

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

QINLOCK 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg ripretinib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 179 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till benvit, cirka 9 × 17 mm, oval tablett, präglad med "DC1" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

QINLOCK är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad gastrointestinal stromacellstumör (GIST) som tidigare har fått behandling med tre eller fler kinashämmare, inklusive imatinib.

4.2 Dosering och administreringsätt

QINLOCK ska förskrivas av läkare med erfarenhet av att ge cancerläkemedel.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 150 mg ripretinib (tre 50 mg-tabletter) en gång om dagen vid samma tid varje dag, med eller utan föda.

Om patienten missar en dos av QINLOCK inom 8 timmar efter den tidpunkt då dosen vanligen tas, ska patienten instrueras att ta dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om en patient missar en dos med mer än 8 timmar efter det att den vanligtvis tas ska patienten instrueras att inte ta den missade dosen utan återuppta det vanliga doseringsschemat påföljande dag.

Vid kräkning efter intag av QINLOCK ska patienten inte ta någon ersättningsdos och ska återuppta doseringsschemat nästa dag vid den vanliga tidpunkten.

Behandling med QINLOCK ska fortsätta så länge nytta observeras eller tills oacceptabel toxicitet observeras (se avsnitt 4.4).

Dosjusteringar

Dosavbrott eller dosreduceringar kan krävas utifrån individuell säkerhet och tolerabilitet. Den rekommenderade dosreduceringen vid biverkningar är 100 mg oralt, en gång dagligen.

QINLOCK ska sättas ut permanent hos patienter som inte tolererar 100 mg oralt en gång dagligen. De rekommenderade dosmodifieringarna för QINLOCK vid biverkningar visas i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosmodifieringar vid biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Dosmodifieringar för QINLOCK
Palmar-plantar erytrodysestesi (PPE) (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Grad 2	- Gör uppehåll till grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen. Om återhämtning sker inom 7 dagar, återuppta med samma dos; återuppta annars med reducerad dos. - Överväg återupptrappning om biverkningen förblir grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen i minst 28 dagar. - Om PPE återkommer, gör uppehåll till grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen och återuppta sedan med reducerad dos oavsett tid till förbättring.
	Grad 3	- Gör uppehåll i minst 7 dagar eller till grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen (högst 28 dagar). Återuppta med reducerad dos. - Överväg återupptrappning om biverkningen förblir grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen i minst 28 dagar.
Hypertoni (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Grad 3	- Vid symtom, gör uppehåll tills dessa har försvunnit och blodtrycket är under kontroll. - Om blodtrycket är kontrollerat till grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen, återuppta med samma dos; om inte, återuppta med reducerad dos. - Om hypertoni av grad 3 återkommer, gör uppehåll tills symtomen har försvunnit och blodtrycket är under kontroll. Återuppta med reducerad dos.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen permanent.
Systolisk vänsterkammardysfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Grad 3 eller 4	Sätt ut behandlingen permanent.
Artralgi eller myalgi (se avsnitt 4.8)	Grad 2	- Gör uppehåll till grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen. Om återhämtning sker inom 7 dagar, återuppta med samma dos; återuppta annars med reducerad dos. - Överväg återupptrappning om biverkningen förblir grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen i minst 28 dagar. - Om artralgi eller myalgi återkommer, gör uppehåll till grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen och fortsätt sedan med en reducerad dos oavsett tid till förbättring.
	Grad 3	Gör uppehåll i minst 7 dagar eller till grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen (högst 28 dagar). Återuppta med reducerad dos.

Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Dosmodificeringar för QINLOCK
		• Överväg återupptrappning om biverkningen förblir grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen i minst 28 dagar.
Andra biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3 eller 4	• Gör uppehåll till grad ≤ 1 eller motsvarande baslinjen (högst 28 dagar) och återuppta sedan med en reducerad dos; i annat fall, sätt ut permanent. • Överväg återupptrappning om biverkningen inte återkommer under minst 28 dagar. • Om grad 3 eller 4 återkommer, sätt ut behandlingen permanent.

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

Samtidigt använda läkemedel

Samtidig användning av läkemedel som är starka eller måttliga inducerare av CYP3A bör undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om en stark eller måttlig CYP3A-inducerare måste administreras samtidigt kan doseringsfrekvensen av QINLOCK ökas under perioden för samtidig administrering. För starka inducerare kan dosen ökas från 150 mg en gång dagligen till 150 mg två gånger dagligen. För patienter som tar QINLOCK två gånger dagligen gäller att om de missar en dos inom 4 timmar efter den tidpunkt då dosen vanligen tas ska de instrueras att ta den missade dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om en patient missar en dos med mer än 4 timmar från den tidpunkt då den vanligen tas, ska patienten instrueras att inte ta den missade dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat. Noggrann övervakning av den totala effekten och säkerheten rekommenderas för dessa patienter.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Endast begränsade kliniska data finns tillgängliga för patienter med svårt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance (CLcr) < 30 ml/min]. En rekommenderad dos av QINLOCK har inte fastställts för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. En rekommenderad dos av QINLOCK har inte fastställts för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Noggrann övervakning av den totala säkerheten rekommenderas hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre

I kliniska studier sågs inga kliniskt relevanta skillnader mellan äldre (ålder > 65 år) och yngre (ålder ≤ 65 och ≥ 18 år) patienter (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för QINLOCK för barn under 18 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

QINLOCK är avsett för oral användning.

