

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

QINLOCK 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg ripretinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 179 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte ovale tablet van ongeveer 9 × 17 mm met op één zijde het opschrift 'DC1'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

QINLOCK is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde gastro-intestinale stromale tumor (GIST) die eerder zijn behandeld met drie of meer kinaseremmers, waaronder imatinib.

4.2 Dosering en wijze van toediening

QINLOCK dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de toediening van middelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is 150 mg ripretinib (drie tabletten van 50 mg) eenmaal daags, elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen, met of zonder voedsel.

Als de patiënt een dosis QINLOCK heeft overgeslagen en dit binnen 8 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om de dosis zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis op het normale geplande tijdstip in te nemen. Als een patiënt meer dan 8 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen een dosis heeft overgeslagen, moet de patiënt worden geïnstrueerd de gemiste dosis niet in te nemen en het gebruikelijke doseringsschema de volgende dag gewoon te hervatten.

In geval van braken na toediening van QINLOCK mag de patiënt geen vervangende dosis innemen en moet hij/zij het doseringsschema de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip hervatten.

De behandeling met QINLOCK dient te worden voortgezet zolang er voordeel wordt waargenomen of totdat er sprake is van onaanvaardbare toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Aanpassing van de dosering

Op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid kunnen dosisonderbrekingen of -verlagingen noodzakelijk zijn. De aanbevolen dosisverlaging bij bijwerkingen is 100 mg oraal eenmaal daags.

QINLOCK dient permanent te worden stopgezet bij patiënten die 100 mg oraal eenmaal daags niet verdragen. De aanbevolen dosisaanpassingen voor QINLOCK bij bijwerkingen zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen bij bijwerkingen

Bijwerking	Ernst^a	Dosisaanpassingen van QINLOCK
Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES) (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 2	• Stop de toediening totdat graad ≤ 1 of baseline is bereikt. Hervat met dezelfde dosis bij herstel binnen 7 dagen; hervat in de andere gevallen met een verlaagde dosis. • Overweeg de dosis weer te verhogen als gedurende ten minste 28 dagen graad ≤ 1 of baseline wordt gehandhaafd. • Als opnieuw PPES optreedt, stop dan tot graad ≤ 1 of baseline en hervat daarna met een verlaagde dosis ongeacht de tijd tot verbetering.
	Graad 3	• Stop gedurende ten minste 7 dagen of tot graad ≤ 1 of baseline (maximaal 28 dagen). Hervat met een verlaagde dosis. • Overweeg de dosis weer te verhogen als gedurende ten minste 28 dagen graad ≤ 1 of baseline wordt gehandhaafd.
Hypertensie (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 3	• Indien symptomatisch, stop dan tot de symptomen zijn verdwenen en de bloeddruk onder controle is. • Hervat de behandeling met dezelfde dosis als de bloeddruk gehandhaafd blijft op graad ≤ 1 of baseline; hervat in de andere gevallen met een verlaagde dosis. • Als opnieuw hypertensie van graad 3 optreedt, stop dan tot de symptomen zijn verdwenen en de bloeddruk onder controle is. Hervat met een verlaagde dosis.
	Graad 4	Stop permanent.
Systolische linkerventrikeldisfunctie (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 3 of 4	Stop permanent.
Artralgie of myalgie (zie rubriek 4.8)	Graad 2	• Stop de toediening totdat graad ≤ 1 of baseline is bereikt. Hervat met dezelfde dosis bij herstel binnen 7 dagen; hervat in de andere gevallen met een verlaagde dosis. • Overweeg de dosis weer te verhogen als gedurende ten minste 28 dagen graad ≤ 1 of baseline wordt gehandhaafd. • Als opnieuw artralgie of myalgie optreedt, stop dan tot graad ≤ 1 of baseline en hervat daarna met een verlaagde dosis ongeacht de tijd tot verbetering.

Bijwerking	Ernst ^a	Dosisaanpassingen van QINLOCK
	Graad 3	• Stop gedurende ten minste 7 dagen of tot graad ≤ 1 of baseline (maximaal 28 dagen). Hervat met een verlaagde dosis. • Overweeg de dosis weer te verhogen als gedurende ten minste 28 dagen graad ≤ 1 of baseline wordt gehandhaafd.
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of 4	• Stop tot graad ≤ 1 of baseline (maximaal 28 dagen) en hervat daarna met een verlaagde dosis; stop in de andere gevallen permanent. • Overweeg de dosis weer te verhogen als de bijwerking gedurende ten minste 28 dagen niet opnieuw optreedt. • Als opnieuw graad 3 of 4 optreedt, stop dan permanent.

^a Beoordeeld volgens versie 4.03 van de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE v4.03).

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die sterke of matige CYP3A-inductoren zijn, dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 4.5). Als gelijktijdig een sterke of matige CYP3A-inductor moet worden toegediend, kan de doseringsfrequentie van QINLOCK tijdens de periode van gelijktijdige toediening worden verhoogd. Voor sterke inductoren kan de dosis worden verhoogd van 150 mg eenmaal daags tot 150 mg tweemaal daags. Als een patiënt die tweemaal daags QINLOCK inneemt een dosis heeft overgeslagen en dit binnen 4 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om de gemiste dosis zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis op het normale geplande tijdstip in te nemen. Als een patiënt meer dan 4 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen een dosis heeft overgeslagen, moet de patiënt worden geïnstrueerd de gemiste dosis niet in te nemen en het gebruikelijke doseringsschema gewoon te hervatten. Nauwlettende controle van de algehele werkzaamheid en veiligheid wordt aanbevolen bij deze patiënten.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie [creatinineklaring (CLcr) <30 ml/min]. Er is geen aanbevolen dosis QINLOCK vastgesteld voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Er is geen aanbevolen dosis QINLOCK vastgesteld bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie. Nauwlettende controle van de algehele veiligheid wordt aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Ouderen

In klinische onderzoeken werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen ouderen (>65 jaar) en jongere patiënten (≤ 65 en ≥ 18 jaar) (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van QINLOCK bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

QINLOCK is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten elke dag op hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Voorschrijvende artsen moeten patiënten instrueren de tabletten in hun geheel door te slikken en niet te kauwen, breken of verpulveren. Patiënten mogen de tabletten niet innemen als ze gebroken, gebarsten of anderszins niet intact zijn, aangezien de mogelijke effecten van deze veranderingen niet zijn beoordeeld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom (PPES)

PPES trad op bij patiënten die met ripretinib werden behandeld (zie rubriek 4.8). Op basis van de ernst dient de behandeling met ripretinib te worden gestaakt en vervolgens met dezelfde of een verlaagde dosis te worden hervat (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

Bij gebruik van ripretinib werd hypertensie waargenomen (zie rubriek 4.8). Behandeling met ripretinib mag niet worden gestart tenzij de bloeddruk voldoende onder controle is. De bloeddruk dient op klinische indicatie te worden gecontroleerd. Afhankelijk van de ernst dient de behandeling met ripretinib te worden gestaakt en vervolgens met dezelfde of een verlaagde dosis te worden hervat of permanent te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Hartfalen

Er werd hartfalen (waaronder hartfalen, acuut hartfalen, acuut linkerventrikelfalen en diastolische disfunctie) waargenomen bij gebruik van ripretinib (zie rubriek 4.8). De ejectiefractie moet vóór en tijdens de behandeling met ripretinib op klinische indicatie worden beoordeeld met een echocardiogram of een 'multiple-gated acquisition'-scan (MUGA-scan). De behandeling met ripretinib dient permanent te worden gestaakt bij systolische linkerventrikeldisfunctie van graad 3 of 4 (zie rubriek 4.2). De veiligheid van ripretinib is niet beoordeeld bij patiënten met een linkerventriculaire ejectiefractie bij baseline van minder dan 50%.

