

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

QINLOCK 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 50 mg ripretinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 179 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvid til råhvid, ca. 9 × 17 mm, oval tablet med "DC1" præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

QINLOCK er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden gastrointestinal stromal tumor (GIST), som tidligere er behandlet med tre eller flere kinasehæmmere, herunder imatinib.

4.2 Dosering og administration

QINLOCK skal ordineres af læger med erfaring i administration af midler mod kræft.

Dosering

Den anbefalede dosis er 150 mg ripretinib (tre 50 mg-tabletter), der tages én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag med eller uden mad.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis af QINLOCK inden 8 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten instrueres i at tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis en patient glemmer en dosis mere end 8 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten instrueres i ikke at tage den glemte dosis og blot genoptage den sædvanlige doseringsplan den følgende dag.

I tilfælde af opkastning efter administration af QINLOCK bør patienten ikke tage en erstatningsdosis, og doseringen bør genoptages næste dag på det sædvanlige tidspunkt.

Behandling med QINLOCK bør fortsættes, så længe der ses en gavnlig virkning, eller indtil uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.4).

Dosisjusteringer

Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen eller nedsætte dosis af hensyn til den enkeltes sikkerhed og tolerabilitet. Den anbefalede dosisreduktion ved bivirkninger er 100 mg oralt én gang dagligt.

QINLOCK bør seponeres permanent hos patienter, der ikke kan tåle 100 mg oralt én gang dagligt. De anbefalede dosisændringer for QINLOCK for bivirkninger er angivet i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosisændringer i tilfælde af bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Dosisændringer for QINLOCK
Palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom (PPE) (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 2	- Tilbagehold indtil grad ≤ 1 eller baseline. Hvis patienten kommer sig inden for 7 dage, genoptages behandlingen med samme dosis, ellers genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Det skal overvejes at foretage en fornyet optrapning, hvis den holder sig på grad ≤ 1 eller baseline i mindst 28 dage. - Hvis PPE recidiverer, tilbageholdes indtil grad ≤ 1 eller baseline, hvorefter dosis genoptages med reduceret dosis, uanset tid til forbedring.
	Grad 3	- Tilbageholdes i mindst 7 dage eller indtil grad ≤ 1 eller baseline (højst 28 dage). Genoptag behandlingen med reduceret dosis. - Det skal overvejes at foretage en fornyet optrapning, hvis den holder sig på grad ≤ 1 eller baseline i mindst 28 dage.
Hypertension (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3	- Hvis symptomerne er symptomatiske, tilbageholdes dosis, indtil symptomerne er forsvundet, og blodtrykket er under kontrol. - Hvis blodtrykket reguleres til grad ≤ 1 eller baseline, genoptages behandlingen med samme dosis, ellers genoptages den med reduceret dosis. - Hvis grad 3 hypertension recidiverer, tilbageholdes dosis, indtil symptomerne er forsvundet, og blodtrykket er under kontrol. Genoptag behandlingen med reduceret dosis.
	Grad 4	Seponér behandlingen permanent.
Systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3 eller 4	Seponér behandlingen permanent.
Artralgi eller myalgi (se pkt. 4.8)	Grad 2	- Tilbagehold indtil grad ≤ 1 eller baseline. Hvis patienten kommer sig inden for 7 dage, genoptages behandlingen med samme dosis, ellers genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Det skal overvejes at foretage en fornyet optrapning, hvis den holder sig på grad ≤ 1 eller baseline i mindst 28 dage. - Hvis der igen opstår artralgi eller myalgi, tilbageholdes til grad ≤ 1 eller baseline og derefter genoptages behandlingen med reduceret dosis uanset tid til bedring.

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Dosisændringer for QINLOCK
	Grad 3	- Tilbageholdes i mindst 7 dage, eller indtil grad ≤ 1 eller baseline (højst 28 dage). Behandlingen genoptages med reduceret dosis. - Det skal overvejes at foretage en fornyet optrapning, hvis den holder sig på grad ≤ 1 eller baseline i mindst 28 dage.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	- Tilbageholdes til grad ≤ 1 eller baseline (højst 28 dage), hvorefter behandlingen genoptages med reduceret dosis; ellers seponeres behandlingen permanent. - Det skal overvejes at foretage en ny optrapning, hvis bivirkningen ikke kommer igen i mindst 28 dage. - Hvis der opstår tilbagefald i grad 3 eller 4, skal behandlingen seponeres permanent.

^a Klassificeret efter National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Samtidigt anvendte lægemidler

Samtidigt anvendte lægemidler, der er stærke eller moderate inducere af CYP3A, bør undgås (se pkt. 4.4 og 4.5). Hvis en stærk eller moderat CYP3A-inducer skal administreres samtidig, kan doseringsfrekvensen af QINLOCK øges under den samtidige administration. For stærke inducere kan dosis øges fra 150 mg én gang dagligt til 150 mg to gange dagligt. For patienter, der tager QINLOCK to gange dagligt, og som går glip af en dosis inden for 4 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten instrueres i at tage den glemte dosis så hurtigt som muligt og så tage den næste dosis på det planlagte tidspunkt. Hvis en patient glemmer en dosis mere end 4 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten instrueres i ikke at tage den glemte dosis og blot genoptage den sædvanlige doseringsplan. Der anbefales tæt overvågning af den overordnede virkning og sikkerhed hos disse patienter.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Det anbefales ikke at justere dosis hos patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger kun begrænsede kliniske data for patienter med svært nedsat nyrefunktion [kreatininclearance (CLcr) < 30 ml/min]. Der er ikke fastsat en anbefalet dosis af QINLOCK hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det anbefales ikke at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der er ikke fastsat en anbefalet dosis QINLOCK hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Hos sådanne patienter anbefales tæt overvågning af den overordnede sikkerhed (se pkt. 5.2).

Ældre

Der blev i kliniske studier ikke observeret klinisk relevante forskelle mellem ældre (over 65 år) og yngre patienter (i alderen ≤ 65 og ≥ 18 år) (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved QINLOCK hos børn under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

QINLOCK er til oral anvendelse.

Tabletterne bør tages på samme klokkeslæt hver dag med eller uden mad (se pkt. 5.2).

De ordinerende læger bør instruere patienterne i at synke tabletterne hele og ikke tygge, dele eller knuse dem. Patienterne må ikke indtage tabletterne, hvis de er brudte, revnede eller på anden måde ikke er intakte, da de potentielle virkninger af disse forandringer ikke er blevet vurderet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPE)

Der er forekommet PPE hos patienter i behandling med ripretinib (se pkt. 4.8). På grund af sværhedsgraden bør ripretinib tilbageholdes og derefter genoptages med samme eller reduceret dosis (se pkt. 4.2).

