

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

QINLOCK 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg ripretinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 179 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea tabletti, koko noin 9×17 mm, toisella puolella kaiverrus "DC1".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

QINLOCK on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on pitkälle edennyt gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST) ja joita on hoidettu aiemmin vähintään kolmella kinaasinestäjällä, mukaan lukien imatinibilla.

4.2 Annostus ja antotapa

QINLOCK-valmistetta saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta syöpälääkkeiden antamisesta.

Annostus

Suosittelun annos on 150 mg ripretinibia (kolme 50 mg:n tablettia) kerran päivässä aina samaan aikaan joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Jos potilaalta on jäänyt QINLOCK-annos ottamatta ja tavanomaisesta ottoajankohdasta on kulunut enintään kahdeksan tuntia, häntä on kehoitettava ottamaan kyseinen annos mahdollisimman pian ja seuraava annos tavalliseen aikaan. Jos potilaalta on jäänyt annos ottamatta ja tavanomaisesta ottoajankohdasta on kulunut yli kahdeksan tuntia, häntä on kehoitettava jättämään kyseinen annos väliin ja jatkamaan tavallista annosteluohjelmaa seuraavana päivänä.

Jos potilas oksentaa QINLOCK-annoksen ottamisen jälkeen, hänen ei pidä ottaa korvaavaa annosta vaan annosteluohjelmaa jatketaan seuraavana päivänä tavalliseen aikaan.

QINLOCK-hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin siitä on havaittavaa hyötyä tai kunnes ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä (ks. kohta 4.4).

Annostuksen muuttaminen

Hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen yksilön turvallisuuden tai hoidon sietoisuuden vuoksi. Jos annosta täytyy pienentää haittavaikutusten vuoksi, suositeltu annos on 100 mg suun kautta kerran päivässä.

Jos potilas ei siedä 100 mg:n annosta suun kautta kerran päivässä, QINLOCK-hoito on lopetettava pysyvästi. Taulukossa 1 on esitetty QINLOCK-annoksen muutossuositukset eri haittavaikutusten ilmetessä.

Taulukko 1: Annoksen muutossuositukset eri haittavaikutusten ilmetessä

Haittavaikutus	Vakavuus ^a	QINLOCK-annoksen muuttaminen
Käsi-jalkaoireyhtymä (palmoplantaarinen erytrodysestesia, PPE) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	Luokka 2	- Keskeytä hoito, kunnes saavutetaan luokka ≤ 1 tai lähtötaso. Jos näin tapahtuu seitsemän vuorokauden kuluessa, jatka samalla annoksella. Muutoin jatka pienemmällä annoksella. - Jos luokka ≤ 1 tai lähtötaso säilyy vähintään 28 vuorokauden ajan, harkitse normaaliannoksen palauttamista. - Jos oireyhtymä uusiutuu, keskeytä hoito, kunnes saavutetaan luokka ≤ 1 tai lähtötaso. Jatka sitten hoitoa pienemmällä annoksella paranemiseen kuluneesta ajasta riippumatta.
	Luokka 3	- Keskeytä hoito vähintään seitsemän vuorokauden ajaksi tai kunnes saavutetaan luokka ≤ 1 tai lähtötaso (enintään 28 vuorokautta). Jatka hoitoa pienemmällä annoksella. - Jos luokka ≤ 1 tai lähtötaso säilyy vähintään 28 vuorokauden ajan, harkitse normaaliannoksen palauttamista.
Kohonnut verenpaine (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	Luokka 3	- Jos potilas on oireinen, keskeytä hoito, kunnes oireet ovat hävinneet ja verenpaine on hallinnassa. - Jos verenpaine saadaan hallintaan luokkaan ≤ 1 tai lähtötasolle, jatka hoitoa samalla annoksella. Muutoin jatka hoitoa pienemmällä annoksella. - Jos luokan 3 kohonnut verenpaine uusiutuu, keskeytä hoito, kunnes oireet ovat hävinneet ja verenpaine on hallinnassa. Jatka hoitoa pienemmällä annoksella.
	Luokka 4	Lopeta hoito pysyvästi.
Vasemman kammion systolinen vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	Luokka 3 tai 4	Lopeta hoito pysyvästi.
Nivel- tai lihaskipu (ks. kohta 4.8)	Luokka 2	- Keskeytä hoito, kunnes saavutetaan luokka ≤ 1 tai lähtötaso. Jos näin tapahtuu seitsemän vuorokauden kuluessa, jatka samalla annoksella. Muutoin jatka pienemmällä annoksella. - Jos luokka ≤ 1 tai lähtötaso säilyy vähintään 28 vuorokauden ajan, harkitse normaaliannoksen palauttamista. - Jos nivel- tai lihaskipu uusiutuu, keskeytä hoito, kunnes saavutetaan luokka ≤ 1 tai lähtötaso. Jatka sitten hoitoa pienemmällä annoksella paranemiseen kuluneesta ajasta riippumatta.

Haittavaikutus	Vakavuus ^a	QINLOCK-annoksen muuttaminen
	Luokka 3	- Keskeytä hoito vähintään seitsemän vuorokauden ajaksi tai kunnes saavutetaan luokka ≤ 1 tai lähtötaso (enintään 28 vuorokautta). Jatka hoitoa pienemmällä annoksella. - Jos luokka ≤ 1 tai lähtötaso säilyy vähintään 28 vuorokauden ajan, harkitse normaaliannoksen palauttamista.
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	Luokka 3 tai 4	- Keskeytä hoito, kunnes saavutetaan luokka ≤ 1 tai lähtötaso (enintään 28 vuorokautta), ja jatka sitten hoitoa pienemmällä annoksella. Muutoin lopeta hoito pysyvästi. - Jos haittavaikutus ei uusiudu vähintään 28 vuorokauden aikana, harkitse normaaliannoksen palauttamista. - Jos luokan 3 tai 4 haittavaikutus uusiutuu, lopeta hoito pysyvästi.

^a Vakavuus on luokiteltu National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitusjärjestelmän mukaan (versio 4.03) (NCI CTCAE v4.03).

Samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet

Samanaikaista käyttöä lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A:n indusioijia, on vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos voimakkaan tai kohtalaisen CYP3A:n indusioijan käyttö on välttämätöntä, QINLOCK-valmisteen antotaajuutta voidaan suurentaa samanaikaisen käytön ajaksi. Kun indusioija on voimakas, 150 mg:n annos voidaan ottaa yhden kerran sijaan kahdesti vuorokaudessa. Jos potilaalta, joka ottaa QINLOCK-valmistetta kahdesti vuorokaudessa, on jäänyt annos ottamatta ja tavanomaisesta ottoajankohdasta on kulunut enintään neljä tuntia, häntä on kehoitettava ottamaan kyseinen annos mahdollisimman pian ja seuraava annos tavalliseen aikaan. Jos potilaalta on jäänyt annos ottamatta ja tavanomaisesta ottoajankohdasta on yli neljä tuntia, häntä on kehoitettava jättämään kyseinen annos väliin ja jatkamaan tavallista annosteluohjelmaa. Näitä potilaita on suositeltavaa seurata tiiviisti kokonaistehoa ja turvallisuutta tarkkaillen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella annosmuutosta (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista [kreatiniinipuhdistuma (CLcr) < 30 ml/min] on saatavilla vain vähän kliinisiä tietoja. Näille vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ei ole määritetty QINLOCK-suositusannosta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella annosmuutosta. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole määritetty QINLOCK-suositusannosta. Näitä potilaita on suositeltavaa seurata tiiviisti kokonaisturvallisuutta tarkkaillen (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu iäkkäiden (yli 65-vuotiaiden) ja nuorempien (18–65-vuotiaiden) potilaiden välillä kliinisesti merkitseviä eroja (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

QINLOCK-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

QINLOCK-valmiste otetaan suun kautta.

Tabletit otetaan joka päivä samaan aikaan joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä (ks. kohta 5.2).