Tabletterna ska tas vid samma tidpunkt varje dag med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Förskrivare ska instruera patienterna att svälja tabletterna hela och att inte tugga, dela eller krossa dem. Patienterna ska inte ta tabletterna om de är sönder, spruckna eller på annat sätt inte intakta eftersom de potentiella effekterna av dessa förändringar inte har utvärderats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Palmar-plantar erytrodysestesi (PPE)

PPE inträffade hos patienter som behandlades med ripretinib (se avsnitt 4.8). Baserat på svårighetsgrad ska ripretinib sättas ut och sedan återupptas med samma eller reducerad dos (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

Hypertoni observerades med ripretinib (se avsnitt 4.8). Ripretinib får inte sättas in om inte blodtrycket är väl kontrollerat. Blodtrycket ska övervakas om det är kliniskt indicerat. Baserat på svårighetsgraden ska ripretinib sättas ut och sedan återupptas med samma eller reducerad dos eller sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Hjärtsvikt

Hjärtsvikt (inklusive hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, akut vänsterkammarsvikt och diastolisk dysfunktion) observerades med ripretinib (se avsnitt 4.8). Ejektionsfraktionen ska bedömas med ekokardiogram eller MUGA-skanning (multiple-gated acquisition) innan ripretinib sätts in och under behandling, beroende på vad som är kliniskt indicerat. Ripretinib ska sättas ut permanent vid grad 3 eller 4 av systolisk vänsterkammardysfunktion (se avsnitt 4.2). Ripretinibs säkerhet har inte utvärderats hos patienter för vilka vänster kammars ejektionsfraktion är under 50 % vid baslinjen.

Hudmaligniteter

Skivepitelcancer i huden och melanom rapporterades hos patienter som fick ripretinib (se avsnitt 4.8). Dermatologiska utvärderingar ska utföras när ripretinib sätts in och rutinmässigt under behandlingen. Misstänkta hudlesioner ska hanteras med excision och utvärderas dermatopatologiskt. Behandlingen med ripretinib ska fortsätta i samma dos.

Sårläkningskomplikationer

Inga formella studier för att utvärdera ripretinibs effekt på sårläggning har utförts. Komplikationer i form av sämre sårläggning kan uppstå hos patienter som får läkemedel som hämmar signalvägen för vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF). Därför kan ripretinib påverka sårläggningen negativt.

Behandling med ripretinib ska avbrytas under minst 3 dagar före och efter mindre kirurgiska ingrepp och minst 5 dagar före och efter större kirurgiska ingrepp. Efter kirurgi kan behandling med ripretinib sedan återupptas baserat på klinisk bedömning av adekvat sårläggning.

Embryo-fetal toxicitet

Baserat på resultat från djurstudier kan ripretinib orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor (se avsnitt 4.6 och 5.3). Det rekommenderas att kvinnor uppmanas att undvika graviditet medan de tar ripretinib. Graviditetsstatus för fertila kvinnor ska kontrolleras innan ripretinib sätts in och under behandling. Fertila kvinnor och män med en fertil kvinnlig partner ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 1 vecka efter den sista dosen av ripretinib (se avsnitt 4.6 och 5.3). Ripretinibs effekter på kontraceptiva steroider har inte studerats. Ett barriärpreventivmedel ska läggas till om systemiska kontraceptiva steroider används.

Fototoxicitet

Ripretinib uppvisar potential för fototoxicitet (se avsnitt 5.3). Det rekommenderas att råda patienter att undvika eller minimera exponering för direkt solljus, sollampor och andra källor till ultraviolett

strålning på grund av risken för fototoxicitet i samband med ripretinib. Patienterna ska instrueras att använda skyddande kläder (långa ärmarna och mössa) och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor.

CYP3A-hämmare och CYP3A-inducerare

Ripretinib är ett CYP3A-substrat. Samtidig administrering av ripretinib och itraconazol, en stark hämmare av CYP3A och P-glykoprotein (P-gp), resulterade i en ökning av ripretinibs plasmaexponering (se avsnitt 4.5). Försiktighet krävs vid administrering av ripretinib tillsammans med medel som är starka CYP3A- och P-gp-hämmare.