Hypertension

Der blev observeret hypertension med ripretinib (se pkt. 4.8). Ripretinib må ikke initieres, medmindre blodtrykket er tilstrækkeligt kontrolleret. Blodtrykket skal monitoreres hvis klinisk indiceret. På grund af sværhedsgraden bør ripretinib tilbageholdes og derefter genoptages med samme eller reduceret dosis eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Hjerteinsufficiens

Der blev observeret hjerteinsufficiens (herunder hjertesvigt, akut hjertesvigt, akut venstre ventrikel-insufficiens og diastolisk dysfunktion) med ripretinib (se pkt. 4.8). Uddrivningsfraktionen bør vurderes ved hjælp af ekkokardiogram eller multiple-gated acquisition (MUGA)-scanning før initiering af ripretinib og under behandlingen hvis klinisk indiceret. Ripretinib bør seponeres permanent for grad 3 eller 4 systolisk dysfunktion i venstre ventrikel (se pkt. 4.2). Sikkerheden ved ripretinib er ikke blevet vurderet hos patienter med en uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel på under 50 % ved baseline.

Kutane maligniteter

Kutant pladecellekarcinom (cuSCC) og melanom er rapporteret hos patienter, der har fået ripretinib (se pkt. 4.8). Der bør foretages dermatologiske evalueringer ved initiering af ripretinib og rutinemæssigt under behandlingen. Mistænkelige hudlæsioner bør behandles med ekscision og dermatopatologiske undersøgelser. Ripretinib bør fortsættes med samme dosis.

Sårhelingskomplikationer

Der er ikke udført formelle studier med henblik på vurdering af virkningen af ripretinib på sårheling. Komplikationer i forbindelse med nedsat sårheling kan forekomme hos patienter, der får lægemidler, som hæmmer signalvejen for vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF). Derfor har ripretinib potentiale til at påvirke sårhelingen negativt.

Behandling med ripretinib skal tilbageholdes i mindst 3 dage før og efter mindre operationer og mindst 5 dage før og efter større operationer. Ripretinib kan derefter genoptages efter operation på baggrund af en klinisk vurdering af tilstrækkelig sårheling.

Embryoføtal toksicitet

Baseret på fund i dyreforsøg kan ripretinib forårsage fosterskader, når det gives til gravide kvinder (se pkt. 4.6 og 5.3). Det anbefales at råde kvinder til at undgå graviditet, mens de tager ripretinib. Graviditetsstatus for kvinder med reproduktionsevne skal kontrolleres før initiering af og under behandling med ripretinib. Kvinder med reproduktionsevne og mænd med kvindelige partnere med reproduktionsevne skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter den sidste dosis af ripretinib (se pkt. 4.6 og 5.3). Ripretinibs virkning på kontrceptive steroider er ikke undersøgt. Der bør tilføjes en barrieremetode som prævention, hvis der anvendes systemiske steroider som prævention.

Fototoksicitet

Ripretinib udviser potentiale for fototoksicitet (se pkt. 5.3). Det anbefales at råde patienterne til at undgå eller minimere eksponering for direkte sollys, solarier og andre kilder til ultraviolet stråling på grund af risikoen for fototoksicitet i forbindelse med ripretinib. Patienterne bør instrueres i at anvende foranstaltninger som beskyttelsesbeklædning (lange ærmer og hat) og solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

CYP3A-hæmmere og -inducere

Ripretinib er et CYP3A-substrat. Samtidig administration af ripretinib og den stærke CYP3A- og P-glykoprotein-hæmmer (P-gp) itraconazol medførte en stigning i plasmakoncentrationen af ripretinib (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed ved administration af ripretinib sammen med stærke CYP3A- og P-gp-hæmmere.

Samtidig administration af ripretinib og den stærke CYP3A-inducer rifampicin medførte nedsat plasmaeksponering for ripretinib. Derfor bør kronisk administration af stoffer, der er stærke eller moderate CYP3A-inducere med ripretinib, undgås (se pkt. 4.2 og 4.5).

Vigtig information om visse hjælpestoffer

QINLOCK indeholder lactose.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Både ripretinib og dets aktive metabolit DP-5439 cleares primært af CYP3A4/5 og er substrater for P-gp- og brystkræftresistent protein (BCRP).

Andre lægemidlers indvirkning på ripretinib

Virkning af stærke CYP3A/P-gp-hæmmere

Samtidig administration af itraconazol (en stærk CYP3A-hæmmer) og en P-gp-hæmmer øgede ripretinib C_{max} med 36 % og $AUC_{0-\infty}$ med 99 %. DP-5439 C_{max} var uændret, $AUC_{0-\infty}$ steg med 99 %. Stærke CYP3A/P-gp-hæmmere (f.eks. ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, itraconazol, ritonavir, posaconazol og voriconazol) skal anvendes med forsigtighed, og patienterne bør overvåges. Det anbefales ikke at indtage grapefrugtjuice.

Effekt af CYP3A-inducere

Samtidig administration af QINLOCK og den stærke CYP3A-inducer rifampicin nedsatte ripretinib C_{max} med 18 % og $AUC_{0-\infty}$ med 61 %, nedsatte DP-5439 $AUC_{0-\infty}$ med 57 % og øgede DP-5439 C_{max} med 37 %.

Samtidig brug af QINLOCK og stærke CYP3A-inducere (f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampicin, phenobarbital og prikbladet perikon) samt moderate CYP3A-inducere (f.eks. efavirenz og etravirin) skal derfor undgås. Hvis en stærk eller moderat CYP3A-inducer skal administreres samtidig, kan QINLOCK-doseringsfrekvensen øges i perioden med samtidig administration. For stærke inducere kan dosis øges fra 150 mg én gang dagligt til 150 mg to gange dagligt. For patienter, der tager QINLOCK to gange dagligt, og som går glip af en dosis inden for 4 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten instrueres i at tage den glemte dosis så hurtigt som muligt og så tage den næste dosis på det planlagte tidspunkt. Hvis en patient glemmer en dosis mere end 4 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten instrueres i ikke at tage den glemte dosis og blot genoptage den sædvanlige doseringsplan. Overvågning med henblik på klinisk respons og tolerabilitet.

Effekt af syrehæmmende midler

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i plasmaeksponeringen for ripretinib og DP-5439, når QINLOCK blev administreret sammen med pantoprazol (en protonpumpehæmmer).

Lægemedeltransportørsystemer

Baseret på *in vitro*-data bør lægemidler, der er hæmmere af BCRP (f.eks. cyclosporin A, eltrombopag), anvendes med forsigtighed i kombination med QINLOCK, da det kan være muligt at øge plasmakoncentrationerne af ripretinib eller DP-5439.

Ripretinibs virkning på andre lægemidler

CYP-isoformselektive substrater

In vitro-studier tyder på, at ripretinib kan hæmme CYP2C8. QINLOCK skal anvendes med forsigtighed i kombination med substrater af CYP2C8 (f.eks. repaglinid og paclitaxel), da samtidig administration kan medføre øget eksponering for CYP2C8-substrater.

In vivo-nettoeffekten af hæmningen af CYP3A4 i tarmen og systemisk CYP3A4-induktion er ukendt. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig administration af ripretinib og følsomme CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue (f.eks. ciclosporin, tacrolimus), eller som hovedsageligt metaboliseres i tarmen (f.eks. midazolam).