Huidmaligniteiten

Cutaan plaveiselcelcarcinoom (CuSCC) en melanoom werden gemeld bij patiënten die ripretinib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Bij het starten van de behandeling met ripretinib en regelmatig tijdens de behandeling moeten dermatologische evaluaties worden uitgevoerd. Verdachte huidlaesies moeten worden behandeld met excisie en dermatopathologische evaluatie. De behandeling met ripretinib moet met dezelfde dosis worden voortgezet.

Complicaties bij wondgenezing

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om het effect van ripretinib op de wondgenezing te beoordelen. Er kunnen complicaties bij de wondgenezing optreden bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die de signaleringsroute van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF-signaleringsroute) remmen. Daarom kan ripretinib een negatief effect hebben op de wondgenezing.

De behandeling met ripretinib moet gedurende ten minste 3 dagen vóór en na een kleine operatie en ten minste 5 dagen vóór en na een grote operatie worden gestaakt. Daarna kan ripretinib na een operatie worden hervat als uit een klinische beoordeling blijkt dat er sprake is van adequate wondgenezing.

Embryofoetale toxiciteit

Op basis van bevindingen uit onderzoek met dieren kan ripretinib schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6 en 5.3). Het wordt aanbevolen vrouwen te adviseren zwangerschap te voorkomen terwijl ze ripretinib gebruiken. De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, dient vóór en tijdens de behandeling met ripretinib te worden gecontroleerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis ripretinib effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6 en 5.3). De effecten van ripretinib op anticonceptiesteroïden zijn niet onderzocht. Als systemische anticonceptiesteroïden worden gebruikt, moet daarnaast een barrièremethode als anticonceptie worden toegepast.

Fototoxiciteit

Ripretinib vertoont een potentieel voor fototoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het wordt aanbevolen patiënten te adviseren om blootstelling aan direct zonlicht, zonnelampen en andere bronnen van ultraviolette straling te vermijden of tot een minimum te beperken vanwege het risico op fototoxiciteit dat met ripretinib in verband wordt gebracht. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om beschermende kleding (lange mouwen en hoed) en zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF) te gebruiken.

CYP3A-remmers en -inductoren

Ripretinib is een CYP3A-substraat. Gelijktijdige toediening van ripretinib met de sterke CYP3A-remmer en P-glycoproteïneremmer (P-gp-remmer) itraconazol leidde tot een toename van de plasmablootstelling aan ripretinib (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van ripretinib met middelen die sterke CYP3A- en P-gp-remmers zijn.

Gelijktijdige toediening van ripretinib met de sterke CYP3A-inductor rifampicine leidde tot een afname van de plasmablootstelling aan ripretinib. Daarom moet chronische toediening van middelen die sterke of matige CYP3A-inductoren zijn in combinatie met ripretinib worden vermeden (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Belangrijke informatie over enkele hulpstoffen

QINLOCK bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zowel ripretinib als de actieve metaboliet DP-5439 wordt voornamelijk geklaard door CYP3A4/5 en zijn substraten van P-gp en borstkankerresistente-eiwit (BCRP).

Effect van andere geneesmiddelen op ripretinib

Effect van sterke CYP3A/P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van itraconazol (een sterke CYP3A-remmer) en een P-gp-remmer verhoogde de $C_{\max}$ van ripretinib met 36% en de $AUC_{0-\infty}$ met 99%. De $C_{\max}$ van DP-5439 bleef ongewijzigd; de $AUC_{0-\infty}$ steeg met 99%. Sterke remmers van CYP3A/P-gp (bijv. ketoconazol, erytromycine, claritromycine, itraconazol, ritonavir, posaconazol en voriconazol) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt en patiënten moeten worden gecontroleerd. Het nuttigen van grapefruitsap wordt niet aanbevolen.

Effect van CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van QINLOCK met de sterke CYP3A-inductor rifampicine verlaagde de $C_{\max}$ van ripretinib met 18% en de $AUC_{0-\infty}$ met 61%, verlaagde de $AUC_{0-\infty}$ van DP-5439 met 57% en verhoogde de $C_{\max}$ van DP-5439 met 37%.

Gelijktijdig gebruik van QINLOCK met sterke CYP3A-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, fenobarbital en sint-janskruid) en matige CYP3A-inductoren (bijv. efavirenz en etravirine) moet daarom worden vermeden. Als gelijktijdig een sterke of matige CYP3A-inductor moet worden toegediend, kan de doseringsfrequentie van QINLOCK worden verhoogd tijdens de periode van gelijktijdige toediening. Voor sterke inductoren kan de dosis worden verhoogd van 150 mg eenmaal daags tot 150 mg tweemaal daags. Als een patiënt die tweemaal daags QINLOCK inneemt, een dosis heeft overgeslagen en dit binnen 4 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om de gemiste dosis zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis op het normale geplande tijdstip in te nemen. Als een patiënt meer dan 4 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen een dosis heeft overgeslagen, moet de patiënt worden geïnstrueerd de gemiste dosis niet in te nemen en het gebruikelijke doseringsschema gewoon te hervatten. Er moet worden gecontroleerd op klinische respons en verdraagbaarheid.

Effect van zuurremmende middelen

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de plasmablootstelling aan ripretinib en DP-5439 wanneer QINLOCK gelijktijdig met pantoprazol (een protonpompremmer) werd toegediend.

Geneesmiddeltransporteiwitsystemen

Op basis van *in-vitro*gegevens dienen geneesmiddelen die BCRP remmen (bijv. ciclosporine A, eltrombopag) met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met QINLOCK, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van ripretinib of DP-5439 kunnen optreden.

Effect van ripretinib op andere geneesmiddelen

CYP-isoform-selectieve substraten

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat ripretinib CYP2C8 kan remmen. QINLOCK dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met substraten van CYP2C8 (bijv. repaglinide, paclitaxel), aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verhoogde blootstelling van CYP2C8-substraten.

In vivo is het netto-effect van CYP3A4-remming in de darmen en systemische CYP3A4-inductie onbekend. Voorzichtigheid is geboden wanneer ripretinib gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige CYP3A4-substraten met een smalle therapeutisch breedte (bijv. ciclosporine, tacrolimus) of die voornamelijk in de darmen worden gemetaboliseerd (bijv. midazolam).

Ripretinib en DP-5439 induceerden *in vitro* CYP2B6. Gelijktijdige toediening van ripretinib met CYP2B6-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. efavirenz) kan leiden tot verlies van de werkzaamheid.