Lääkkeen määräjien on kehoitettava potilaita nielemään tabletit kokonaisina eikä pureskelemaan, halkaisemaan tai murskaamaan niitä. Potilaat eivät saa niellä tabletteja, jotka ovat hajonneet, murtuneet tai muuten vahingoittuneet, koska tällaisten muutosten mahdollisia seurauksia ei ole arvioitu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käsi-jalkaoireyhtymä (palmoplantaarinen erytrodysestesia, PPE)

Ripretinibilla hoidetuilla potilailla ilmeni käsi-jalkaoireyhtymää (ks. kohta 4.8). Oireiden vakavuuden mukaan ripretinibihoito on keskeytettävä ja sitten aloitettava uudelleen samalla tai pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Kohonnut verenpaine

Ripretinibin käytön yhteydessä havaittiin kohonnutta verenpainetta (ks. kohta 4.8). Ripretinibihoitoon saa aloittaa vain, kun verenpaine on riittävän hyvin hallinnassa. Verenpainetta on seurattava kliinisen tarpeen mukaan. Oireiden vakavuuden mukaan ripretinibihoito on keskeytettävä ja sitten aloitettava uudelleen samalla tai pienemmällä annoksella tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Ripretinibin käytön yhteydessä havaittiin sydämen vajaatoimintaa (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, akuutti vasemman kammion vajaatoiminta ja diastolinen toimintahäiriö) (ks. kohta 4.8). Ejektiofraktio täytyy arvioida kaikukardiografialla tai tasapainotila-angiografialla (MUGA) ennen ripretinibihoitoon aloitusta ja sen aikana kliinisen tarpeen mukaan. Ripretinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on vasemman kammion systolinen vajaatoiminta, jonka vakavuusluokka on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2). Ripretinibin turvallisuutta potilaille, joilla vasemman kammion ejektiofraktion lähtötaso on alle 50 %, ei ole arvioitu.

Ihon pahanlaatuiset kasvaimet

Ripretinibilla hoidetuilla potilailla ilmoitettiin ihon okasolusyöpää (cuSCC) ja melanoomaa (ks. kohta 4.8). Potilaan iho on tutkittava ripretinibihoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti hoidon aikana. Epäilyttävät iholeesiot on poistettava kirurgisesti ja arvioitava dermatopatologisesti. Ripretinibihoitoa jatketaan samalla annoksella.

Haavojen paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Ripretinibin vaikutuksesta haavojen paranemiseen ei ole tehty virallisia tutkimuksia. Haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita voi ilmetä potilailla, jotka käyttävät verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) signaalireittiä estäviä lääkkeitä. Näin ollen ripretinibi saattaa häiritä haavojen paranemista.

Ripretinibihoito täytyy keskeyttää vähintään kolmen päivän ajaksi ennen pientä leikkausta ja sen jälkeen sekä vähintään viiden päivän ajaksi ennen suurta leikkausta ja sen jälkeen. Leikkauksen jälkeen ripretinibihoitoa voidaan jatkaa, kun haavan on kliinisesti arvioitu parantuneen riittävästi.

Alkio- ja sikiötoksisuus

Eläinkokeiden tulosten perusteella ripretinibi voi olla raskaana olevan naisen käyttämänä haitallinen sikiölle (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). On suositeltavaa, että naisia neuvotaan välttämään raskaaksi tulemistä ripretinibihoitoon aikana. Niiden naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustilanne on tarkistettava ennen ripretinibihoitoon aloittamista ja sen aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miesten, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään viikon ajan viimeisen ripretinibiannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Ripretinibin

vaikutusta steroideja sisältäviin ehkäisyvalmisteisiin ei ole tutkittu. Jos ehkäisyyn käytetään systeemisiiä steroideja, niiden lisäksi on käytettävä estemenetelmää.

Valotoksisuus

Ripretinibiin saattaa liittyä valotoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän riskin vuoksi on suositeltavaa, että potilaita neuvotaan välttämään altistumista suoralle auringonvalolle, aurinkolampuille ja muille ultraviolettisäteilyn lähteille tai minimoimaan tällainen altistuminen. Potilaita on kehoitettava käyttämään esimerkiksi suojavaatetusta (pitkät hihat ja hattu) sekä aurinkovoidetta, jossa on korkea suojakerroin (SPF).

CYP3A:n estäjät ja indusioijat

Ripretinibi on CYP3A:n substraatti. Kun samanaikaisesti ripretinibin kanssa käytettiin itrakonatsolia, joka on voimakas CYP3A:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä, plasman altistus ripretinibille suureni (ks. kohta 4.5). Käytettäessä ripretinibia voimakkaiden CYP3A:n ja P-gp:n estäjien kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Kun samanaikaisesti ripretinibin kanssa käytettiin rifampisiinia, joka on voimakas CYP3A:n indusioija, plasman altistus ripretinibille pieneni. Tämän vuoksi on vältettävä käyttämästä ripretinibia ja voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A:n indusioijia pitkään samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Tärkeää tietoa joistakin apuaineista

QINLOCK sisältää laktoosia.

Tämä lääkevalmiste ei sovellu potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä ripretinibi että sen aktiivinen aineenvaihduntatuote DP-5439 poistuvat verenkierrosta pääasiassa CYP3A4/5:n vaikutuksesta, ja molemmat ovat P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatteja.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ripretinibiin

Voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n estäjien vaikutus

Kun samanaikaisesti annettiin itrakonatsolia (voimakasta CYP3A:n estäjää) ja myös P-gp:n estäjää, ripretinibin $C_{\max}$ -arvo suureni 36 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni 99 %. DP-5439:n $C_{\max}$ -arvo pysyi samana, mutta $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni 99 %. Voimakkaita CYP3A:n/P-gp:n estäjiä (kuten ketokonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ritonaviiri, posakonatsoli ja vorikonatsoli) on käytettävä varoen, ja potilaiden tilaa on seurattava. Greippimehun juomista ei suositella.

CYP3A:n indusioijien vaikutus

Kun samanaikaisesti QINLOCK-valmisteen kanssa käytettiin rifampisiinia, voimakasta CYP3A:n indusioijaa, ripretinibin $C_{\max}$ -arvo pieneni 18 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo pieneni 61 %, DP-5439:n $AUC_{0-\infty}$ -arvo pieneni 57 % ja $C_{\max}$ -arvo suureni 37 %.

Näin ollen on vältettävä käyttämästä samanaikaisesti QINLOCK-valmisteen kanssa voimakkaita CYP3A:n indusioijia (kuten karbamatsapiini, fenytoiini, rifampisiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) ja kohtalaisia CYP3A:n indusioijia (kuten efavirensi ja etraviriini). Jos voimakkaan tai kohtalaisen CYP3A:n indusioijan samanaikainen käyttö on välttämätöntä, QINLOCK-valmisteen antotaajuutta voidaan suurentaa samanaikaisen käytön ajaksi. Kun indusioija on voimakas, 150 mg:n annos voidaan ottaa yhden kerran sijaan kahdesti vuorokaudessa. Jos potilaalta, joka ottaa QINLOCK-valmistetta kahdesti vuorokaudessa, on jäänyt annos ottamatta ja tavanomaisesta ottoajankohdasta on kulunut enintään neljä tuntia, häntä on kehoitettava ottamaan kyseinen annos mahdollisimman pian ja seuraava annos tavalliseen aikaan. Jos potilaalta on jäänyt annos ottamatta ja tavanomaisesta ottoajankohdasta on yli neljä tuntia, häntä on kehoitettava jättämään kyseinen annos väliin ja jatkamaan tavallista annosteluohjelmaa. Kliinistä vastetta ja sietokykyä on seurattava.

Haponeritystä vähentävien aineiden vaikutus

Kun samanaikaisesti QINLOCK-valmisteen kanssa annettiin pantopratsolia (protonipumpun estäjä), plasman altistuksessa ripretinibille ja DP-5439:lle ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja.