Ripretinib og DP-5439 inducerer CYP2B6 *in vitro*. Samtidig administration af ripretinib og CYP2B6-substrater med smalt terapeutisk indeks (f.eks. efavirenz) kan medføre, at de mister deres virkning.

Ripretinib og DP-5439 nedregulerer CYP1A2 *in vitro*. Samtidig administration af ripretinib og CYP1A2-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. tizanidin) kan føre til øgede koncentrationer, og overvågning anbefales.

Det vides ikke, om ripretinib kan nedsætte virkningen af systemisk virkende hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle præventionsmidler, bør derfor også bruge en barrieremetode.

Lægemedeltransportørsystemer

In vitro-studier tydede på, at ripretinib er en hæmmer af P-gp og BCRP. DP-5439 er substrat for P-gp og BCRP. DP-5439 er en hæmmer af BCRP og *Multidrug And Toxin Protein 1* (MATE-1).

Lægemidler, der er P-gp-substrater med snævre terapeutiske indeks (f.eks. digoxin og dabigatranetexilat), bør anvendes med forsigtighed i kombination med QINLOCK på grund af sandsynligheden for øgede plasmakoncentrationer af disse substrater.

QINLOCK skal anvendes med forsigtighed i kombination med BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, sulfasalazin og irinotecan) og MATE-1-substrater (f.eks. metformin), da samtidig administration af QINLOCK og BCRP- og MATE-1-substrater kan medføre øget eksponering for dem. Der er ikke udført kliniske studier med BCRP- eller MATE-1-substrater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention til mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder og mænd med kvindelige partnere med reproduktionsevne skal informeres om, at QINLOCK kan medføre fosterbeskadigelse og skal sikre effektiv prævention under behandlingen og mindst 1 uge efter den sidste dosis af QINLOCK (se pkt. 4.4)

Graviditetsstatus for kvinder med reproduktionspotentiale skal kontrolleres før påbegyndelse af og under behandlingen med QINLOCK.

Virkningen af QINLOCK på svangerskabsforebyggende steroider er ikke undersøgt. Tilføj en barrieremetode, hvis der anvendes systemiske steroider som prævention.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af ripretinib hos gravide kvinder.

På grundlag af dets virkningsmekanisme formodes ripretinib at forårsage fosterskade ved administration under graviditet, og dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 4.4 og 5.3).

QINLOCK bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med ripretinib.

Amning

Det vides ikke, om ripretinib/metabolitter udskilles i modermælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med QINLOCK og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om ripretinibs indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Baseret på fund fra dyreforsøg kan den mandlige og kvindelige fertilitet forværres ved behandling med QINLOCK (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

QINLOCK påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hos nogle patienter er der rapporteret træthed efter administration af QINLOCK. Hvis en patient oplever træthed, kan dette påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I det dobbeltblindede, randomiserede (2:1), placebokontrollerede fase 3-studie (INVICTUS) blev 129 deltagere med diagnosen fremskreden GIST, som ikke havde responderet på mindst 3 tidligere godkendte behandlingslinjer, randomiseret til QINLOCK (n=85) eller placebo (n=44) (se pkt. 5.1). I fase 1-studiet DCC-2618-01-001 indgik i alt 277 patienter med fremskredne maligniteter, og 218 patienter blev behandlet med den anbefalede fase 2-dosis på 150 mg QINLOCK én gang dagligt.

Den mediane varighed af behandling for QINLOCK i den dobbeltblindede periode af INVICTUS-studiet var 5,49 måneder.

De hyppigst observerede bivirkninger (≥ 25 %) hos patienter, der blev behandlet med QINLOCK i den samlede sikkerhedspopulation (n = 392), var træthed (51,0 %), alopeci (50,8 %), kvalme (39,8 %), myalgi (37,8 %), forstoppelse (37,2 %), diarré (32,7 %), PPE (29,8 %), væggtab (26,5 %) og opkastning (25,8 %).

De bivirkninger (≥ 10 til < 25 %), der blev observeret hos patienter behandlet med QINLOCK i den samlede sikkerhedspopulation (n = 392), var forhøjet lipase (23,7 %), muskelspasmer (23,7 %), artralgi (21,2 %), hovedpine (20,7 %), dyspnø (20,2 %), hypertension (19,4 %), tør hud (17,6 %), rygsmerter (15,6 %), hoste (15,6 %), forhøjet bilirubin i blodet (14,0 %), perifert ødem (13,8 %), hypofosfatæmi (12,2 %), smerter i ekstremiteterne (12,0 %), pruritus (11,0 %) og seborroid-keratose (11,0 %).

Grad 3/4-bivirkninger (≥ 2 %), der blev observeret hos patienter behandlet med QINLOCK i den samlede sikkerhedspopulation (n = 392), var forhøjet lipase (14,8 %), anæmi (14,0 %), mavesmerter (8,2 %), hypertension (6,9 %), træthed (4,1 %), hypofosfatæmi (4,1 %), opkastning (2,6 %), dyspnø (2,0 %), diarré (2,0 %) og forhøjet bilirubin i blodet (2,0 %). De alvorlige bivirkninger (≥ 1 %), der blev observeret hos patienter i behandling med QINLOCK, var anæmi (3,8 %), dyspnø (2,3 %), opkastning (2,0 %), kvalme (1,8 %), træthed (1,5 %), forhøjet bilirubin i blodet (1,3 %), forstoppelse (1,0 %) og muskelsvaghed (1,0 %).

Oversigt over bivirkninger

QINLOCK's overordnede sikkerhedsprofil er baseret på sammenlagte data fra 392 patienter (samlet sikkerhedspopulation), der fik mindst 1 dosis QINLOCK. Der blev udført to kliniske studier med QINLOCK hos voksne patienter med fremskredne maligniteter, og de danner det primære grundlag for den overordnede vurdering af sikkerheden: et afgørende fase 3-studie hos voksne patienter med GIST,

studie DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (se pkt. 5.1) og et åbent "first in human"-studie hos voksne patienter med fremskredne maligniteter (studie DCC-2618-01-001).

Den dobbeltblindede periode i INVICTUS-studiet var det primære grundlag for bestemmelse af bivirkninger. De behandlingsrelaterede bivirkninger, der var mindst 5 % højere i QINLOCK-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger, der var mindst 1,5 gange større i QINLOCK-gruppen end i placebogruppen i INVICTUS, blev anset for at være bivirkninger. Behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev identificeret i INVICTUS-studiet, blev også evalueret i den samlede sikkerhedspopulation (n=392). Disse hændelser blev betragtet som bivirkninger i henhold til sponsors vurdering. De klassificeres i henhold til systemorganklasse, og den mest hensigtsmæssige MedDRA-betegnelse anvendes til at beskrive en bestemt reaktion og dens synonymer og relaterede betingelser.

Sværhedsgraden af bivirkninger blev vurderet på grundlag af Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), der definerer grad 1 = mild, grad 2 = moderat, grad 3 = svær, grad 4 = livstruende og grad 5 = død.

Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) og er vist i tabel 2. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i INVICTUS- og studie DCC-2618-01-001

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Meget almindelig	Seborroisk keratose
Almindelig	Melanocytisk naevus, hudpapillom, pladecellekarcinom i huden ^a , histiocytoma fibrosa
Ikke almindelig	Malignt melanom
Det endokrine system	
Almindelig	Hypothyreoidisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Hypofosfatæmi
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Depression
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Perifer sensorisk neuropati
Hjerte	
Almindelig	Hjertesvigt ^b , takykardi
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Hypertension ^c
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Dyspnø, hoste
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme, forstoppelse, diarré, opkastning
Almindelig	Stomatitis, smerter i den øvre del af maven
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Alopeci, PPE, tør hud, pruritus
Almindelig	Hyperkeratose, makulopapuløst udslæt, pruritus generaliseret, dermatitis acneiform
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Myalgi, muskelspasmer, artralgi, rygsmerter, smerter i ekstremiteterne
Almindelig	Muskelsvaghed, muskuloskeletale brystsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed, perifert ødem
Undersøgelser	

Meget almindelig	Vægttab, forhøjet lipase, forhøjet bilirubin i blodet
Almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase

^aPladecellekarcinom i huden (pladecellekarcinom i huden, keratoakantom, pladecellekarcinom i hoved- og halsregionen)

^bHjerteinsufficiens (hjertesvigt, akut venstre ventrikel-insufficiens, akut hjerteinsufficiens, diastolisk dysfunktion)

^cHypertension (hypertension, forhøjet blodtryk)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Palmar-plantar erythrodysestesisyndrom (PPE)

I den dobbeltblinded periode i INVICTUS-studiet blev der rapporteret PPE hos 19 af 85 (22,4 %) patienter i QINLOCK-gruppen og ingen patienter i placebogruppen. PPE medførte seponering af dosis hos 1,2 % af patienterne, dosisafbrydelse hos 3,5 % af patienterne og dosisreduktion hos 2,4 % af patienterne. Alle hændelser var milde eller moderate i sværhedsgrad (58 % grad 1 og 42 % grad 2).

I den samlede sikkerhedspopulation forekom PPE hos 29,8 % af 392 patienter, herunder bivirkninger af grad 3 hos 0,5 %. Den mediane tid til debut og varighed af den første hændelse var henholdsvis 8,1 uger (område: 0,3 uge til 112,1 uger) og 24,3 uger (område: 0,9 uge til 191,7 uger). Se pkt. 4.2 og 4.4 for yderligere oplysninger.

Hypertension

I den dobbeltblinded periode af INVICTUS-studiet var der en højere forekomst af hypertension (alle hændelser uanset årsagssammenhæng) hos patienter behandlet med QINLOCK (15,3 %) vs. 4,7 % af de patienter, der fik placebo.

I den samlede sikkerhedspopulation forekom der hypertension hos 19,4 % af 392 patienter, herunder bivirkninger af grad 3 hos 6,9 %. Se pkt. 4.2 og 4.4 for yderligere oplysninger.

Hjerteinsufficiens

I den dobbeltblinded periode for INVICTUS-studiet forekom der hjertesvigt (alle hændelser uanset årsagssammenhæng) hos 1,2 % af de 85 patienter, der fik QINLOCK. Hjertesvigt førte til seponering af dosis hos 1,2 % af de 85 patienter, der fik QINLOCK.

I den samlede sikkerhedspopulation forekom hjertesvigt hos 1,5 % af 392 patienter, herunder bivirkninger af grad 3 hos 1,0 %.

I den samlede sikkerhedspopulation fik 299 ud af 392 patienter foretaget et ekkokardiogram ved baseline og mindst et efter baseline. Grad 3 nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel forekom hos 4,0 % af de 299 patienter.

Se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger.

Maligne hudtumorer

I den dobbeltblinded periode for INVICTUS-studiet blev der rapporteret cuSCC (alle hændelser uanset årsagssammenhæng) hos 5,9 % af de 85 patienter, der fik QINLOCK. Der blev ikke rapporteret cuSCC i huden hos placebobehandlede patienter. Se pkt. 4.2 og 4.4 for yderligere oplysninger.

I den samlede sikkerhedspopulation forekom der cuSCC hos 8,7 % af 392 patienter, herunder bivirkninger af grad 3 hos 0,5 %.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt specifik antidot mod overdosering med QINLOCK.

I tilfælde af mistanke om overdosering skal QINLOCK seponeres øjeblikkeligt, den bedste understøttende behandling iværksættes af en læge, og patienten skal observeres, indtil klinisk stabilisering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske stoffer, andre proteinkinasehæmmere; ATC-kode: L01EX19

Virkningsmekanisme

Ripretinib er en ny tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer KIT proto-onkogenreceptortyrosinkinase og PDGFRA-kinase, herunder vildtype, primære og sekundære mutationer. Ripretinib hæmmer også andre kinaser *in vitro*, såsom PDGFB, TIE2, VEGFR2 og BRAF.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

QINLOCK's virkning og sikkerhed blev vurderet i et randomiseret (2:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (INVICTUS-studiet) hos patienter med inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk GIST, der tidligere var blevet behandlet med eller ikke kunne tåle mindst 3 tidligere kræftbehandlinger, herunder behandling med imatinib, sunitinib og regorafenib. Randomiseringen var stratificeret efter tidligere behandlingslinjer (3 versus ≥ 4) og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 versus 1 eller 2).

Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på sygdomsvurdering ved en såkaldt blindet independent central review (BICR) under anvendelse af modificerede RECIST 1.1-kriterier, hvor lymfeknuderne og knogleforandringerne ikke var target-læsioner, og en gradvist voksende ny tumorknude inden for en allerede eksisterende tumormasse skal opfylde specifikke kriterier for at blive betragtet som utvetydig evidens for progression. Sekundære effektmål omfattede objektiv responsrate (ORR) af BICR, samlet overlevelse (OS) og patientrapporteret helbredsstatus, fysisk funktion (PF) og rollefunktion (RF).

Deltagerne blev randomiseret til at få 150 mg QINLOCK (n=85) eller placebo (n=44) oralt én gang dagligt i kontinuerlige 28-dages cyklusser. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. De individuelle behandlingsgrupper blev afblindet på tidspunktet for sygdomsprogression som vurderet ved BICR-gennemgangen, og alle patienter i placebogruppen blev tilbudt at skifte til QINLOCK.

De demografiske karakteristika var en gennemsnitsalder på 60 år (29 til 83 år) med 79 (61,2 %) af patienterne i alderen 18-64 år, 32 (24,8 %) af patienterne i alderen 65-74 år og 18 (13,9 %) af patienterne i alderen ≥ 75 år (ingen patienter ≥ 85 år blev randomiseret), mænd (56,6 %), hvide (75,2 %) og ECOG performance status på 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) eller 2 (8,5 %). 63 % af patienterne fik 3 tidligere behandlinger, og ca. 37 % fik 4 eller flere tidligere behandlinger. 66 % af de patienter, der var randomiseret til placebo, skiftede til QINLOCK i den åbne periode.