Ripretinib en DP-5439 downreguleren CYP1A2 *in vitro*. Gelijktijdige toediening van ripretinib met CYP1A2-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. tizanidine) kan leiden tot verhoogde concentraties en controle wordt aanbevolen.

Het is niet bekend of ripretinib de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiemiddelen kan verminderen. Daarom dienen vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken ook een barrièremethode toe te voegen.

Geneesmiddeltransporteiwitsystemen

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat ripretinib een remmer is van P-gp en BCRP. DP-5439 is een substraat voor P-gp en BCRP. DP-5439 is een remmer van BCRP en MATE-1 ('multidrug and toxin extrusion protein'-1).

Geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn met smalle therapeutische indices (bijv. digoxine, dabigatranetexilaat) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met QINLOCK vanwege de kans op verhoogde plasmaconcentraties van deze substraten.

QINLOCK dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met BCRP-substraten (bijv. rosuvastatine, sulfasalazine en irinotecan) en MATE-1-substraten (bijv. metformine), aangezien gelijktijdige toediening van QINLOCK met BCRP- en MATE-1-substraten kan leiden tot een

verhoogde blootstelling hieraan. Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd met BCRP- of MATE-1-substraten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd dat QINLOCK schade aan de foetus kan veroorzaken en moeten zorgen voor effectieve anticonceptie tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis QINLOCK (zie rubriek 4.4).

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, dient vóór en tijdens de behandeling met QINLOCK te worden gecontroleerd

De effecten van QINLOCK op anticonceptiesteroïden zijn niet onderzocht. Voeg een barrièremethode toe als systemische steroïden worden gebruikt voor anticonceptie.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ripretinib bij zwangere vrouwen.

Op basis van het werkingsmechanisme wordt vermoed dat ripretinib schade aan de foetus veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend en uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 4.4 en 5.3). QINLOCK mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met ripretinib noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ripretinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met QINLOCK en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ripretinib op de vruchtbaarheid bij de mens. Op basis van de bevindingen van onderzoek bij dieren kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid worden aangetast door behandeling met QINLOCK (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

QINLOCK heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten is na toediening van QINLOCK vermoeidheid gemeld. Als een patiënt vermoeidheid ervaart, kan dit zijn/haar rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het dubbelblind, gerandomiseerd (2:1), placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (INVICTUS) werden 129 deelnemers met een diagnose van gevorderde GIST bij wie ten minste drie goedgekeurde eerdere behandellijnen niet waren aangeslagen, gerandomiseerd naar QINLOCK (n=85) of placebo (n=44) (zie rubriek 5.1). In fase 1-onderzoek DCC-2618-01-001 werden in totaal 277 patiënten met gevorderde maligniteiten opgenomen en werden 218 patiënten behandeld met de aanbevolen fase 2-dosis van 150 mg QINLOCK eenmaal daags.

De mediane duur van de behandeling met QINLOCK in de dubbelblinde periode van het INVICTUS-onderzoek was 5,49 maanden.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) bij patiënten behandeld met QINLOCK in de samengevoegde veiligheidspopulatie (n=392) waren vermoeidheid (51,0%), alopecia (50,8%),

misselijkheid (39,8%), myalgie (37,8%), obstipatie (37,2%), diarree (32,7%), PPES (29,8%), gewichtsafname (26,5%) en braken (25,8%).

Bijwerkingen (≥ 10 tot $< 25\%$) waargenomen bij patiënten behandeld met QINLOCK in de samengevoegde veiligheidspopulatie (n=392) waren verhoogde lipase (23,7%), spierspasmen (23,7%), artralgie (21,2%), hoofdpijn (20,7%), dyspneu (20,2%), hypertensie (19,4%), droge huid (17,6%), rugpijn (15,6%), hoesten (15,6%), verhoogde bilirubine in het bloed (14,0%), perifeer oedeem (13,8%), hypofosfatemie (12,2%), pijn in ledematen (12,0%), pruritus (11,0%) en seborroïsche keratose (11,0%).

Bijwerkingen van graad 3/4 ($\geq 2\%$) waargenomen bij patiënten behandeld met QINLOCK in de samengevoegde veiligheidspopulatie (n=392) waren verhoogde lipase (14,8%), anemie (14,0%), buikpijn (8,2%), hypertensie (6,9%), vermoeidheid (4,1%), hypofosfatemie (4,1%), braken (2,6%), dyspneu (2,0%), diarree (2,0%) en verhoogde bilirubine in het bloed (2,0%). Ernstige bijwerkingen ($\geq 1\%$) waargenomen bij patiënten behandeld met QINLOCK waren anemie (3,8%), dyspneu (2,3%), braken (2,0%), misselijkheid (1,8%), vermoeidheid (1,5%), verhoogde bilirubine in het bloed (1,3%), obstipatie (1,0%) en spierzwakte (1,0%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Het algehele veiligheidsprofiel van QINLOCK is gebaseerd op samengevoegde gegevens van 392 patiënten (samengevoegde veiligheidspopulatie) die ten minste 1 dosis QINLOCK toegediend kregen. Er werden twee klinische onderzoeken uitgevoerd met QINLOCK bij volwassen patiënten met gevorderde maligniteiten en deze vormen de primaire basis van de algehele veiligheidsbeoordeling: een fase 3-hoofdonderzoek bij volwassen patiënten met GIST, onderzoek DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (zie rubriek 5.1), en een open-label, 'first-in-human'-onderzoek bij volwassen patiënten met gevorderde maligniteiten (onderzoek DCC-2618-01-001).

De dubbelblinde periode van het INVICTUS-onderzoek vormde de primaire basis voor het vaststellen van de bijwerkingen. De tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die in de QINLOCK-arm ten minste 5% hoger waren dan in de placebo-arm en de bijwerkingen die in de QINLOCK-arm ten minste 1,5 keer hoger waren dan in de placebo-arm werden in INVICTUS als bijwerkingen beschouwd. Tijdens het INVICTUS-onderzoek vastgestelde bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden, werden ook beoordeeld in de samengevoegde veiligheidspopulatie (n=392). Deze voorvallen werden op basis van de beoordeling van de initiatiefnemer als bijwerkingen beschouwd. Ze zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse en de meest toepasselijke MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie, de synoniemen ervan en verwante aandoeningen te beschrijven.

De ernst van de bijwerkingen werd beoordeeld op basis van de gemeenschappelijke terminologiecriteria voor bijwerkingen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), d.w.z. graad 1 = licht, graad 2 = matig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend, graad 5 = overlijden.

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), en worden in tabel 2 weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld in INVICTUS en onderzoek DCC-2618-01-001

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Zeer vaak	Seborroïsche keratose
Vaak	Melanocytische naevus, huidpapilloma, plaveiselcelcarcinoom van de huid ^a , fibreus histiocytoom
Soms	Maligne melanoom
Endocriene aandoeningen	
Vaak	Hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypofosfatemie

Psychische stoornissen	
Vaak	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Perifere sensorische neuropathie
Hartaandoeningen	
Vaak	Hartfalen ^b , tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie ^c
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspneu, hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid, obstipatie, diarree, braken
Vaak	Stomatitis, pijn in de bovenbuik
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Alopecia, PPES, droge huid, pruritus
Vaak	Hyperkeratose, maculopapuleuze huiduitslag, gegeneraliseerde pruritus, acneiforme dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Zeer vaak	Myalgie, spierspasmen, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen
Vaak	Spierzwakte, musculoskeletale pijn op de borst
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid, perifeer oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak	Gewichtsafname, verhoogde lipase, verhoogde bilirubine in het bloed
Vaak	Verhoogde concentratie alanine-aminotransferase

^aPlaveiselcelcarcinoom van de huid (plaveiselcelcarcinoom van de huid, keratoacanthoom, plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied).