Lääkeaineiden kuljetusjärjestelmät

In vitro -tulosten perusteella BCRP:tä estäviä lääkevalmisteita (kuten siklosporiini A ja eltrombopagi) on käytettävä varoen yhdessä QINLOCK-valmisteen kanssa, koska plasman ripretinibi- tai DP-5439-pitoisuus voi suurentua.

Ripretinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP-isoformien selektiiviset substraattit

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että ripretinibi voi estää CYP2C8:n toimintaa. QINLOCK-valmistetta on käytettävä varoen yhdessä CYP2C8:n substraattien (esim. repaglinidi ja paklitakseli) kanssa, koska samanaikainen käyttö voi suurentaa altistusta näille substraateille. Suolistossa tapahtuvan CYP3A4:n eston ja CYP3A4:n systeemisen indusoinnin nettovaikutusta *in vivo* ei tunneta. Varovaisuutta tarvitaan, jos ripretinibin kanssa samanaikaisesti käytetään CYP3A4:n herkkiä substraatteja, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. siklosporiini ja takrolimuusi) tai jotka metaboloituvat pääasiassa suolistossa (esim. midatsolaami). Ripretinibi ja DP-5439 indusoivat CYP2B6:ta *in vitro*. Jos ripretinibin kanssa samanaikaisesti käytetään CYP2B6:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. efavirentsi), niiden teho voi huonontua. Ripretinibi ja DP-5439 vaimensivat CYP1A2:n toimintaa *in vitro*. Jos ripretinibin kanssa samanaikaisesti käytetään CYP1A2:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. titaaniidiini), niiden pitoisuudet voivat suurentua ja seuranta suositellaan.

Ei tiedetä, heikentääkö ripretinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Siksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi estemenetelmää.

Lääkeaineiden kuljetusjärjestelmät

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että ripretinibi on P-gp:n ja BCRP:n estäjä. DP-5439 on P-gp:n ja BCRP:n substraatti. DP-5439 on BCRP:n sekä useita lääkkeitä ja toksineja kehosta poistavan MATE-1-proteiinin estäjä.

Lääkevalmisteita, jotka ovat P-gp:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. digoksiini ja dabigatraanieteksiläatti), on käytettävä varoen yhdessä QINLOCK-valmisteen kanssa, koska on todennäköistä, että näiden substraattien pitoisuudet plasmassa suurenevät.

QINLOCK-valmistetta on käytettävä varoen yhdessä BCRP:n substraattien (esim. rosuvastatiini, sulfasalatsiini ja irinotekaani) sekä MATE-1:n substraattien (esim. metformiini) kanssa, koska samanaikainen käyttö voi suurentaa altistusta näille substraateille. Kliinisiä tutkimuksia BCRP:n tai MATE-1:n substraateilla ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Niille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi sekä miehille, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on kerrottava, että QINLOCK voi olla haitallinen sikiölle ja että heidän on varmistettava tehokas ehkäisyhoidon aikana ja vähintään viikon ajan viimeisen QINLOCK-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lisääntymiskykyisten naisten raskaustilanne on tarkistettava ennen QINLOCK-hoidon aloittamista ja sen aikana.

QINLOCK-valmisteen vaikutuksia steroideja sisältäviin ehkäisyvalmisteisiin ei ole tutkittu. Jos ehkäisyyn käytetään systeemisiä steroideja, niiden lisäksi on käytettävä estemenetelmää.

Raskaus

Ripretinibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.

Vaikutusmekanisminsa perusteella ripretinibin epäillään olevan haitallinen sikiölle, jos sitä käytetään raskauden aikana, ja eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

QINLOCK-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos ripretinibihoito on välttämätön naisen kliinisen tilan vuoksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ripretinibi tai sen aineenvaihduntatuotteet äidinmaitoon. Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Imetys on keskeytettävä QINLOCK-hoidon ajaksi ja vähintään viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ripretinibin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeiden tulosten perusteella QINLOCK-hoito voi heikentää urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

QINLOCK-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla on ilmoitettu uupumusta QINLOCK-valmisteen antamisen jälkeen. Jos potilaalla ilmenee uupumusta, se voi vaikuttaa hänen kykyynsä kuljettaa ajoneuvoja tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kolmannen vaiheen kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa (2:1) ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (INVICTUS) 129 osallistujaa, joilla oli diagnosoitu pitkälle edennyt gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST) ja joiden hoidossa oli aiemmin käytetty tuloksetta vähintään kolmea hyväksyttyä hoitolinjaa, satunnaistettiin saamaan joko QINLOCK-valmistetta (n = 85) tai lumelääkettä (n = 44) (ks. kohta 5.1). Ensimmäisen vaiheen tutkimukseen DCC-2618-01-001 otettiin mukaan yhteensä 277 pitkälle edennyt syöpää sairastavaa potilasta, ja 218:aa potilasta hoidettiin suositusten mukaisella toisen vaiheen QINLOCK-annoksella, joka oli 150 mg kerran päivässä.

INVICTUS-tutkimuksen kaksoissokkovaikanteissa QINLOCK-hoidon keston mediaani oli 5,49 kuukautta.

Yleisimpiä haittavaikutuksia (esiintymistiheys ≥ 25 %) QINLOCK-valmisteella hoidetuilla potilailla yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (n = 392) olivat uupumus (51,0 %), alopesia (50,8 %), pahoinvointi (39,8 %), lihaskipu (37,8 %), ummetus (37,2 %), ripuli (32,7 %), käsi-jalkaoireyhtymä (29,8 %), painonlasku (26,5 %) ja oksentelu (25,8 %).

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys oli ≥ 10 , < 25 % QINLOCK-valmisteella hoidetuilla potilailla yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (n = 392), olivat suurentunut lipaasipitoisuus (23,7 %), lihasspasmit (23,7 %), nivelkipu (21,2 %), päänsärky (20,7 %), hengenahdistus (20,2 %), kohonnut verenpaine (19,4 %), kuiva iho (17,6 %), selkäkipu (15,6 %), yskä (15,6 %), suurentunut veren bilirubiinipitoisuus (14,0 %), perifeerinen edeema (13,8 %), hypofosfatemia (12,2 %), raajakipu (12,0 %), kutina (11,0 %) ja seborrooinen keratoosi (11,0 %).

Luokan 3/4 haittavaikutuksia (esiintymistiheys ≥ 2 %) QINLOCK-valmisteella hoidetuilla potilailla yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (n = 392) olivat suurentunut lipaasipitoisuus (14,8 %), anemia (14,0 %), vatsakipu (8,2 %), kohonnut verenpaine (6,9 %), uupumus (4,1 %), hypofosfatemia (4,1 %), oksentelu (2,6 %), hengenahdistus (2,0 %), ripuli (2,0 %) ja suurentunut veren bilirubiinipitoisuus (2,0 %). Vakavia haittavaikutuksia (esiintymistiheys ≥ 1 %) QINLOCK-valmisteella hoidetuilla potilailla olivat anemia (3,8 %), hengenahdistus (2,3 %), oksentelu (2,0 %), pahoinvointi (1,8 %),

uupumus (1,5 %), suurentunut veren bilirubiinipitoisuus (1,3 %), ummetus (1,0 %) ja lihasheikkous (1,0 %).

Haittavaikutustaulukko

QINLOCK-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili perustuu vähintään yhden QINLOCK-annoksen saaneen 392 potilaan yhdistettyihin tietoihin (yhdistetty turvallisuuspopulaatio). Yleinen turvallisuusarvio perustuu ensisijaisesti kahteen pitkälle edennyttyä syöpää sairastavilla aikuispotilailla tehtyyn kliiniseen QINLOCK-tutkimukseen: GIST-potilailla tehtyyn kolmannen vaiheen avaintutkimukseen DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (ks. kohta 5.1) ja ensimmäiseen ihmisillä tehtyyn tutkimukseen, joka oli pitkälle edennyttyä syöpää sairastavilla aikuispotilailla tehty avoin tutkimus (tutkimus DCC-2618-01-001).