I den primære analyse (dataudtræk af 31. maj 2019) blev QINLOCK sammenlignet med placebo i INVICTUS-studiet. QINLOCK viste fordele for alle vurderede patientundergrupper for PFS. Median PFS som bestemt ved BICR (måneder) (95 %-KI) var 6,3 (4,6; 6,9) for QINLOCK mod 1,0 (0,9; 1,7) for placebo, HR (95 %-KI) 0,15 (0,09; 0,25) p-værdi $< 0,0001$. Det sekundære endepunkt ORR (%) var 9,4 (4,2; 18) for QINLOCK mod 0 (0; 8) for placebo, p-værdi 0,0504 og ikke statistisk signifikant. Median samlet overlevelse (måneder) (95 %-KI) var 15,1 (12,3; 15,1) for QINLOCK mod 6,6 (4,1;

11,6) for placebo, nominal p-værdi 0,0004. Samlet overlevelse blev ikke evalueret med henblik på statistisk signifikans som følge af den sekventielle testprocedure for de sekundære endepunkter for samlet responsrate og samlet overlevelse.

PFS, ORR og OS er resultatet af et nyere dataudtræk (10. august 2020), som er vist i tabel 3 og figur 1 og 2. PFS-resultaterne var ens for alle undergrupper baseret på alder, køn, region, ECOG-status og antal tidligere behandlingslinjer.

Tabel 3: INVICTUS resultater af effekt (pr. 10. august 2020)

Table 3: Key PFS Results at Checkpoint (p = 0.0001, August 2019)

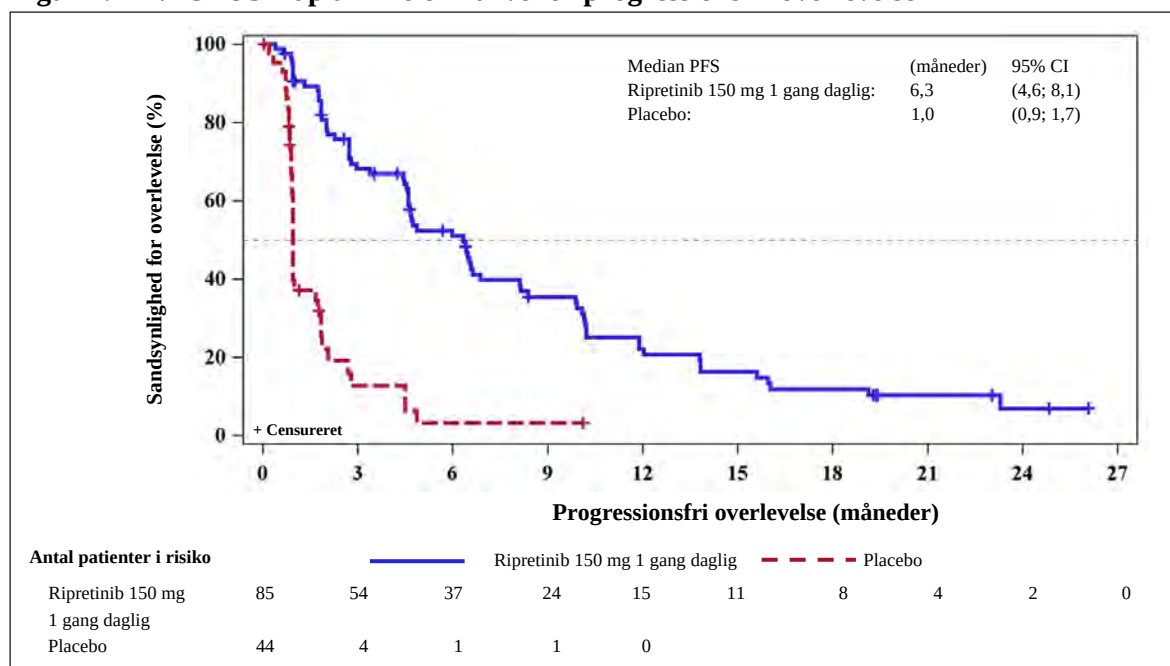
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS^a		
Antal hændelser (%)	68 (80)	37 (84)
Progressiv sygdom	62 (73)	32 (73)
Dødsfald	6 (7)	5 (11)
Median PFS (måneder) (95 %-KI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95 %-KI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
ORR^a		
ORR (%)	11,8	0
(95 %-KI)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
OS		
Antal dødsfald (%)	44 (52)	35 (80)
Median OS (måneder) (95 %-KI)	18,2 (13,1; NE)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95 %-KI) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

BICR = Blinded Independent Central Review, CI = Confidence Interval, HR = Hazard Ratio, ORR = Objective Response Rate, NE = ikke estimerbar, PFS = Progression Free Survival, OS = Overall Survival

^a Vurderet i henhold til BICR.

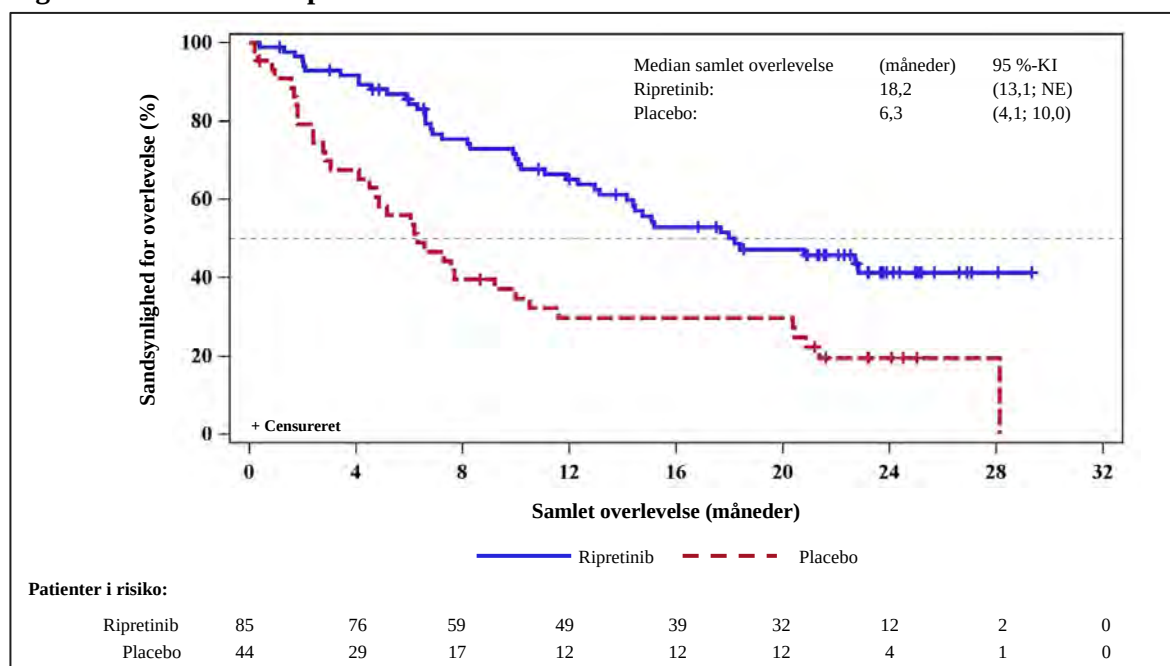
^b Hazard ratio er baseret på Cox proportional regression model. Denne model omfatter behandlings- og randomiseringsstratificeringsfaktorer som faste faktorer.