^bHartfalen (hartfalen, acuut linkerventrikelfalen, acuut hartfalen, diastolische disfunctie)

^cHypertensie (hypertensie, verhoogde bloeddruk)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES)

In de dubbelblinde periode van het INVICTUS-onderzoek werd PPES gemeld bij 19 van de 85 patiënten (22,4%) in de QINLOCK-arm en bij geen van de patiënten in de placebo-arm. PPES leidde bij 1,2% van de patiënten tot stopzetting van de dosis, bij 3,5% van de patiënten tot dosisonderbreking en bij 2,4% van de patiënten tot dosisverlaging. Alle voorvallen waren licht of matig van ernst (58% graad 1 en 42% graad 2).

In de samengevoegde veiligheidspopulatie trad PPES op bij 29,8% van de 392 patiënten, waaronder bijwerkingen van graad 3 bij 0,5%. De mediane tijd tot aanvang en de duur van het eerste voorval was respectievelijk 8,1 weken (spreiding: 0,3 tot 112,1 weken) en 24,3 weken (spreiding: 0,9 tot 191,7 weken). Zie rubriek 4.2 en 4.4 voor aanvullende informatie.

Hypertensie

In de dubbelblinde periode van het INVICTUS-onderzoek was er een hogere incidentie van hypertensie (alle voorvallen ongeacht de causaliteit) bij patiënten die met QINLOCK werden behandeld (15,3%) ten opzichte van 4,7% bij patiënten die placebo kregen.

In de samengevoegde veiligheidspopulatie trad hypertensie op bij 19,4% van de 392 patiënten, waaronder bijwerkingen van graad 3 bij 6,9%. Zie rubriek 4.2 en 4.4 voor aanvullende informatie.

Hartfalen

In de dubbelblinde periode van het INVICTUS-onderzoek trad hartfalen (alle voorvallen ongeacht de causaliteit) op bij 1,2% van de 85 patiënten die QINLOCK kregen. Hartfalen leidde tot stopzetting van de dosis bij 1,2% van de 85 patiënten die QINLOCK kregen.

In de samengevoegde veiligheidspopulatie trad hartfalen op bij 1,5% van de 392 patiënten, waaronder bijwerkingen van graad 3 bij 1,0%.

In de samengevoegde veiligheidspopulatie kregen 299 van de 392 patiënten een echocardiogram bij baseline en ten minste één echocardiogram na baseline. Verminderde linkerventrieklejectiefractie van graad 3 kwam voor bij 4,0% van de 299 patiënten.

Zie rubriek 4.4 voor aanvullende informatie.

Huidmaligniteiten

In de dubbelblinde periode van het INVICTUS-onderzoek werd CuSCC (alle voorvallen ongeacht de causaliteit) gemeld bij 5,9% van de 85 patiënten die QINLOCK kregen. Bij met placebo behandelde patiënten werd geen CuSCC van de huid gemeld. Zie rubriek 4.2 en 4.4 voor aanvullende informatie.

In de samengevoegde veiligheidspopulatie trad CuSCC op bij 8,7% van de 392 patiënten, waaronder bijwerkingen van graad 3 bij 0,5%.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend voor overdosering met QINLOCK.

In geval van vermoedelijke overdosering moet de toediening van QINLOCK onmiddellijk worden stopgezet, moet optimale ondersteunende zorg worden gestart door een professionele zorgverlener en moet de patiënt worden geobserveerd tot klinische stabilisatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, andere proteïnekinaseremmers; ATC-code: L01EX19

Werkingsmechanisme

Ripretinib is een nieuwe tyrosinekinaseremmer die KIT proto-oncogene receptortyrosinekinase en PDGFRA-kinase remt, met inbegrip van wild-type, primaire en secundaire mutaties. Ripretinib remt *in vitro* ook andere kinasen, zoals PDGFRB, TIE2, VEGFR2 en BRAF.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

INVICTUS (onderzoek DCC-2618-03-001)

De werkzaamheid en veiligheid van QINLOCK werden beoordeeld in een gerandomiseerd (2:1), dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek (INVICTUS) bij patiënten met inoperabele, lokaal gevorderde of gemetastaseerde GIST die eerder waren behandeld met of intolerant waren voor ten minste drie eerdere kankertherapieën, waaronder behandeling met imatinib, sunitinib en regorafenib. De randomisatie werd gestratificeerd naar eerdere behandelingslijnen (3 t.o.v. ≥ 4) en de prestatiestatus van de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 t.o.v. 1 of 2).

De primaire werkzaamheidsuitkomstmaat was progressievrije overleving (PFS) op basis van ziektebeoordeling door middel van een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) met gebruikmaking van aangepaste RECIST 1.1-criteria, waarbij lymfeknopen en botlaesies geen doellaesies waren en een progressief groeiende nieuwe tumornodule binnen een reeds bestaande tumormassa moet voldoen aan specifieke criteria om te worden beschouwd als ondubbelzinnig bewijs van progressie. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder andere het objectieve responspercentage (ORR) op basis van BICR, de totale overleving (OS) en de door de patiënt gemelde gezondheidstoestand, fysieke functie (PF) en rolfunctie (RF).

De deelnemers werden gerandomiseerd en kregen 150 mg QINLOCK (n=85) of placebo (n=44) eenmaal daags oraal toegediend in continue cycli van 28 dagen. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De individuele behandelarmen waren ongeblindeerd ten tijde van de ziekteprogressie zoals beoordeeld op basis van de BICR-beoordeling en alle patiënten in de placebo-arm werd aangeboden over te schakelen op QINLOCK.

De demografische kenmerken waren mediane leeftijd van 60 jaar (29 tot 83 jaar), met 79 (61,2%) van de patiënten in de leeftijd van 18-64 jaar, 32 (24,8%) van de patiënten in de leeftijd van 65-74 jaar en 18 (13,9%) van de patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar (er werden geen patiënten ≥ 85 jaar gerandomiseerd), mannen (56,6%), wit (75,2%) en ECOG-prestatiestatus van 0 (41,9%), 1 (49,6%), of 2 (8,5%). Drieënzestig procent (63%) van de patiënten had eerder drie therapieën ontvangen en ongeveer 37% vier of meer therapieën. Zesenzestig procent (66%) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo, ging tijdens de open-labelperiode over op QINLOCK.