Haittavaikutukset määritettiin ensisijaisesti INVICTUS-tutkimuksen kaksoissokkovaiheen perusteella. Lääkkeen haittavaikutuksiksi katsottiin hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, jotka olivat vähintään 5 % yleisempiä tai vähintään 1,5 kertaa voimakkaampia INVICTUS-tutkimuksen QINLOCK-ryhmässä kuin lumeryhmässä. INVICTUS-tutkimuksessa hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat arvioitiin myös yhdistetystä turvallisuuspopulaatiosta (n = 392). Nämä tapahtumat katsottiin lääkkeen haittavaikutuksiksi toimeksiantajan arvioinnin mukaan. Ne on luokiteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan, ja sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota, sen synonyymeja ja siihen liittyviä tiloja.

Haittavaikutusten vakavuus arvioitiin Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -kriteeristöllä, jossa luokka 1 = lievä, luokka 2 = kohtalainen, luokka 3 = vakava, luokka 4 = hengenvaarallinen ja luokka 5 = kuolema.

Taulukossa 2 käytetyt esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: INVICTUS- ja DCC-2618-01-001-tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Hyvin yleinen	Seborrooinen keratoosi
Yleinen	Pigmenttiluomi, ihon papillooma, ihon okasolusyöpä ^a , fibroottinen histiosytooma
Melko harvinainen	Pahanlaatuinen melanooma
Umpieritys	
Yleinen	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hypofosfatemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Masennus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia
Sydän	
Yleinen	Sydämen vajaatoiminta ^b , takykardia
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Kohonnut verenpaine ^c
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ummetus, ripuli, oksentelu
Yleinen	Suutulehdus, ylävatsakipu
Iho ja ihonalainen kudokset	

Hyvin yleinen	Alopesia, käsi-jalkaoireyhtymä, kuiva iho, kutina
Yleinen	Hyperkeratoosi, makulopapulaarinen ihottuma, yleistynyt kutina, aknetyypinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Lihaskipu, lihasspasmit, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
Yleinen	Lihasteikkous, muskuloskeletaalin rintakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsytys, perifeerinen edeema
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Painonlasku, suurentunut lipaasipitoisuus, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
Yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasin pitoisuus

^aIhon okasolusyöpä (ihon okasolusyöpä, keratoakantooma, pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä)

^bSydämen vajaatoiminta (sydämen vajaatoiminta, akuutti vasemman kammion vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, diastolinen toimintahäiriö)

^cKohonnut verenpaine (kohonnut verenpaine, hypertensio)

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Käsi-jalkaoireyhtymä (palmoplantaarinen erythrodysestesia, PPE)

INVICTUS-tutkimuksen kaksoissokkovaiheessa käsi-jalkaoireyhtymästä ilmoitettiin QINLOCK-ryhmässä 19 potilaalla 85:stä (22,4 %), mutta lumeryhmässä ei yhdelläkään potilaalla. Oireyhtymä johti tutkimuslääkityksen lopettamiseen 1,2 %:lla potilaista, lääkityksen keskeyttämiseen 3,5 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 2,4 %:lla potilaista. Kaikki haittatapahtumat olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia (58 %:lla ensimmäistä luokkaa ja 42 %:lla toista luokkaa).

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa käsi-jalkaoireyhtymää ilmeni 29,8 %:lla 392 potilaasta, mukaan lukien luokan 3 haittavaikutukset 0,5 %:lla. Ensimmäisen haittatapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 8,1 viikkoa (vaihteluväli 0,3–112,1 viikkoa), ja ensimmäisen haittatapahtuman keston mediaani oli 24,3 viikkoa (vaihteluväli 0,9–191,7 viikkoa). Katso lisätietoja kohdista 4.2 ja 4.4.

Kohonnut verenpaine

INVICTUS-tutkimuksen kaksoissokkovaiheessa kohonneen verenpaineen ilmaantuvuus (kaikki tapahtumat syy-yhteydestä riippumatta) oli suurempi QINLOCK-valmisteella hoidetuilla (15,3 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (4,7 %).

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa kohonnutta verenpainetta ilmeni 19,4 %:lla 392 potilaasta, mukaan lukien luokan 3 haittavaikutukset 6,9 %:lla. Katso lisätietoja kohdista 4.2 ja 4.4.

Sydämen vajaatoiminta

INVICTUS-tutkimuksen kaksoissokkovaiheessa sydämen vajaatoimintaa (kaikki tapahtumat syy-yhteydestä riippumatta) ilmeni 1,2 %:lla QINLOCK-valmistetta saaneista 85 potilaasta. Sydämen vajaatoiminta johti tutkimuslääkityksen lopettamiseen 1,2 %:lla QINLOCK-valmistetta saaneista 85 potilaasta.

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa sydämen vajaatoimintaa ilmeni 1,5 %:lla 392 potilaasta, mukaan lukien luokan 3 haittavaikutukset 1,0 %:lla.

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa 299 potilaalle 392:sta oli tehty kaikukardiografinen tutkimus lähtötilanteessa ja vähintään kerran lähtötilanteen jälkeen. Luokkaan 3 kuuluvaa vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä ilmeni 4,0 %:lla 299 potilaasta.

Katso lisätietoja kohdasta 4.4.

Ihon pahanlaatuiset kasvaimet

INVICTUS-tutkimuksen kaksoissokkoviheessä ihon okasolusyöpää (kaikki tapahtumat syy-yhteydestä riippumatta) ilmoitettiin 5,9 %:lla QINLOCK-valmistetta saaneista 85 potilaasta. Lumelääkettä saaneilla potilailla ihon okasolusyöpää ei ilmoitettu lainkaan. Katso lisätietoja kohdista 4.2 ja 4.4.

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa ihon okasolusyöpää ilmeni 8,7 %:lla 392 potilaasta, mukaan lukien luokan 3 haittavaikutukset 0,5 %:lla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

QINLOCK-yliannostukseen ei ole tiedossa spesifistä vastalääkettä.

Jos yliannostusta epäillään, QINLOCK-hoito on lopetettava välittömästi, lääkärin on aloitettava paras mahdollinen tukihoido ja potilasta on tarkkailtava kliinisen tilan vakautumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, muut proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX19

Vaikutusmekanismi

Ripretinibi on uusi tyrosiinikinaasin estäjä. Se estää KIT-proto-onkogeenireseptorityrosiinikinaasia ja PDGFRA-kinaasia, mukaan lukien niiden villit tyypit sekä primaari- ja sekundaarimutaatiot. Ripretinibi estää *in vitro* myös muita kinaaseja, kuten PDGFRB, TIE2, VEGFR2 ja BRAF.

Kliininen teho ja turvallisuus

INVICTUS (DCC-2618-03-001-tutkimus)

QINLOCK-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa (2:1), kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (INVICTUS-tutkimus). Tutkimuspotilailla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST), jota ei voitu leikata. Heitä oli hoidettu aiemmin vähintään kolmella eri syöpähoidolla, mukaan lukien imatinibi-, sunitinibi- ja regorafenibihoidot, tai he eivät sietäneet kyseisiä syöpähoitoja. Satunnaistaminen ositettiin aiemmin käytettyjen hoitolinjojen (kolme vs. vähintään neljä) mukaan ja Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykyluokan (0 vs. 1 tai 2) mukaan.

Tehon ensisijainen vastemuuttaja oli etenemättömyysaika (PFS). Se määritettiin arvioimalla tauti sokkoutetulla, riippumattomalla ja keskitetyllä arvioinnilla (BICR) käyttäen muokattua RECIST 1.1 -kriteeristöä. Imusolmuke- ja luuleesiöt eivät olleet kohdeleesiota, ja jo olemassa olevan kasvainmassan sisällä vähitellen kasvavan uuden kasvainryhmän piti täyttää tietyt kriteerit, jotta sitä voitiin pitää yksiselitteisenä osoituksena taudin etenemisestä. Toissijaisia tehon päätapahtumia olivat BICR-arvioinnilla määritetty objektiivinen hoitovaste (ORR), kokonaiselossaoloaika (OS) sekä potilaan ilmoittama terveydentila, fyysinen toimintakyky ja roolitoiminta.