Figur 1: INVICTUS Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse^a



^a Dataudtræk af 10. august 2020

Figur 2: INVICTUS Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse^a



^a Dataudtræk af 10. august 2020

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med QINLOCK i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af GIST (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ripretinib når i gennemsnit en maksimal plasmakoncentration 4 timer efter oral administration af en enkeltdosis ripretinib 150 mg (givet som tre tabletter, der hver indeholder 50 mg). Den gennemsnitlige (CV%) AUC_{0-∞} efter en enkeltdosis ripretinib 150 mg var henholdsvis 9 856 (39 %) og 8 146 (56 %) ng•t/ml for ripretinib og DP-5439.

Administration sammen med et fedtrigt måltid øgede AUC₀₋₂₄ for ripretinib og C_{max} med henholdsvis 30 % og 22 %. DP-5439 AUC₀₋₂₄ og C_{max} var højere med henholdsvis 47 % og 66 %.

Fordeling

Både ripretinib og dets aktive metabolit DP-5439 binder til plasmaproteiner ved ≥ 99 %. Det gennemsnitlige (CV%) tilsyneladende fordelingsvolumen (V_{ss}/F) er ca. 302 (35 %) l for ripretinib og 491 (38 %) l for DP-5439.

Biotransformation

CYP3A4/5 er den primære metabolisator af ripretinib og dets aktive metabolit DP-5439, mens CYP2C8 og CYP2D6 er mindre metabolisatorer.

Elimination

Efter oral administration af enkeltdosis ripretinib 150 mg hos mennesker var den gennemsnitlige (CV%) tilsyneladende orale clearance (CL/F) henholdsvis 15,2 (39 %) og 17,9 (56 %) l/t for ripretinib og DP-5439. Den gennemsnitlige halveringstid (CV%) (t_{1/2}) var henholdsvis 12,6 (17 %) og 15,6 (23 %) timer for ripretinib og DP-5439.

Systemisk elimination af ripretinib blev ikke primært tilskrevet nyrerne med henholdsvis 0,02 % og 0,1 % af dosen af ripretinib udskilt som henholdsvis ripretinib og DP-5439 i urinen, og henholdsvis 34 % og 6 % af dosen af ripretinib udskilt som henholdsvis ripretinib og DP-5439 i fæces.

Dosisproportionalitet

I hele dosisintervallet 20-250 mg syntes farmakokinetikken for ripretinib og DP-5439 at være mindre end dosisproportional, navnlig ved doser af ripretinib over 150 mg.

Tidsafhængighed

Steady-state betingelser opnås inden for 14 dage.

Specifikke populationer

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i QINLOCK's farmakokinetik på grundlag af alder (19-87 år), køn, race (hvid, sort og asiatisk), legemsvægt (39-138 kg) og tumor (GIST eller andre solide tumorer).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der blev i kliniske studier ikke observeret relevante forskelle i eksponering mellem patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion (CLcr 30-89 ml/min, skønnet af Cockcroft-Gault) og patienter med normal nyrefunktion. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse anbefales dosisjustering ikke til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. QINLOCK's farmakokinetik og sikkerhed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr 15 til 29 ml/min, skønnet af Cockcroft-Gault) er begrænset. Der kan ikke anbefales en dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

I kliniske undersøgelser sås ingen relevante forskelle i eksponeringen mellem patienter med let (total bilirubin $\leq$ øvre normalgrænse (ULN) og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin $>$ ULN til $\leq 1,5 \times$ ULN og en ASAT) nedsat leverfunktion og normal leverfunktion. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse anbefales dosisjustering ikke til patienter med let nedsat leverfunktion. QINLOCK's farmakokinetik og sikkerhed hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt; der kan ikke gives doseringsanbefaling til denne undergruppe (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Den non-kliniske sikkerhedsprofil for ripretinib blev vurderet hos rotter og hunde i op til 13 uger. Der blev registreret inflammation korreleret med hudforandringer (misfarvning, læsioner) hos rotter (ca. 1,12 gange den humane eksponering ved 150 mg én gang dagligt). Der blev rapporteret forhøjet hepatisk enzymaktivitet hos begge arter (ca. 1,12 og 1,3 gange den humane eksponering ved 150 mg én gang dagligt hos rotter og hunde). Hundene udviste gastrointestinale virkninger (opkastning og/eller unormal afføring) (ca. 1,3 gange den menneskelige eksponering ved 150 mg én gang dagligt), og inflammatoriske reaktioner blev illustreret ved negative hudlæsioner (ca. 0,14 gange den humane eksponering ved 150 mg én gang dagligt).

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ripretinib.

Genotoksicitet

Ripretinib viste sig at være positivt i et *in vitro*-mikrokerneassay. Ripretinib var ikke mutagent i *in vitro*-analyser af bakteriel tilbagemutation (Ames) eller i en *in vivo*-analyse af mikronukleus i knoglemarv hos rotter, hvilket viser, at der ikke er nogen signifikant genotoksisk risiko.

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført dedikerede fertilitetsstudier hos han- og hundyr med ripretinib. I et 13-ugers toksicitetsforsøg med gentagen dosering hos hanrotter blev der imidlertid fundet tegn på degeneration i testiklernes sæddannende epitel og celleaffald fra epididymis hos hanner, der fik administreret 30 eller 300 mg/kg/dag, men disse blev anset for at være tilstrækkeligt alvorlige til at påvirke reproduktionen ved en dosis på 300 mg/kg/dag alene (ca. 1,4 gange den humane eksponering ved 150 mg én gang dagligt).

I et pivotalt embryoføtal udviklingsstudie var ripretinib teratogent hos rotter og forårsagede dosisrelaterede misdannelser, primært i viscerale og skeletrelaterede systemer, ved en maternal dosis på 20 mg/kg/dag (ca. 1,0 gange den humane eksponering ved 150 mg én gang dagligt). Desuden blev der allerede observeret skeletvariationer ved 5 mg/kg/dag. Udviklingsmæssig NOAEL for ripretinib blev derfor fastlagt til 1 mg/kg/dag (ca. 0,02 gange den humane eksponering ved 150 mg én gang dagligt).

Der er ikke udført et studie, der undersøgte virkningerne af ripretinib på den præ-/postnatale udvikling.