Bij de primaire analyse (sluitingsdatum gegevens 31 mei 2019) werd QINLOCK in het INVICTUS-onderzoek vergeleken met placebo. In alle beoordeelde subgroepen van patiënten bleek QINLOCK voordeel te hebben voor PFS. De mediane PFS, bepaald op basis van BICR (maanden) (95%-BI) was 6,3 (4,6, 6,9) voor QINLOCK t.o.v. 1,0 (0,9, 1,7) voor placebo, HR (95%-BI) 0,15 (0,09, 0,25), p-waarde $<0,0001$. Het secundaire eindpunt ORR (%) was 9,4 (4,2, 18) voor QINLOCK t.o.v. 0 (0, 8) voor placebo, p-waarde 0,0504 en niet statistisch significant. De mediane OS (maanden) (95%-BI) was 15,1 (12,3, 15,1) voor QINLOCK t.o.v. 6,6 (4,1, 11,6) voor placebo, nominale p-waarde 0,0004. De OS werd niet beoordeeld op statistische significantie als gevolg van de sequentiële testprocedure voor de secundaire eindpunten van ORR en OS.

De PFS-, ORR- en OS-resultaten van een recentere sluitingsdatum (10 augustus 2020) zijn weergegeven in tabel 3 en figuur 1 en 2. De PFS-resultaten voor de verschillende subgroepen waren vergelijkbaar op basis van leeftijd, geslacht, regio, ECOG-status en aantal eerdere behandellijnen.

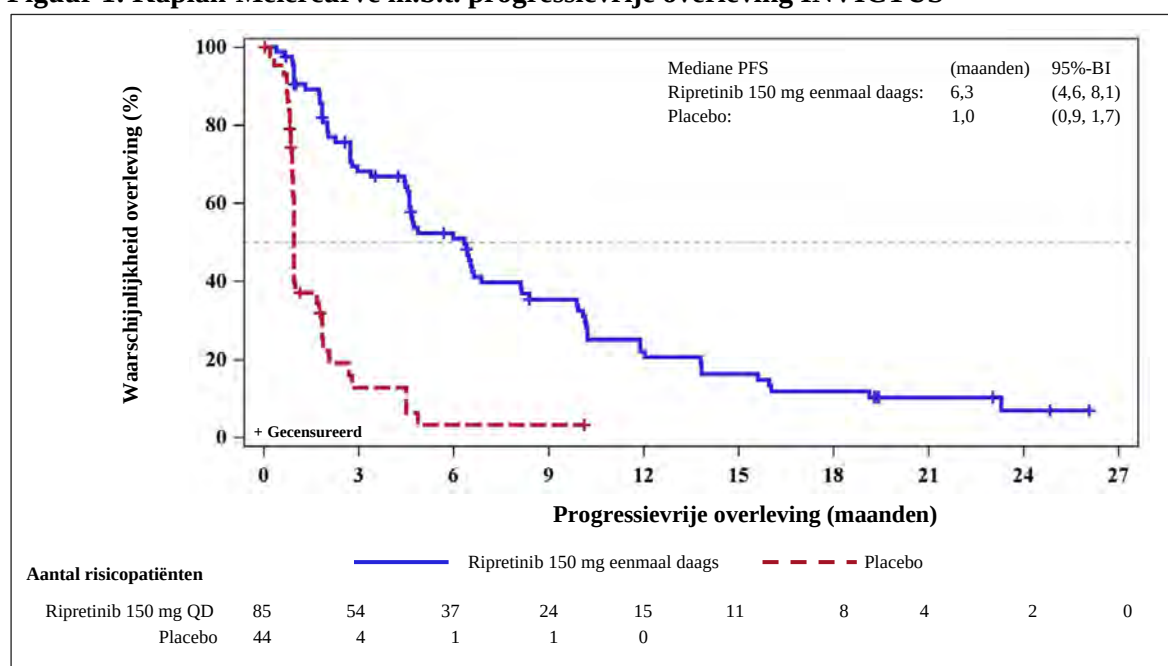
Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten INVICTUS (per 10 augustus 2020)

	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS ^a		
Aantal voorvallen (%)	68 (80)	37 (84)
Progressieve ziekte	62 (73)	32 (73)
Sterfgevallen	6 (7)	5 (11)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
HR (95%-BI) ^b	0,16 (0,10, 0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0
(95%-BI)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
OS		
Aantal sterfgevallen (%)	44 (52)	35 (80)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)	18,2 (13,1, NE)	6,3 (4,1, 10,0)
HR (95%-BI) ^b	0.42 (0.27, 0.67)	

BICR = geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling; BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazardratio; ORR = objectief responspercentage; NE = niet te schatten; PFS = progressievrije overleving; OS = totale overleving

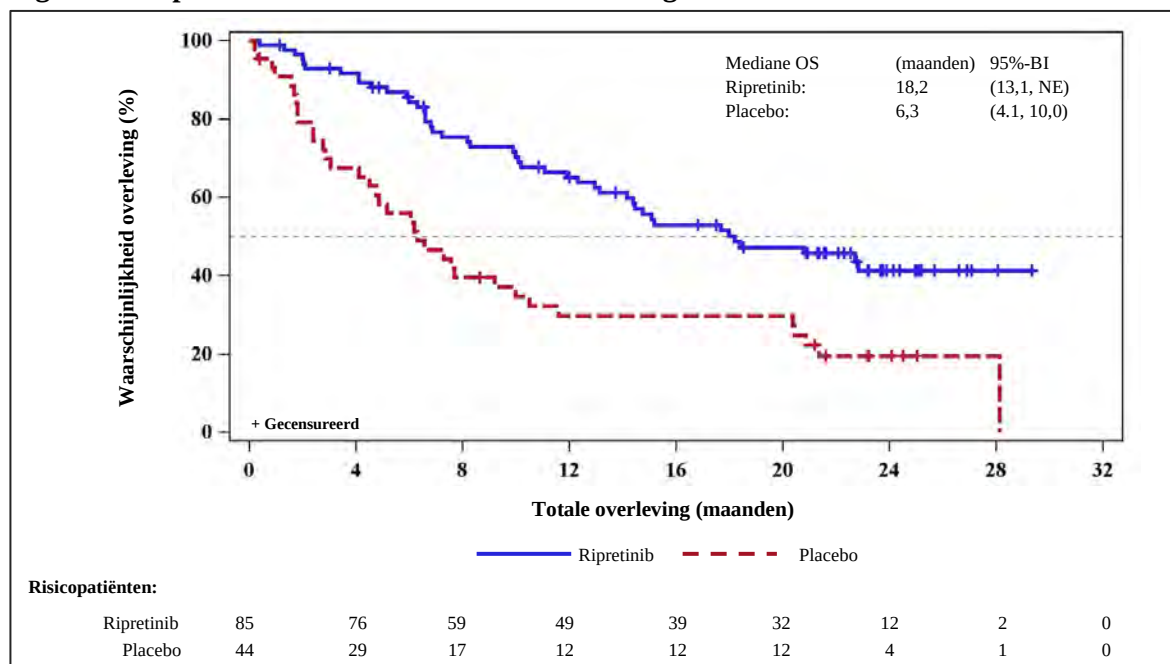
^a Beoordeeld op basis van BICR.

^b De hazardratio is gebaseerd op het Cox-proportionele-regressiemodel. Dit model omvat stratificatiefactoren voor de behandeling en randomisatie als vaste factoren.