Potilaat satunnaistettiin saamaan 150 mg QINLOCK-valmistetta (n = 85) tai lumelääkettä (n = 44) suun kautta kerran päivässä, 28 päivän jaksoissa jatkuvana hoitona. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä. Jos BICR-arvioinnin mukaan sairaus alkoi edetä,

erillisten hoitoryhmien sokkoutus purettiin ja kaikille lumeryhmän potilaille tarjottiin mahdollisuus siirtyä QINLOCK-hoitoon.

Demografiset ominaisuudet olivat seuraavat: Iän mediaani oli 60 vuotta (29–83 vuotta), 18–64-vuotiaita potilaita oli 79 (61,2 %), 65–74-vuotiaita oli 32 (24,8 %) ja vähintään 75-vuotiaita oli 18 (13,9 %) (satunnaistettujen joukossa ei ollut yhtään vähintään 85-vuotiaasta). Miehiä oli 56,6 % ja valkoihoisia 75,2 %. Potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) tai 2 (8,5 %). Potilaista 63 % oli saanut aiemmin kolmea eri hoitoa ja noin 37 % oli saanut aiemmin vähintään neljää eri hoitoa. Lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 66 % siirtyi QINLOCK-hoitoon tutkimuksen avoimessa vaiheessa.

INVICTUS-tutkimuksen primaarianalyysissa QINLOCK-valmistetta verrattiin lumelääkkeeseen (tiedonkeruun katkaisupäivä 31.5.2019). Havaittiin, että QINLOCK pidensi etenemättömyysaika kaikkia arvioituissa potilasalaryhmissä. BICR-arvioinnilla määritetyn etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 % CI) oli QINLOCK-ryhmässä 6,3 (4,6; 6,9) ja lumeryhmässä 1,0 (0,9; 1,7); riskitehtäviöiden suhde (HR) (95 % CI) oli 0,15 (0,09; 0,25) ja p-arvo oli <0,0001. Toissijainen päätetapahtuma objektiivinen vaste (ORR) (prosentteina) oli QINLOCK-ryhmässä 9,4 (4,2; 18) ja lumeryhmässä 0 (0; 8); p-arvo oli 0,0504, joten tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani (kuukausina) (95 % CI) oli QINLOCK-ryhmässä 15,1 (12,3; 15,1) ja lumeryhmässä 6,6 (4,1; 11,6); nimellinen p-arvo oli 0,0004. Kokonaiselossaoloajan tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu, koska toissijaiset päätetapahtumat, objektiivinen vaste ja kokonaiselossaoloaika, määritettiin sarjamenetelmällä.

Etenemättömyysaika (PFS), objektiivista vastetta (ORR) ja kokonaiselossaoloaika (OS) koskevat tulokset, jotka perustuvat myöhemmin koottuihin tietoihin (tiedonkeruun katkaisupäivä 10.8.2020), on esitetty taulukossa 3 sekä kuvissa 1 ja 2. Etenemättömyysaikatulokset olivat samanlaisia kaikissa alaryhmissä, jotka perustuivat ikään, sukupuoleen, maantieteelliseen alueeseen, ECOG-tilaan tai aiempien hoitolinjojen määrään.

Taulukko 3: INVICTUS, tehoa koskevat tulokset (koontipäivästä 10.8.2020)

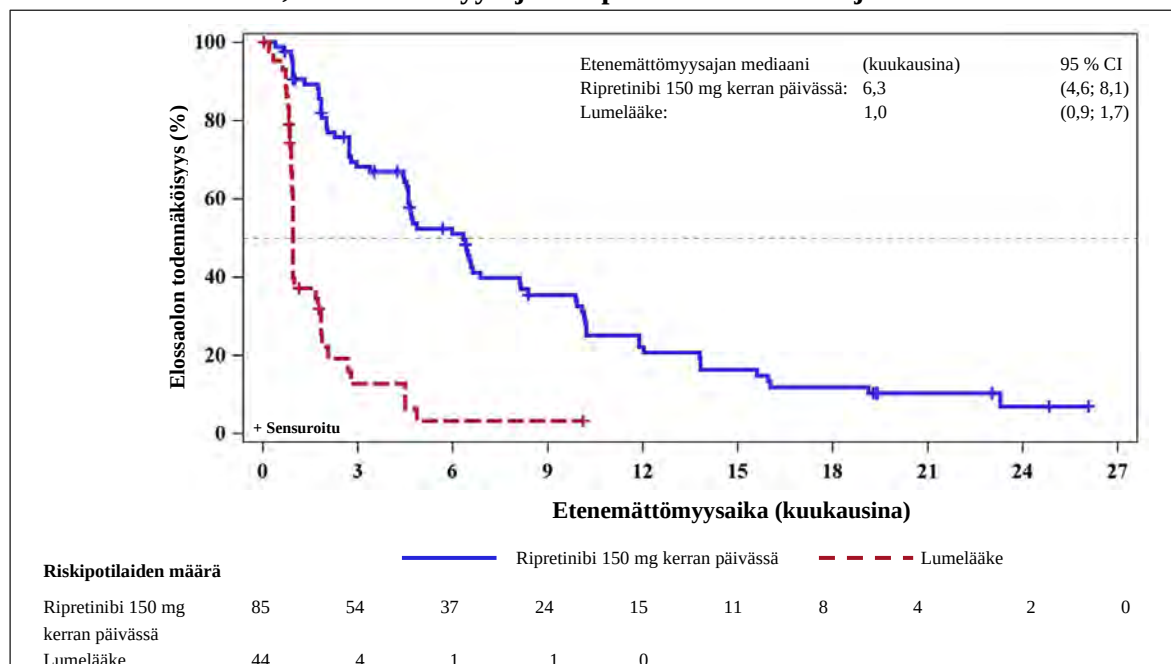
	QINLOCK (n = 85)	Lumelääke (n = 44)
PFS ^a		
Tapahtumien määrä (%)	68 (80)	37 (84)
Etenevä sairaus	62 (73)	32 (73)
Kuolemat	6 (7)	5 (11)
PFS:n mediaani (kuukausina) (95 % CI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95 % CI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0
(95 % CI)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
OS		
Kuolemantapausten määrä (%)	44 (52)	35 (80)
OS:n mediaani (kuukausina) (95 % CI)	18,2 (13,1; EA)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95 % CI) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

BICR = sokkoutettu, riippumaton ja keskitetty arviointi, CI = luottamusväli, HR = riskitehtäviöiden suhde, ORR = objektiivinen vaste, EA = ei arvioitavissa, PFS = etenemättömyysaika, OS = kokonaiselossaoloaika

^a Määritetty BICR-arvioinnilla.

