.

Kui peate võtma QINLOCKiga samal ajal teatud muid ravimeid, võib arst muuta teie annuse kolmeks 50 mg tabletiks (150 mg) kaks korda ööpäevas.

Tavaliselt võtate QINLOCKi seni, kuni see on teile kasulik ja teil ei esine vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid (vt lõik 4); arst võib siiski teie annust vähendada või vajaduse korral ravi ajutiselt katkestada või lõpetada.

Kui teil on maksa- või neeruprobleemid:

QINLOCK-ravi ajal jälgib arst teie maksa- või neerutalitlust hoolikamalt.

Kui te võtate QINLOCKi rohkem kui ette nähtud

Kui olete kogemata võtnud liiga palju tablette, **pöörduge kohe arsti poole.**

Kui te unustate QINLOCKi võtta

Mida teha, kui te unustate ravimit võtta, sõltub sellest, millal teile meenub unustatud annus. Kui möödunud on:

- 8 tundi või vähem (kuni 4 tundi, kui annus on 150 mg kaks korda ööpäevas) ettenähtud manustamisajast, võtke vahelejäädud annus kohe, kui see teile meenub. Seejärel võtke järgmine annus nagu tavaliselt;
- rohkem kui 8 tundi (üle 4 tunni, kui annus on 150 mg kaks korda ööpäevas) ettenähtud manustamisajast, jätke unustatud annus vahele. Seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te olete QINLOCKiga ravimise ajal haige

Kui te pärast ravimi võtmist oksendate, **ärge** võtke lisaannust, vaid jätkake nii nagu tavaliselt. Võtke järgmine tablett järgmisel päeval tavalisel ajal ja teatage haigusest arstile.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui teil tekib mõni järgmistest **rasketest kõrvaltoimetest** (vt lõik 2):

- **Nahaprobleemid** (palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom)
Palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom on selle ravimi kasutamisel väga sage kõrvaltoime. Kui teil tekib
 - punetus, valu, turse või tekivad villid peopesadel või jalataldadel,võib arst ravi jätkata ravi, annust muuta või ravi peatada, kuni teie seisund paraneb.
- **Kõrge vererõhk**
Selle ravimi kasutamisel on väga sage kõrvalnäht kõrge vererõhk. Kui teil tekib
 - peavalu, peapööritus või uimasus, võivad need olla kõrge vererõhu sümptomid,arst võib teie annust muuta või ravi peatada, kuni teie seisund paraneb.
- **Südameprobleemid (südamepuudulikkus)**
Südamepuudulikkus on selle ravimi kasutamisel sageli esinev kõrvalnäht. Kui tunnete
 - väga suurt väsimust, hingeldust, turset jalgades ja/või hüppeliigestes,võivad need olla südameprobleemide sümptomid.

Rääkige oma arsti või apteekriga kui teil tekib:

- nahavähk

QINLOCKiga ravimisel võivad tekkida teatud nahavähid, näiteks naha lamerakk-kartsinoom ja melanoom. Õelge oma arstile, kui märkate ravi ajal nahamuutusi, sealhulgas uut soolatüügast, lahtist haavandit või punakat muhkku, mis veritseb või ei parane, või sünnimärgi suuruse või värvuse muutust. Arst kontrollib teie nahka QINLOCKiga ravi alustamisel ja ravi ajal regulaarselt (vt lõik 2).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st):

- iiveldus
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- oksendamine
- liigesevalu
- peavalu
- hingeldus
- vereanalüüs näitab bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemist
- vereanalüüs näitab lipaasi (seedimises osalev ensüüm) sisalduse suurenemist
- vereanalüüs näitab fosfaadisalduse vähenemist
- väsimus
- juuste väljalangemine
- lihasvalu
- kaalulangus
- lihasspasmid
- nahakuivus
- seljavalu
- köha
- käte ja jalgade turse
- valu kätes või jalgades
- sügelus
- mittepahaloomulised nahakahjustused

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- haavandid suus
- kõhuvalu
- perifeerne närvikahjustus (tuimus ja surisemine jalgades või kätes, põletav, torkiv või terav valu kahjustatud piirkondades, tasakaalu ja koordineerimise kaotus ning lihaskramplikus, eriti jalgades)
- nahareaktsioonid, nagu ketendus ja nahapõletik, lööve, mida iseloomustab lame, punane nahapiirkond, mis on kaetud väikeste muhkude või aknega
- kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides (võimalik maksakahjustus nähtub vereanalüüsist)
- depressioon
- kilpnäärme alatalitus
- nõrkus
- rindkerevalu
- kiire pulss

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas QINLOCKi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil märke EXP järel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Säilitada originaalpakendis ning hoida pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et pakend on kahjustatud või seda on kahjustatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida QINLOCK sisaldab

- Toimeaine on ripretiniib. Iga tablett sisaldab 50 mg ripretiniibi.
- Teised koostisosad on krospovidoon (E1202), hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat (E470b), mikrokristalne tselluloos (E460) ja kolloidne hüdreeritud ränidioksiid (E551) (vt lõik 2 „QINLOCK sisaldab laktoosi“).

Kuidas QINLOCK välja näeb ja pakendi sisu

QINLOCKi tabletid on valged või valkjad, ovaalsed, mille ühel küljel on pimetrükk „DC1“.

Iga pudel on lastekindel, sisaldab 30 või 90 tabletti ja desikanti. Pudelid on varustatud avamist tuvastada võimaldava alumiiniumfooliumist/polüetüleenist (PE) isoleerkihiga. Desikant on väikeses pakendis niiskust imav materjal, mis kaitseb tablette niiskuse eest. Hoidke desikant alati pudelis ja ärge seda alla neelake.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Deciflera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskyaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Madalmaad

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ripretiniibi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Tuginedes kliinilistest uuringutest, kirjandusest, spontaansetest teadetest saadud andmetele riskide kohta ja arvestades ravimi usutava toimemehhanismiga, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos ripretiniibi ja pahaloomulise melanoomi vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et ripretiniibi sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ripretiniibi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et ripretiniibi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.