Fototoksicitet

Ripretinib indikerer et potentiale for fotoirritation/fototoksicitet baseret på absorption i det UV-synlige område (over 290 nm). *In vitro*-vurdering af fototoksicitet i 3T3 fibroblastceller hos mus tyder på, at ripretinib udviser potentiale for fototoksicitet i klinisk relevante koncentrationer efter eksponering for UVA- og UVB-stråling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Crospovidon (E1202)
Hypromelloseacetat-succinat
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silica, kolloid hydreret (E551)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale emballage, som holdes tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid højdensitetspolyetylen (HDPE)-beholder med aluminiumsfolie/polyethylen (PE) forseglet og et hvidt børnesikret låg af polypropylen (PP), sammen med en PE-patron indeholdende silicagel. Hver flaske indeholder 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. november 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

QINLOCK 50 mg tabletter
ripretinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg ripterinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter
90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Indtagelse gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage, som holdes tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

QINLOCK 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

QINLOCK 50 mg tabletter
ripretinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg ripterinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter
90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Indtagelse gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage, som holdes tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1569/001 30 tabletter

EU/1/21/1569/002 90 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

QINLOCK 50 mg tabletter ripretinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage QINLOCK
3. Sådan skal du tage QINLOCK
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

QINLOCK er et kræftlægemiddel, der indeholder det aktive stof ripretinib, som er en proteinkinasehæmmer. Proteinkinasehæmmere anvendes til behandling af kræft ved at stoppe aktiviteten af visse proteiner, der medvirker til kræftcellers vækst og spredning.

QINLOCK anvendes til behandling af **voksne** med **gastrointestinal stromal tumor (GIST)**, som er en sjælden type **kræft i fordøjelsessystemet, herunder maven og tarmen**, der:

- har spredt sig til andre dele af kroppen, eller som ikke kan fjernes ved operation
- er blevet behandlet med mindst 3 tidligere kræftlægemidler, herunder imatinib.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan QINLOCK virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage QINLOCK

Tag ikke QINLOCK, hvis du er **allergisk over for ripretinib** eller **et af de øvrige indholdsstoffer** i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager QINLOCK, hvis du har eller tidligere har haft:

- forhøjet blodtryk. Lægen vil overvåge dit blodtryk før og under behandlingen med QINLOCK og kan om nødvendigt give dig et lægemiddel til behandling af forhøjet blodtryk.
- hjertesygdomme. Din læge kan foretage yderligere undersøgelser for at vurdere, hvordan dit hjerte fungerer før og under behandlingen med QINLOCK.

- lever- eller nyreproblemer.

Når du tager QINLOCK, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, hvis:

- du bemærker rødme, smerte, hævelse eller blærer på håndfladerne eller fødsålerne. Dette er et hudproblem, der kaldes palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom (PPE). Lægen kan fortsætte behandlingen, ændre dosis eller stoppe behandlingen, indtil din tilstand bliver bedre (se punkt 4).
- du bemærker uventede hudforandringer som f.eks. nye vorter, åbne sår eller rødlig bule, som bløder eller ikke heler, eller et modermærke, der ændrer størrelse eller farve. QINLOCK kan øge risikoen for visse typer hudkræft (se punkt 4). Lægen vil tjekke din hud, når du starter behandlingen med QINLOCK, og rutinemæssigt under behandlingen. Det er vigtigt, at du tjekker din hud regelmæssigt.
- du har sår fra en hvilken som helst operation af nyere dato, der ikke heler som forventet. QINLOCK kan påvirke den måde, hvorpå sår heler. Lægen kan beslutte midlertidigt at stoppe behandlingen med QINLOCK få dage før operationen, og indtil såret er helet efter operationen. Lægen beslutter, hvornår du skal starte QINLOCK igen. Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du har planer om en fremtidig operation.
- hvis du føler dig træt, er stakåndet, har fremtrædende vener i halsen eller oppustet mave eller hævede ankler eller underben, mens du tager QINLOCK, kan dette være symptomer på hjertesvigt (se punkt 4).
- hvis din hud eller dine øjne bliver mere følsomme over for sollys eller andre former for lys. Du må ikke udsætte dig for direkte sollys, sollamper eller andre kilder til ultraviolet stråling, mens du tager dette lægemiddel. Du bør bære beskyttelsestøj og anvende solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor, når du udsættes for stærkt sollys.

Vigtig information til mænd og kvinder om prævention

QINLOCK kan skade det ufødte barn. **Du må ikke** blive gravid, mens du tager QINLOCK. Brug sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter den sidste dosis QINLOCK, hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder eller mand, der har en kvindelig partner i den fødedygtige alder. Hvis du bruger hormonel prævention, bør du tilføje barriereprævention (f.eks. kondom). Se afsnittet "Prævention, graviditet, amning og frugtbarhed".

Børn og unge

Giv **ikke** dette lægemiddel til børn eller unge under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med QINLOCK

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

QINLOCK kan påvirke den måde, visse lægemidler virker på. Nogle lægemidler kan også påvirke den måde, QINLOCK virker på.

Det er især vigtigt, at du **fortæller det til lægen**, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- lægemidler til behandling af svampeinfektioner (såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol)
- lægemidler til behandling af bakterieinfektioner (såsom erythromycin, clarithromycin og rifampicin)
- lægemidler til behandling af hiv (såsom ritonavir, efavirenz, etravirin)
- lægemidler mod epilepsi eller krampeanfald (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
- lægemidler til behandling af uregelmæssig hjerterytme (såsom digoxin)

- lægemidler til forebyggelse af slagtilfælde eller skadelige blodpropper (såsom dabigatranetexilat)
- lægemidler til sænkning af forhøjet kolesterol (såsom rosuvastatin)
- lægemidler, der anvendes til at reducere blodsukker eller til at behandle diabetes (såsom repaglinid eller metformin)
- lægemidler til behandling af svær tarmbetændelse og betændelse i gigtledene (såsom sulfasalazin)
- lægemidler til behandling af kræft (såsom paclitaxel eller irinotecan)
- lægemidler, der anvendes til at forhindre organafstødning (f.eks. ciclosporin, tacrolimus)
- lægemidler til behandling af lavt antal blodplader (såsom eltrombopag)
- lægemidler til behandling af muskelspasmer (f.eks. tizanidin)
- lægemidler til lindring af angst (f.eks. midazolam)
- naturlægemidler til behandling af depression og angst, der indeholder prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK sammen med mad og drikke

Grapefrugtjuice kan ændre mængden af QINLOCK i din krop. Det frarådes at drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt under behandlingen med dette lægemiddel.

Prævention, graviditet, amning og frugtbarhed

Prævention

Både kvinder i den fødedygtige alder og mænd bør anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter behandlingens afslutning. Hvis der anvendes hormonel prævention, bør der tilføjes en barrieremetode (f.eks. kondom).

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, bør du ikke tage dette lægemiddel, medmindre lægen har afgjort, at behandling med QINLOCK er nødvendig. Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke blive gravid, mens du behandles med QINLOCK.

Hvis du er mandlig patient med en partner, som enten er gravid eller kan blive gravid, skal du bruge en barrieremetode (såsom kondom) under samleje, under behandlingen og i mindst 1 uge efter behandlingens afslutning. Dette lægemiddel kan skade det ufødte barn.

Hvis du er en mand, og din kvindelige partner bliver gravid under behandlingen med QINLOCK, skal du straks fortælle det til lægen.

Kvinder i den fødedygtige alder skal have taget en graviditetstest, før behandlingen påbegyndes med QINLOCK, og under behandlingen.