Figuur 1: Kaplan-Meiercurve m.b.t. progressievrije overleving INVICTUS ^a

^a sluitingsdatum gegevens 10 augustus 2020; QD = eenmaal daags

Figuur 2: Kaplan-Meiercurve m.b.t. totale overleving INVICTUS^a



^a sluitingsdatum gegevens 10 augustus 2020; NE = niet te schatten

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met QINLOCK in alle subgroepen van pediatrische patiënten met GIST (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ripretinib bereikt maximale plasmaconcentraties na een mediaan van 4 uur na orale toediening van een enkelvoudige dosis ripretinib 150 mg (toegediend als drie tabletten die elk 50 mg bevatten). De gemiddelde (CV%) $AUC_{0-\infty}$ na een enkelvoudige dosis van 150 mg ripretinib was 9856 (39%) en 8146 (56%) ng•u/ml voor respectievelijk ripretinib en DP-5439.

Toediening met een vetrijke maaltijd verhoogde de AUC_{0-24} en C_{max} van ripretinib met respectievelijk 30% en 22%. De AUC_{0-24} en C_{max} van DP-5439 waren respectievelijk 47% en 66% hoger.

Distributie

Zowel ripretinib als de actieve metaboliet DP-5439 bindt zich voor $\geq 99\%$ aan plasma-eiwitten. Het gemiddelde (CV%) schijnbare distributievolumen (V_{ss}/F) is ongeveer 302 (35%) liter voor ripretinib en 491 (38%) liter voor DP-5439.

Biotransformatie

CYP3A4/5 is de belangrijkste metaboliseerder van ripretinib en de actieve metaboliet DP-5439, terwijl CYP2C8 en CYP2D6 minder belangrijke metaboliseerders zijn.

Eliminatie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis ripretinib 150 mg bij mensen was de gemiddelde (CV%) schijnbare orale klaring (CL/F) voor ripretinib en DP-5439 respectievelijk 15,2 (39%) en 17,9 (56%) l/u. De gemiddelde (CV%) halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor ripretinib en DP-5439 was respectievelijk 12,6 (17%) en 15,6 (23%) uur.

De systemische eliminatie van ripretinib werd niet in de eerste plaats toegeschreven aan de nier: 0,02% en 0,1% van de dosis ripretinib werd respectievelijk als ripretinib en DP-5439 in de urine

uitgescheiden en 34% en 6% van de dosis ripretinib werd respectievelijk als ripretinib en DP-5439 in de feces uitgescheiden.

Dosisproportionaliteit

Binnen het dosisbereik van 20-250 mg bleek de farmacokinetiek van ripretinib en DP-5439 minder dan dosisproportioneel, met name bij doses ripretinib hoger dan 150 mg.

Tijdsafhankelijkheid

Er wordt binnen 14 dagen een steady-state-situatie bereikt.

Specifieke populaties

Op basis van leeftijd (19 tot 87 jaar), geslacht, ras (wit, zwart en Aziatisch), lichaamsgewicht (39 tot 138 kg) en tumor (GIST of andere vaste tumoren) werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van QINLOCK waargenomen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er werden in klinische onderzoeken geen relevante verschillen in blootstelling waargenomen tussen patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (CLcr 30 tot 89 ml/min, geschat volgens Cockcroft-Gault) en patiënten met een normale nierfunctie. Op basis van een farmacokinetische populatie-analyse wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek en veiligheid van QINLOCK bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr 15 tot 29 ml/min, geschat volgens Cockcroft-Gault) zijn beperkt. Er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

In klinische onderzoeken werden geen relevante verschillen in blootstelling waargenomen tussen patiënten met lichte leverinsufficiëntie (totaalbilirubine $\leq$ bovengrens van normaal (ULN) en ASAT > ULN, of totaalbilirubine > ULN tot $\leq 1,5 \times$ ULN en om het even welke ASAT) en patiënten met een normale leverfunctie. Op basis van een farmacokinetische populatie-analyse wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. De farmacokinetiek en veiligheid van QINLOCK bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht; er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan in deze subgroep (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van ripretinib werd tot 13 weken lang beoordeeld bij ratten en honden. Er werden bij ratten ontstekingsreacties geregistreerd die correleerden met huidveranderingen (verkleuring, laesies) (ongeveer 1,12 keer de blootstelling bij mensen bij 150 mg eenmaal daags). Bij beide diersoorten werd een verhoogde leverenzymactiviteit gemeld (ongeveer 1,12 en 1,3 keer de blootstelling bij mensen bij 150 mg eenmaal daags bij respectievelijk ratten en honden). Bij de honden traden gastro-intestinale effecten op (emesis en/of abnormale feces) (ongeveer 1,3 keer de blootstelling bij mensen bij 150 mg eenmaal daags) en ontstekingsreacties die bleken uit ongunstige huidlaesies (ongeveer 0,14 keer de blootstelling bij mensen bij 150 mg eenmaal daags).

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met ripretinib.

Genotoxiciteit

In een *in-vitro* micronucleustest bleek ripretinib positief te zijn. Ripretinib was niet mutageen in een *in vitro* uitgevoerde bacteriële terugmutatietest (Ames-test) en ook niet in een *in vivo* uitgevoerde beenmergmicronucleustest bij ratten, waaruit blijkt dat er geen significant genotoxisch risico bestaat.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er werden geen specifieke vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke en vrouwelijke dieren uitgevoerd met ripretinib. In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende 13 weken bij mannetjesratten waren er echter bevindingen die wezen op degeneratie in het seminifere epitheel van de testes en celdebris van de epididymis bij mannetjes die 30 of 300 mg/kg/dag toegediend

kregen, maar deze werden alleen bij een dosis van 300 mg/kg/dag (ongeveer 1,4 keer de blootstelling bij mensen bij 150 mg eenmaal daags) ernstig genoeg geacht om van invloed te kunnen zijn op de voortplanting.

In een hoofdonderzoek naar de embryofetale ontwikkeling was ripretinib teratogeen bij ratten, wat leidde tot dosisafhankelijke misvormingen die voornamelijk verband hielden met het visceraal en het skeletale systeem bij een maternale dosis van 20 mg/kg/dag (ongeveer 1,0 keer de blootstelling bij mensen bij 150 mg eenmaal daags). Bovendien werden bij 5 mg/kg/dag al skeletafwijkingen waargenomen. Het NOAEL voor ontwikkelingseffecten voor ripretinib werd daarom vastgesteld op 1 mg/kg/dag (ongeveer 0,02 keer de blootstelling bij mensen bij 150 mg eenmaal daags).

Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten van ripretinib op de pre-/postnatale ontwikkeling.