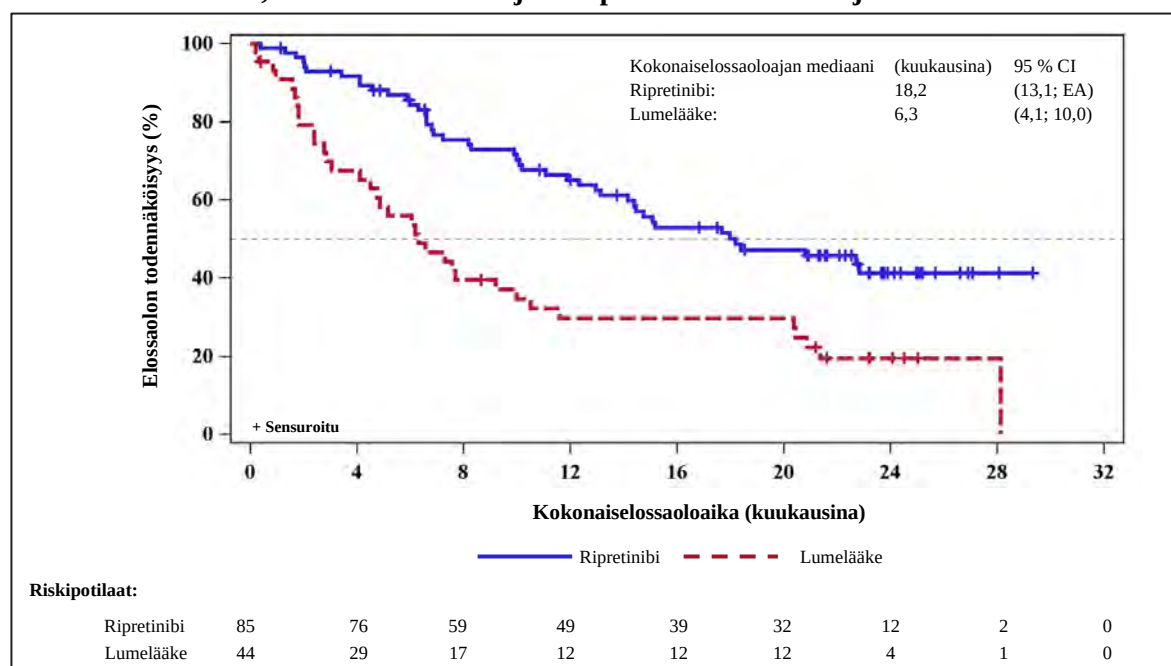
^b Riskitehtäviöiden suhde perustuu Coxin suhteelliseen regressiomalliin. Hoitoa ja satunnaistamista koskevat ositustekijät sisältyvät tähän malliin kiinteinä tekijöinä.

Kaavio 1: INVICTUS, etenemättömyysajan Kaplan–Meierin kuvaaja ^a



^a Tietojen koontipäivä 10.8.2020

Kuva 2: INVICTUS, kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meierin kuvaaja



^a Tietojen koontipäivä 10.8.2020

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset QINLOCK-valmisteen käytöstä gastrointestinaalisen stroomakasvaimen (GIST) hoidossa kaikissa pediatrisissa alaryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ripretinibi saavuttaa huippupitoisuutensa plasmassa 4 tunnissa (mediaani), kun suun kautta on otettu 150 mg:n kerta-annos ripretinibia (kolmena tablettina, joista jokainen sisältää 50 mg). Ripretinibin

150 mg:n kerta-annoksen ottamisen jälkeen keskimääräinen $AUC_{0-\infty}$ -arvo (CV%) oli ripretinibille 9 856 ng/ml×h (39 %) ja DP-5439:lle 8 146 ng/ml×h (56 %).

Jos annos otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, ripretinibin AUC_{0-24} -arvo oli 30 % suurempi ja C_{max} -arvo 22 % suurempi. DP-5439:n AUC_{0-24} -arvo oli 47 % suurempi ja C_{max} -arvo oli 66 % suurempi.

Jakautuminen

Sekä ripretinibin että sen aktiivisen aineenvaihduntatuotteen DP-5439:n sitoutumisaste plasman proteiineihin on ≥ 99 %. Näennäinen jakautumistilavuus (V_{ss}/F) oli keskimäärin (CV%) ripretinibille noin 302 l (35 %) ja DP-5439:lle 491 l (38 %).

Biotransformaatio

CYP3A4/5 on ripretinibin ja sen aktiivisen aineenvaihduntatuotteen DP-5439:n päämetaboloija, kun taas CYP2C8 ja CYP2D6 ovat vähäisempiä metaboloijia.

Eliminaatio

Kun ihmisille annettiin 150 mg:n kerta-annos ripretinibia suun kautta, näennäinen oraalinen puhdistuma (CL/F) oli keskimäärin (CV%) ripretinibille 15,2 l/h (39 %) ja DP-5439:lle 17,9 l/h (56 %). Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli keskimäärin (CV%) ripretinibille 12,6 tuntia (17 %) ja DP-5439:lle 15,6 tuntia (23 %).

Ripretinibin systeemisen eliminaation ei katsottu tapahtuvan ensisijaisesti munuaisten kautta, koska virtsan mukana erittyi 0,02 % annoksesta ripretinibina ja 0,1 % DP-5439:nä ja ulosteiden mukana erittyi 34 % annoksesta ripretinibina ja 6 % DP-5439:nä.

Annosvasteisuus

Annosalueella 20–250 mg ripretinibin ja DP-5439:n farmakokinetiikka oli vähemmän kuin annosvasteinen, erityisesti yli 150 mg:n ripretinibiannoksilla.

Aikariippuvuus

Vakaa tila saavutetaan 14 vuorokauden kuluessa.

Erityisryhmät

Seuraavien tekijöiden ei havaittu aiheuttavan kliinisesti merkitseviä eroja QINLOCK-valmisteeseen farmakokinetiikkaan: ikä (19–87 vuotta), sukupuoli, rotu (valkoinen, musta tai aasialainen), paino (39–138 kg) ja kasvaintyyppi (GIST tai muut kiinteät kasvaimet).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Cockcroft–Gaultin kaavalla laskettu kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min) ja munuaistoiminnaltaan normaalien potilaiden välillä ei havaittu merkittäviä altistumiseroja kliinisissä tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ei suositella annosmuutosta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Cockcroft–Gaultin kaavalla laskettu kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) koskevat QINLOCK-valmisteeseen farmakokinetiikka- ja turvallisuustiedot ovat rajalliset. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei voida antaa annostussuositusta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja maksan toiminnaltaan normaalien potilaiden välillä ei havaittu merkittäviä altistumiseroja kliinisissä tutkimuksissa (lievä vajaatoiminta: kokonaisbilirubiini enintään viitealueen ylärajalla ja ASAT-arvo suurempi kuin viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini enintään 1,5 kertaa viitealueen yläraja ja ASAT-arvo mikä tahansa). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei suositella annosmuutosta. QINLOCK-valmisteeseen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, joten tälle alaryhmälle ei voida antaa annossuositusta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ripretinibin prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin rotilla ja koirilla enintään 13 viikon ajan. Rotilla havaittiin tulehdusreaktioita, jotka korreloivat ihomuutosten (värimuutosten ja leesioiden) kanssa (altistus noin 1,12-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 150 mg kerran päivässä). Molemmilla lajeilla ilmoitettiin suurentunutta maksaentsyymien aktiivisuutta (altistus rotilla noin 1,12-kertainen ja koirilla noin 1,3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 150 mg kerran päivässä). Koirilla havaittiin ruoansulatuskanavan oireita (oksentelua ja/tai epänormaaleja ulosteita) (altistus noin 1,3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 150 mg kerran päivässä) ja tulehdusreaktioita, jotka ilmenivät haitallisina iholeesioina (altistus noin 0,14-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 150 mg kerran päivässä).

Karsinogeenisuus

Ripretinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus

Ripretinibin havaittiin olevan positiivinen *in vitro* -mikrotumatestissä. Ripretinibi ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä *in vitro* -takaisinmutaatiotestissä (Amesin testissä) eikä rotan luuytimen *in vivo* -mikrotumatestissä. Näin ollen merkittävää genotoksista riskiä ei ole.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Ripretinibilla ei ole tehty erityisiä hedelmällisyystutkimuksia uros- ja naaraseläimillä. Toistuvan annoksen toksisuutta selvittävässä 13-viikkoisessa tutkimuksessa havaittiin kuitenkin kivesten siementiehyiden epiteelin rappeutumista ja lisäkivesten solujätettä urosrotilla, joiden saama annos oli 30 tai 300 mg/kg/vrk. Tosin löydösten vakavuuden arvioitiin riittävän lisääntymisvaikutuksiin vain, kun annos oli 300 mg/kg/vrk (altistus noin 1,4-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 150 mg kerran päivässä).

Ripretinibin vaikutusta alkion- ja sikiönkehitykseen selvittävässä avaintutkimuksessa ripretinibi oli rotille teratogeeninen. Se aiheutti annosriippuvaisesti epämuodostumia, jotka liittyivät lähinnä sisäelimiin ja luustoon, kun emon saama annos oli 20 mg/kg/vrk (altistus noin 1,0-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 150 mg kerran päivässä). Lisäksi luustomuutoksia havaittiin jo annoksella 5 mg/kg/vrk. Näin ollen ripretinibin kehitykselliseksi NOAEL-arvoksi määritettiin 1 mg/kg/vrk (altistus noin 0,02-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 150 mg kerran päivässä).