Amning

Du må ikke amme dit barn under behandling med QINLOCK og i mindst 1 uge efter behandlingens afslutning, da dette lægemiddel kan medføre **alvorlige bivirkninger** hos dit barn. Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme.

Fertilitet

QINLOCK kan påvirke fertiliteten hos mænd og kvinder. Spørg lægen til råds, inden du tager QINLOCK.

Trafik- og arbejdssikkerhed

QINLOCK påvirker ikke direkte din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du føler dig utilpas eller meget træt under behandling med QINLOCK, bør du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før du føler dig sikker på at gøre det.

QINLOCK indeholder lactose

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du tale med lægen, før du får dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage QINLOCK

QINLOCK vil blive ordineret til dig af en læge med erfaring i brug af kræftmedicin.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede daglige dosis er **tre 50 mg-tabletter** (150 mg) én gang dagligt. **Tag** tabletterne på **samme tidspunkt hver dag** sammen med eller uden mad. Synk tabletterne hele med et glas vand og lad være med at tygge, dele eller knuse tabletterne. Du må ikke tage tabletter, som er knækket, revnet eller på anden måde beskadiget på grund af ukendte virkninger ved at tage en tablet, der ikke er hel. Hvis du skal tage visse andre lægemidler samtidig med QINLOCK, kan lægen ændre din dosis til tre 50 mg tabletter (150 mg) to gange dagligt.

Du vil normalt tage QINLOCK, så længe du har gavn af det og ikke får uacceptable bivirkninger (se pkt. 4). Lægen kan dog nedsætte dosis eller beslutte at afbryde eller standse behandlingen midlertidigt eller permanent, hvis det er nødvendigt.

Hvis du har lever- eller nyreproblemer

Mens du er i behandling med QINLOCK, vil din læge overvåge din lever- eller nyrefunktion nærmere.

Hvis du har taget for meget QINLOCK

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, **skal du søge akut lægehjælp**.

Hvis du har glemt at tage QINLOCK

Hvad du skal gøre, hvis du glemmer at tage dette lægemiddel, afhænger af, hvornår du kommer i tanke om den glemte dosis. Hvis det er:

- 8 timer eller derunder (4 timer eller derunder for doser på 150 mg to gange dagligt) efter det tidspunkt, hvor den skulle have været taget, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det. Tag derefter den næste dosis som sædvanligt.
- mere end 8 timer efter (mere end 4 timer ved 150 mg to gange dagligt) efter det tidspunkt, hvor den skulle have været taget, skal du springe den glemte dosis over. Tag derefter næste dosis til sædvanlig tid.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du bliver syg, når du tager QINLOCK

Hvis du kaster op efter at have taget dette lægemiddel, skal du **ikke** tage en ekstra dosis, men fortsætte som normalt. Tag den næste dosis tabletter næste dag på det sædvanlige tidspunkt, og fortæl det til lægen, hvis du har været syg.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Søg straks lægehjælp, hvis du oplever en eller flere af følgende **alvorlige bivirkninger** (se punkt 2):

- **Hudproblemer** (kaldet PPE)
PPE er en meget almindelig bivirkning ved brug af dette lægemiddel. Hvis du udvikler:
 - rødme, smerte, hævelse eller blærer på håndflader eller fodsåler,

kan lægen fortsætte behandlingen, ændre dosis eller stoppe behandlingen, indtil din tilstand bliver bedre.

- **Forhøjet blodtryk**

Forhøjet blodtryk er en meget almindelig bivirkning ved brug af dette lægemiddel. Hvis du får:

- hovedpine, bliver uklar eller oplever svimmelhed, kan det være symptomer på forhøjet blodtryk,

og lægen kan ændre din dosis eller stoppe behandlingen, indtil din tilstand bliver bedre.

- **Hjerteproblemer (hjertesvigt)**

Hjertesvigt er en almindelig bivirkning ved brug af dette lægemiddel. Hvis du føler:

- dig meget træt, hvis du ikke kan få vejret, har hævede fødder og/eller ankler,

kan dette kan være symptomer på hjerteproblemer.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever:

- **Hudkræft**

Behandling med QINLOCK kan medføre visse typer hudkræft, såsom "pladecellekræft i huden" og "melanom". Sig det til lægen, hvis du bemærker hudforandringer under behandlingen som f.eks. nye vorter, åbne sår eller en rødlig bule, som bløder eller ikke heler, eller et modermærke, der ændrer størrelse eller farve. Lægen vil tjekke din hud, når du starter behandlingen med QINLOCK, og rutinemæssigt under behandlingen (se punkt 2).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- kvalme
- forstoppelse
- diarré
- opkastning
- ledsmerter
- hovedpine
- åndenød
- blodprøver, der viser forhøjet indhold af bilirubin, et stof, der produceres af leveren
- blodprøver, der viser forhøjet niveau af lipase, et enzym, der medvirker ved fordøjelsen
- blodprøver, der viser nedsat fosfatindhold
- træthed
- hårtab
- muskelsmerter eller smerter
- vægttab
- muskelspasmer
- tør hud
- rygsmerter
- hoste
- hævelse i hænder og ben
- smerter i hænder eller fødder
- kløe
- godartede hudlæsioner

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- sår i munden
- mavesmerter
- nedsat funktion i perifere nerver (følelsesløshed og prikken i fødder eller hænder, brændende, stikkende eller jagende smerter i berørte områder, tab af balance og koordinationsevne og muskelsvaghed, især i fødderne)
- hudreaktioner som afskalning og betændelse i huden, udslæt med et fladt, rødt hudområde, der er dækket med små buler eller akne
- unormale leverprøver (mulig leverskade påvist ved blodprøve)
- depression

- underaktiv skjoldbruskkirtel
- svaghed
- brystmerter
- hurtig hjerterytme

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning og holdes tæt lukket for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at der er pillet ved den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

QINLOCK indeholder:

- Aktivt stof: ripretinib. Hver tablet indeholder 50 mg ripretinib.
- Øvrige indholdsstoffer: crospovidon (E1202), hypromellose, succinat, lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E470b), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460) og kolloid hydreret silica (E551) (se punkt 2 "QINLOCK indeholder lactose").

Udseende og pakningsstørrelser

QINLOCK-tabletter er hvide til råhvide, ovale i form og præget med "DC1" på den ene side.

Hver flaske er børnesikret og indeholder 30 eller 90 tabletter og et tørremiddel. Flaskerne er forsynet med en forsegle aluminiumsfolie/polyethylen (PE). Tørremidlet er et fugtabsorberende materiale, der er fyldt i en lille beholder for at beskytte tabletterne mod fugt. Opbevar altid tørreposen i flasken og spis den ikke.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., NL
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι/Ρυη: +318006333435
e-mail: medicalinformation@deciphera.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ripretinib er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af foreliggende data om risikoen fra kliniske studier, litteraturen, spontane indberetninger og på baggrund af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at et kausalt sammenhæng mellem ripretinib og malignt melanom er i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen til lægemidler, der indeholder ripretinib, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ripretinib er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ripretinib, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.