Fototoxiciteit

Ripretinib wijst op een potentieel voor foto-irritatie/fototoxiciteit op basis van absorptie in het UV-zichtbare bereik (boven 290 nm). Een *in-vitro* beoordeling van de fototoxiciteit in 3T3-fibroblastcellen bij muizen wijst erop dat ripretinib een potentieel vertoont voor fototoxiciteit bij klinisch relevante concentraties na blootstelling aan UVA- en UVB-straling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon (E1202)
Hypromelloseacetaatsuccinaat
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal siliciumdioxide, gehydrateerd (E551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een knoeibestendige verzegeling van aluminiumfolie/polyethyleen (PE) en een witte kindveilige sluiting van polypropyleen (PP), samen met één zakje van PE met silicagel als droogmiddel. Elke fles bevat 30 of 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Vierde verdieping van het Atrium
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Vierde verdieping van het Atrium
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

QINLOCK 50 mg tabletten
ripretinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg ripretinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Vierde verdieping van het Atrium
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

QINLOCK 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

QINLOCK 50 mg tabletten
ripretinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg ripretinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1569/001 30 tabletten

EU/1/21/1569/002 90 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

QINLOCK 50 mg tabletten ripretinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is QINLOCK en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is QINLOCK en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

QINLOCK is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof ripretinib, een proteïnekinaseremmer, bevat. Proteïnekinaseremmers worden gebruikt om kanker te behandelen door de activiteit te stoppen van bepaalde eiwitten die een rol spelen bij de groei en verspreiding van kankercellen.

QINLOCK wordt gebruikt voor de behandeling van **volwassenen met gastro-intestinale stromale tumor (GIST)**, een zeldzame vorm van **kanker van het spijsverteringsstelsel waaronder de maag en darmen**, die:

- zich naar andere delen van het lichaam heeft verspreid of niet operatief kan worden verwijderd;
- is behandeld met ten minste 3 eerdere geneesmiddelen tegen kanker, waaronder imatinib.

Als u vragen heeft over de werking van QINLOCK of als u wilt weten waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, raadpleeg dan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Neem QINLOCK niet in als u allergisch bent voor ripretinib of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u een voorgeschiedenis heeft van:

- hoge bloeddruk. Uw arts zal uw bloeddruk vóór en tijdens de behandeling met QINLOCK controleren en kan u zo nodig een geneesmiddel geven om hoge bloeddruk te behandelen;

- hartaandoeningen. Uw arts kan vóór en tijdens uw behandeling met QINLOCK aanvullende tests uitvoeren om te beoordelen hoe uw hart werkt;
- lever- of nierproblemen.

Wanneer u QINLOCK inneemt, neem dan contact op met uw arts of apotheker als:

- u last krijgt van roodheid, pijn, zwelling of blaren op de handpalmen of voetzolen. Dit is een huidprobleem dat palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom (PPES) wordt genoemd. Uw arts kan uw behandeling voortzetten, uw dosis aanpassen of uw behandeling stopzetten tot uw toestand verbetert (zie rubriek 4);
- u onverwachte huidveranderingen opmerkt, zoals nieuwe wratten, open zweren of roodachtige bulten die bloeden of niet genezen, of een verandering in grootte of kleur van moedervlekken. QINLOCK kan het risico van sommige soorten huidkanker verhogen (zie rubriek 4). Uw arts zal uw huid controleren bij aanvang van de behandeling met QINLOCK en regelmatig tijdens de behandeling. Het is belangrijk dat u uw huid regelmatig controleert;
- u wonden heeft van een recente operatie die niet genezen zoals verwacht. QINLOCK kan de manier waarop wonden genezen, beïnvloeden. Uw arts kan besluiten de behandeling met QINLOCK tijdelijk stop te zetten vanaf enkele dagen vóór de operatie en tot uw wond na de operatie genezen is. Uw arts zal beslissen wanneer u opnieuw met QINLOCK begint. Het is belangrijk dat u uw arts vertelt of u in de toekomst geplande operaties moet ondergaan;
- u zich vermoeid voelt, kortademig bent, uitstekende aders in uw hals opmerkt of een gezwollen buik, enkels of onderbenen heeft terwijl u QINLOCK gebruikt. Dit kunnen symptomen van hartfalen zijn (zie rubriek 4);
- uw huid of ogen gevoeliger worden voor zonlicht of andere vormen van licht. Stel uzelf niet bloot aan direct zonlicht, zonnelampen en andere bronnen van ultraviolette straling wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. U dient beschermende kleding te dragen en zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor aan te brengen wanneer u aan sterk zonlicht wordt blootgesteld.

Belangrijke informatie voor mannen en vrouwen over anticonceptie

QINLOCK kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind. **Zorg dat u niet zwanger wordt** terwijl u QINLOCK inneemt. Gebruik effectieve anticonceptie tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis QINLOCK als u een vrouw bent die zwanger kan worden of een man met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden. Als u hormonale anticonceptie gebruikt, voeg dan een barrièremethode (zoals condooms) toe. Zie de rubriek ‘Anticonceptie, zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel **niet** aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het middel in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast QINLOCK nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

QINLOCK kan de werking van sommige geneesmiddelen beïnvloeden. Ook kunnen sommige geneesmiddelen de werking van QINLOCK beïnvloeden.

Vertel het uw arts met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol);

- geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties (zoals erytromycine, claritromycine, rifampicine);
- geneesmiddelen voor de behandeling van hiv (zoals ritonavir, efavirenz, etravirine);
- geneesmiddelen die worden gebruikt bij epilepsie of aanvallen (zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital);
- geneesmiddelen voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (zoals digoxine);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om een beroerte of schadelijke bloedstolsels te voorkomen (zoals dabigatranetexilaat);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om een verhoogd cholesterolgehalte te verlagen (zoals rosuvastatine);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om de bloedglucosespiegel te verlagen of diabetes te behandelen (zoals repaglinide of metformine);
- geneesmiddelen voor de behandeling van ernstige darmontsteking en reumatische gewrichtsontsteking (zoals sulfasalazine);
- geneesmiddelen voor de behandeling van kanker (zoals paclitaxel of irinotecan);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om orgaanafstoting te voorkomen (zoals ciclosporine, tacrolimus);
- geneesmiddelen voor de behandeling van een laag aantal bloedplaatjes in het bloed (zoals eltrombopag);
- geneesmiddelen voor de behandeling van spierspasmen (zoals tizanidine);
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de verlichting van angst voorafgaand aan een ingreep (zoals midazolam);
- kruidenpreparaten voor de behandeling van depressie en angst die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Grapefruitsap kan de hoeveelheid QINLOCK in uw lichaam veranderen. Het drinken van grapefruitsap of het eten van grapefruit wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Anticonceptie, zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen moeten tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na afloop van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Als hormonale anticonceptie wordt gebruikt, moet een barrièremethode (zoals condooms) worden toegevoegd.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Dan mag u dit geneesmiddel niet gebruiken, tenzij uw arts heeft besloten dat behandeling met QINLOCK duidelijk noodzakelijk is. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zorg dat u niet zwanger wordt terwijl u met QINLOCK wordt behandeld.

Als u een mannelijke patiënt bent met een partner die zwanger is of zwanger zou kunnen worden, moet u tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na beëindiging van de behandeling een barrièremethode (zoals condooms) gebruiken tijdens de geslachtsgemeenschap. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind.