Ripretinibin vaikutuksia pre- ja postnataaliseen kehitykseen ei ole tutkittu.

Valotoksisuus

Ultraviolettivalon ja näkyvän valon (yli 290 nm) absorboinnin perusteella ripretinibi saattaa aiheuttaa valoärsytystä tai valotoksisuutta. Valotoksisuutta arvioitiin 3T3-hiiren fibroblastisolulla *in vitro*, ja tulokset viittaavat siihen, että ripretinibi saattaa aiheuttaa valotoksisuutta kliinisesti merkitsevinä pitoisuuksina UVA- ja UVB-säteilyaltistuksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Krospovidoni (E1202)
Hypromelloosiasetaattisukkinaatti
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kolloidinen hydratoitu piidioksidi (E551)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Kolme vuotta.

6.4 Säilytys

Tämän lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on alumiinifoliosta/polyeteenistä (PE) valmistettu turvasinetti ja valkoinen polypropeenista (PP) valmistettu lapsiturvallinen korkki, sekä yksi polyeteenistä valmistettu silikageeliä sisältävä kuivausainesäiliö. Yksi purkki sisältää 30 tai 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

QINLOCK 50 mg tabletit
ripretinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg ripretinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia
90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

QINLOCK 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

QINLOCK 50 mg tabletit
ripretinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg ripretinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia
90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE:

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

QINLOCK 50 mg tabletit ripretinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä QINLOCK on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat QINLOCK-valmistetta
3. Miten QINLOCK-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. QINLOCK-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä QINLOCK on ja mihin sitä käytetään

QINLOCK on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on ripretinibi-niminen proteiinikinaasin estäjä. Proteiinikinaasin estäjiä käytetään syövän hoidossa estämään syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen osallistuvien tiettyjen proteiinien toimintaa.

QINLOCK-hoitoa annetaan **aikuisille**, joilla on **gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST)**, harvinainen **ruoansulatuselimissä, kuten mahalaukussa ja suolistossa, ilmenevä syöpätyyppi**,

- joka on levinnyt elimistön muihin osiin ja jota ei voi leikata pois
- jota on hoidettu aiemmin vähintään kolmella eri syöpälääkkeellä, mukaan lukien imatinibi.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten QINLOCK vaikuttaa tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat QINLOCK-valmistetta

Älä ota QINLOCK-valmistetta, jos olet allerginen ripretinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat QINLOCK-valmistetta, jos sinulla on tai on aiemmin ollut

- kohonnut verenpaine. Lääkäri seuraa verenpainettasi ennen QINLOCK-hoitoa ja sen aikana ja antaa sinulle tarvittaessa lääkkeen kohonneen verenpaineen hoitoon.

- sydänsairauksia. Lääkäri voi arvioida sydämesi toimintaa tekemällä lisäkokeita ennen QINLOCK-hoitoa ja sen aikana.
- maksa- tai munuaisongelmia.

Kun käytät QINLOCK-valmistetta, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos

- huomaat punoitusta, kipua, turvotusta tai rakkuloita kämmenissäsi tai jalkapohjissasi. Kyseessä on iho-ongelma nimeltä käsi-jalkaoireyhtymä (eli palmoplantaarinen erytrodysestesia, PPE). Lääkäri voi jatkaa hoitoa tai muuttaa annosta tai lopettaa hoidon, kunnes tilanne paranee (ks. kohta 4).
- huomaat odottamattomia ihomuutoksia, kuten uuden syylän, avohaavan tai punertavan patin, josta vuotaa verta tai joka ei parane, tai luomen koon tai värin muuttumisen. QINLOCK voi suurentaa tiettytyyppisten ihosyöpien riskiä (ks. kohta 4). Lääkäri tarkastaa ihosi QINLOCK-hoidon alussa ja säännöllisesti hoidon aikana. On tärkeää, että tarkastat ihosi säännöllisesti.
- sinulle hiljattain tehdyn leikkauksen haavat eivät parane odotetulla tavalla. QINLOCK voi vaikuttaa haavojen paranemiseen. Lääkäri voi päättää, että QINLOCK-hoito keskeytetään muutamaksi päiväksi ennen leikkausta ja sitä jatketaan leikkauksen jälkeen vasta, kun haava on parantunut. Lääkäri päättää, milloin QINLOCK-hoitoa jatketaan jälleen. On tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista sinulle suunnitelluista leikkauksista.
- tunnet väsymystä tai hengenahdistusta tai huomaat kaulan verisuonipullistumia tai vatsan, nilkkojen tai alaraajojen turvotusta QINLOCK-valmisteen käytön aikana, koska nämä oireet voivat johtua sydämen vajaatoiminnasta (ks. kohta 4).
- ihosi tai silmäsi ovat aiempaa herkemmit auringonvalolle tai muille valonlähteille. Kun käytät tätä lääkettä, älä altista ihoasi suoralle auringonvalolle, aurinkolampuille tai muille ultraviolettisäteilyn lähteille. Jos altistut voimakkaalle auringonvalolle, käytä suojavaatetusta ja aurinkovoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Tärkeää tietoa ehkäisystä miehille ja naisille

QINLOCK voi olla haitallinen sikiölle. **Et saa tulla** raskaaksi QINLOCK-hoidon aikana. Käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään viikon ajan viimeisen QINLOCK-annoksen jälkeen, jos voit tulla raskaaksi tai olet mies, jonka naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi. Jos käytössä on hormonaalinen ehkäisy, käytä lisäksi estemenetelmää (esimerkiksi kondomeja). Ks. kohta "Ehkäisy, raskaus, imetys ja hedelmällisyys".

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä **ei saa** antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja QINLOCK

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

QINLOCK voi vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden toimintaan. Myös jotkin muut lääkkeet voivat vaikuttaa QINLOCK-valmisteen toimintaan.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten erytromysiini, klaritromysiini ja rifampisiini)
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten ritonaviiri, efavirentsi ja etraviriini)
- epilepsian tai kohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali)

- rytmihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten digoksiini)
- aivohaverin tai haitallisten verihyytymien ehkäisyyn käytettävät lääkkeet (kuten dabigatranietekсилаatti)
- suurentuneen kolesterolipitoisuuden pienentämiseen käytettävät lääkkeet (kuten rosuvastatiini)
- veren glukoosipitoisuuden pienentämiseen tai diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten repaglinidi ja metformiini)
- vaikeiden suolisto- ja nivelreumatulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten sulfasalatsiini)
- syövän hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten paklitakseli ja irinotekaani)
- elinsiirteen hyljinnän estoon käytettävät lääkkeet (kuten siklosporiini ja takrolimuusi)
- veren pienen verihutalemäärän hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten eltrombopagi)
- lihasspasmien hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten titaaniidiini)
- ahdistuksen lievittämiseen ennen toimenpiteitä käytettävät lääkkeet (kuten midatsolaami)
- masennuksen ja ahdistuksen hoitoon käytettävät kasvirohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK ruoan ja juoman kanssa

Greippimehu voi muuttaa QINLOCK-valmisteen pitoisuutta elimistössä. Tätä lääkettä käytettäessä ei ole suositeltavaa juoda greippimehua eikä syödä greippiä.

Ehkäisy, raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Ehkäisy

Sekä naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, että miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään viikon ajan sen päättymisen jälkeen. Jos käytössä on hormonaalinen ehkäisy, lisäksi on käytettävä estemenetelmää (esimerkiksi kondomeja).

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, älä käytä tätä lääkettä. Poikkeuksena on tilanne, jossa lääkärin harkinnan mukaan QINLOCK-hoito on sinulle ehdottoman välttämätön. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Et saa tulla raskaaksi QINLOCK-hoidon aikana.