Als u een man bent en uw vrouwelijke partner wordt zwanger tijdens uw behandeling met QINLOCK, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór aanvang van de behandeling met QINLOCK en tijdens de behandeling zwangerschapstests doen.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding aan uw baby tijdens de behandeling met QINLOCK en tot ten minste 1 week na afloop van de behandeling, omdat dit geneesmiddel **ernstige bijwerkingen** bij uw baby kan veroorzaken. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

QINLOCK kan de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen aantasten. Vraag uw arts om advies voordat u QINLOCK gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

QINLOCK heeft geen directe invloed op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als u zich onwel of zeer vermoeid voelt tijdens de behandeling met QINLOCK, mag u geen voertuig besturen of machines bedienen totdat u voelt dat het veilig is om dit te doen.

QINLOCK bevat lactose

Als u door uw arts op de hoogte bent gesteld van een intolerantie voor sommige suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

QINLOCK zal aan u worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met behandelingen tegen kanker.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dagelijkse dosering is **3 tabletten van 50 mg** (150 mg) eenmaal daags. **Neem** de tabletten **elke dag op hetzelfde tijdstip** in, met of zonder voedsel. Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water en kauw niet op de tabletten, breek ze niet en maak ze niet fijn. Neem geen tabletten in die gebroken, gebarsten of anderszins beschadigd zijn, omdat niet bekend is wat de effecten zijn van het innemen van tabletten die niet heel zijn.

Als u bepaalde andere geneesmiddelen tegelijkertijd met QINLOCK moet innemen, kan uw arts uw dosis veranderen in 3 tabletten van 50 mg (150 mg) tweemaal daags.

U zult QINLOCK gewoonlijk gebruiken zolang u er baat bij heeft en geen onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt (zie rubriek 4); uw arts kan echter uw dosis verlagen of indien nodig besluiten de behandeling tijdelijk te onderbreken of blijvend stop te zetten.

U heeft lever- of nierproblemen.

Terwijl u met QINLOCK wordt behandeld, zal uw arts uw leverfunctie of nierfunctie nauwlettender controleren.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, **roep dan onmiddellijk medische hulp in.**

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wat u moet doen als u dit geneesmiddel bent vergeten in te nemen, hangt af van het moment waarop u bedenkt dat u een dosis bent vergeten. Als er:

- 8 uur of minder (4 uur of minder bij een dosis van 150 mg tweemaal daags) verstreken is sinds het tijdstip waarop u het middel had moeten innemen, dient u de gemiste dosis in te nemen zodra u eraan denkt. Neem de volgende dosis in volgens uw normale schema;
- meer dan 8 uur (meer dan 4 uur bij een dosis van 150 mg tweemaal daags) verstreken is sinds het tijdstip waarop u het middel had moeten innemen, dient u de gemiste dosis over te slaan. Neem de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u moet overgeven tijdens het gebruik van QINLOCK

Als u moet overgeven na het innemen van dit geneesmiddel, **neem dan geen extra dosis**, maar ga door volgens uw normale schema. Neem uw volgende dosis tabletten de volgende dag in op het gebruikelijke tijdstip en vertel uw arts dat u moest overgeven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende **ernstige bijwerkingen** ondervindt (zie rubriek 2):

- **Huidproblemen (PPES)**

PPES is een zeer vaak voorkomende bijwerking bij gebruik van dit geneesmiddel. Als u last krijgt van:

- roodheid, pijn, zwelling of blaren op de handpalmen of voetzolen,

kan uw arts uw behandeling voortzetten, uw dosis aanpassen of uw behandeling stopzetten totdat uw toestand verbetert.

- **Hoge bloeddruk**

Hoge bloeddruk is een zeer vaak voorkomende bijwerking bij gebruik van dit geneesmiddel.

Als u last krijgt van:

- hoofdpijn, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid (mogelijke symptomen van hoge bloeddruk),

kan uw arts uw dosis aanpassen of uw behandeling stopzetten totdat uw toestand verbetert.

- **Hartproblemen (hartfalen)**

Hartfalen is een vaak voorkomende bijwerking bij gebruik van dit geneesmiddel. Als u:

- zich zeer vermoeid voelt, kortademig bent of gezwollen voeten en/of enkels heeft,

kan dit wijzen op hartproblemen.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u last krijgt van:

- **Huidkanker**

Behandeling met QINLOCK kan leiden tot bepaalde vormen van huidkanker zoals ‘cutaan plaveiselcelcarcinoom’ en ‘melanoom’. Vertel het uw arts als u huidveranderingen opmerkt tijdens de behandeling, zoals nieuwe wratten, open zweren of roodachtige bulten die bloeden of niet genezen, of een verandering in grootte of kleur van moedervlekken. Uw arts zal uw huid controleren bij aanvang van de behandeling met QINLOCK en regelmatig tijdens de behandeling (zie rubriek 2).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- misselijkheid
- verstopping (obstipatie)
- diarree
- overgeven
- gewrichtspijn
- hoofdpijn
- kortademigheid
- bloedtests die wijzen op verhoogde concentraties bilirubine, een stof die door de lever wordt geproduceerd
- bloedtests die wijzen op verhoogde concentraties lipase, een enzym dat betrokken is bij de spijsvertering
- bloedtests die wijzen op een verlaagd fosfaatgehalte
- vermoeidheid
- haaruitval
- spierpijn

- gewichtsverlies
- spierspasmen
- droge huid
- rugpijn
- hoesten
- zwelling in handen en onderbenen
- pijn in handen of voeten
- jeuk
- niet-cancereuze huidlaesies (afwijkende plekken op de huid die niet met kanker gepaard gaan)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):

- zweren in de mond
- buikpijn
- perifere zenuwbeschadiging (gevoelloosheid en tintelingen in voeten of handen, branderige, stekende pijn of pijscheuten in de aangedane gebieden, evenwichts- en coördinatieverlies en spierzwakte, vooral in de voeten)
- huidreacties zoals schilfering en ontsteking van de huid, huiduitslag gekenmerkt door een platte, rode plek op de huid die bedekt is met kleine bultjes of acne
- afwijkende leverfunctietest (mogelijke leverschade aangetoond door bloedonderzoek)
- depressie
- onderactieve schildklier
- zwakte
- pijn op de borst
- snelle hartslag

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als er mee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ripretinib. Elke tablet bevat 50 mg ripretinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn crospovidon (E1202), hypromelloseacetaatsuccinaat, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat (E470b), microkristallijne cellulose (E460) en colloïdaal gehydrateerd siliciumdioxide (E551) (zie rubriek 2 “QINLOCK bevat lactose”).

Hoe ziet QINLOCK eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

QINLOCK-tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm en met op één zijde het opschrift ‘DC1’.

Elke fles heeft een kindveilige sluiting en bevat 30 of 90 tabletten en een droogmiddel. De flessen zijn voorzien van een knoeibestendige verzegeling van aluminiumfolie/polyethyleen (PE). Het droogmiddel is een vochtabsorberend materiaal in een klein zakje bedoeld om de tabletten tegen vocht te beschermen. Houd het zakje met droogmiddel altijd in het flesje en eet het niet op.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Vierde verdieping van het Atrium
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

Fabrikant

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Vierde verdieping van het Atrium
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ripretinib, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit klinische onderzoeken, de literatuur, spontane meldingen en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme acht het PRAC een causaal verband tussen ripretinib en maligne melanoom op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die ripretinib bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ripretinib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ripretinib bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.