Jos olet miespotilas ja kumppanisi on raskaana tai voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä yhdynnöissä estemenetelmää (esimerkiksi kondomeja) hoidon aikana ja vähintään viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tämä lääke voi olla haitallinen sikiölle.

Jos olet mies ja naiskumppanisi tulee raskaaksi QINLOCK-hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustestejä ennen QINLOCK-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Imetys

Älä imetä vauvaasi QINLOCK-hoidon aikana äläkä vähintään yhden viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska tämä lääke voi aiheuttaa vauvallesi **vakavia haittavaikutuksia**. Kerro lääkärille, jos imetat tai suunnittelet imettämistä.

Hedelmällisyys

QINLOCK voi vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin otat QINLOCK-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

QINLOCK ei suoraan vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos olet huonovointinen tai hyvin väsynyt QINLOCK-hoidon aikana, älä kuljeta ajoneuvoja tai käytä koneita, ennen kuin tunnet sen turvalliseksi.

QINLOCK sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteys lääkäriin ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten QINLOCK-valmistetta otetaan

Lääkärillä, joka määrää sinulle QINLOCK-valmistetta, on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu päiväannos on **kolme 50 mg:n tablettia** (150 mg) otettuna kerran päivässä. **Ota tabletit samaan aikaan joka päivä** joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kanssa äläkä pureskele, halkaise tai murskaa tabletteja. Älä ota tabletteja, jotka ovat hajonneet, murtuneet tai muutoin vahingoittuneet, koska muiden kuin kokonaisten tablettien vaikutuksia ei tunneta.

Jos sinun täytyy käyttää samanaikaisesti QINLOCK-valmisteen kanssa tiettyjä muita lääkkeitä, lääkäri voi muuttaa annokseksi kolme 50 mg:n tablettia (150 mg) kaksi kertaa päivässä.

Yleensä QINLOCK-valmisteen käyttö jatkuu niin kauan kuin siitä on sinulle hyötyä eikä ilmene sivuvaikutuksia, joita ei voida hyväksyä (ks. kohta 4). Lääkäri voi kuitenkin tarvittaessa pienentää annosta tai keskeyttää hoidon tai lopettaa sen pysyvästi.

Jos sinulla on maksa- tai munuaisongelmia

QINLOCK-hoidon aikana lääkäri seuraa maksasi tai munuaistesi toimintaa tavallista tarkemmin.

Jos otat enemmän QINLOCK-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta tablettia, **hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.**

Jos unohdat ottaa QINLOCK-valmisteen

Jos unohdat ottaa tämän lääkkeen, toimintaohjeet määräytyvät sen mukaan, milloin huomaat unohduksesi. Jos tällöin on kulunut

- enintään kahdeksan tuntia annoksen oikeasta ottoajankohdasta (enintään neljä tuntia, jos annostus on 150 mg kahdesti päivässä), ota unohtamasi annos välittömästi. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- yli kahdeksan tuntia annoksen oikeasta ottoajankohdasta (yli neljä tuntia, jos annostus on 150 mg kahdesti päivässä), jätä unohtamasi annos väliin. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos oksennat QINLOCK-valmisteen ottamisen yhteydessä

Jos oksennat tämän lääkkeen ottamisen jälkeen, **älä** ota lisäannosta, vaan jatka tavalliseen tapaan. Ota seuraava annos tabletteja seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan ja kerro lääkärille, että olet oksentanut.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista **vakavista haittavaikutuksista** (ks. kohta 2):

- **Iho-ongelmat** (joita kutsutaan käsi-jalkaoireyhtymäksi eli palmoplantaariseksi erytrodysestesiaksi)
Käsi-jalkaoireyhtymä on hyvin yleinen haittavaikutus tätä lääkettä käytettäessä. Jos sinulle kehittyy

- kämmenten tai jalkapohjien punoitusta, kipua, turvotusta tai rakkuloita, lääkäri voi jatkaa hoitoa tai muuttaa annosta tai keskeyttää hoidon, kunnes tilanne paranee.

- **Kohonnut verenpaine**

Kohonnut verenpaine on hyvin yleinen haittavaikutus tätä lääkettä käytettäessä. Jos sinulle kehittyy

- päänsärkyä, pyörtymisen tunnetta tai huimausta, jotka voivat olla kohonneen verenpaineen oireita,

lääkäri voi muuttaa annosta tai keskeyttää hoidon, kunnes tilanne paranee.

- **Sydänongelmat (sydämen vajaatoiminta)**

Sydämen vajaatoiminta on yleinen haittavaikutus tätä lääkettä käytettäessä. Jos koet

- voimakasta väsymystä, hengenahdistusta, jalkojen ja/tai nilkkojen turvotusta, nämä voivat olla sydänongelmien oireita.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos sinulla on

- **ihosyöpä**

QINLOCK-hoito voi aiheuttaa tiettyntyyppisiä ihosyöpiä, esimerkiksi ihon okasolusyöpää ja melanoomaa. Kerro lääkärille, jos havaitset hoidon aikana ihomuutoksia, kuten uuden syylän, avohaavan tai punertavan patin, josta vuotaa verta tai joka ei parane, tai luomen koon tai värin muuttumisen. Lääkäri tarkastaa ihosi QINLOCK-hoidon alussa ja säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohta 2).

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- pahoinvointi
- ummetus
- ripuli
- oksentaminen
- nivelkipu
- päänsärky
- hengenahdistus
- suurentunut bilirubiinipitoisuus, havaitaan verikokeissa (bilirubiini on maksan tuottama aine)
- suurentunut lipaasipitoisuus, havaitaan verikokeissa (lipaasi on ruoansulatukseen osallistuva entsyymi)
- pienentynyt fosfaattipitoisuus, havaitaan verikokeissa
- väsymys
- hiustenlähtö
- lihassärky tai -kipu
- painonlasku
- lihasspasmit
- kuiva iho
- selkäkipu
- yskä
- käsien ja säärien turvotus
- käsien tai jalkojen kipu
- kutina
- syöpään liittymättömät iholeesiot.

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä):

- suun haavaumat
- vatsakipu
- ääreishermovaurio (jalkojen tai käsien puutuminen ja pistely, oirealueiden polttava, pistävä tai viiltävä kipu, tasapainon ja koordinaation menetys sekä lihasheikkous, erityisesti jaloissa)
- ihoreaktiot, kuten hilseily ja ihotulehdus, ihottuma, jolle on ominaista tasainen, punoittava ja pienten pattien peittämä ihoalue, sekä akne
- poikkeavat maksa-arvot (verikokeessa havaittava mahdollinen maksavaurio)

- masennus
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- heikkous
- rintakipu
- nopea sydämen syke.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. QINLOCK-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämän lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.,

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä QINLOCK sisältää

- Vaikuttava aine on ripretinibi. Yksi tabletti sisältää 50 mg ripretinibia.
- Muut aineet ovat krospovidoni (E1202), hypromelloosiasetaattisukkinaatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti (E470b), mikrokiteinen selluloosa (E460) ja kolloidinen hydratoitu piidioksidi (E551) (ks. kohta 2 "QINLOCK sisältää laktoosia").

QINLOCK-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

QINLOCK-tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, muodoltaan soikeita, ja niissä on toisella puolella kaiverrus "DC1".

Jokainen purkki on lapsiturvallinen ja sisältää 30 tai 90 tablettia sekä kuivausaineen. Purkissa on alumiinifoliosta/polyeteenistä (PE) valmistettu turvasinetti. Kuivausaine on pieneen säiliöön pakattu kosteutta imevä materiaali, joka suojaa tabletteja kosteudelta. Säilytä kuivausainepussi aina purkissa, äläkä syö sitä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ripretinibia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista saadut riskejä koskevat tiedot sekä mahdollinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että ripretinibin ja pahanlaatuisen melanooman väliseen syy-yhteyteen on vähintäänkin kohtuullinen mahdollisuus. PRAC katsoi, että ripretinibia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ripretinibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että ripretinibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.