Samtidig administrering av ripretinib med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, resulterade i en minskning av ripretinibs plasmaexponering. Därför bör kronisk administrering av medel som är starka eller måttliga CYP3A-inducerare tillsammans med ripretinib undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Viktig information om vissa hjälpämnen

QINLOCK innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Både ripretinib och dess aktiva metabolit DP-5439 elimineras främst av CYP3A4/5 och är substrat för P-gp- och bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Andra läkemedels effekt på ripretinib

Effekt av starka CYP3A-/P-gp-hämmare

Samtidig administrering av itraconazol (en stark CYP3A-hämmare) och även en P-gp-hämmare ökade ripretinibs C_{max} med 36 % och $AUC_{0-\infty}$ med 99 %. C_{max} för DP-5439 var oförändrat och $AUC_{0-\infty}$ ökade med 99 %. Starka hämmare av CYP3A/P-gp (t.ex. ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ritonavir, posakonazol och vorikonazol) ska användas med försiktighet och patienterna ska övervakas. Intag av grapefruktsjuice rekommenderas inte.

Effekt av CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av QINLOCK med den starka CYP3A-induceraren rifampicin minskade ripretinibs C_{max} med 18 % och $AUC_{0-\infty}$ med 61 % samt minskade $AUC_{0-\infty}$ för DP-5439 med 57 % och ökade C_{max} för DP-5439 med 37 %.

Samtidig användning av QINLOCK med starka CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, fenobarbital och johannesört) och måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. efavirenz och etravirin) måste därför undvikas. Om en stark eller måttlig CYP3A-inducerare måste administreras samtidigt kan doseringsfrekvensen av QINLOCK ökas under perioden för samtidig administrering. För starka inducerare kan dosen ökas från 150 mg en gång dagligen till 150 mg två gånger dagligen. För patienter som tar QINLOCK två gånger dagligen gäller att om de missar en dos inom 4 timmar från den tidpunkt då dosen vanligen tas ska de instrueras att ta den missade dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om en patient missar en dos med mer än 4 timmar från den tidpunkt då den vanligen tas ska patienten instrueras att inte ta den missade dosen utan bara fortsätta med det vanliga doseringsschemat. Följ upp kliniskt svar och tolerabilitet.

Effekt av syrereducerande medel

Inga kliniskt signifikanta skillnader i plasmaexponeringen för ripretinib och DP-5439 observerades när QINLOCK administrerades samtidigt med pantoprazol (en protonpumpshämmare).

System för läkemedelstransport

Baserat på *in vitro*-data ska läkemedel som är hämmare av BCRP (t.ex. cyklosporin A och eltrombopag) användas med försiktighet i kombination med QINLOCK, eftersom plasmakoncentrationerna av ripretinib eller DP-5439 kan öka.

Ripretinibs effekt på andra läkemedel

CYP-isoformselektiva substrat

In vitro-studier tyder på att ripretinib kan hämma CYP2C8. QINLOCK ska användas med försiktighet i kombination med substrat för CYP2C8 (t.ex. repaglinid och paklitaxel), eftersom samtidig administrering kan leda till ökad exponering av CYP2C8-substrat.

Nettoeffekten *in vivo* av hämning av CYP3A4 i tarmen och systemisk CYP3A4-induktion är okänd. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av ripretinib med känsliga CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t.ex. cyklosporin och takrolimus) eller som huvudsakligen metaboliseras i tarmen (t.ex. midazolam).

Ripretinib och DP-5439 inducerade CYP2B6 *in vitro*. Samtidig administrering av ripretinib och CYP2B6-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. efavirenz) kan leda till att deras effekt minskar.

Ripretinib och DP-5439 nedreglerade CYP1A2 *in vitro*. Samtidig administrering av ripretinib och CYP1A2-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. tizanidin) kan leda till ökade koncentrationer och uppföljning rekommenderas.

Det är inte känt om ripretinib kan minska effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel. Därför ska kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel lägga till ett barriärpreventivmedel.

System för läkemedelstransport

In vitro-studier tyder på att ripretinib är en hämmare av P-gp och BCRP. DP-5439 är ett substrat för P-gp och BCRP. DP-5439 är en hämmare av BCRP och MATE-1 (Multidrug And Toxin Protein 1).

Läkemedel som är P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin och dabigatranetexilat) ska användas med försiktighet i kombination med QINLOCK på grund av sannolikheten för ökade plasmakoncentrationer av dessa substrat.

QINLOCK ska användas med försiktighet i kombination med BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin, sulfasalazin och irinotekan) och MATE-1-substrat (t.ex. metformin), eftersom samtidig administrering av QINLOCK och BCRP- och MATE-1-substrat kan leda till att exponering av dem ökar. Kliniska studier med BCRP- eller MATE-1-substrat har inte utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor och män med en fertil kvinnlig partner ska informeras om att QINLOCK kan orsaka fosterskada och det ska säkerställas att ett effektivt preventivmedel används under behandlingen och i minst 1 vecka efter den sista dosen av QINLOCK (se avsnitt 4.4).

Graviditetsstatus för fertila kvinnor ska kontrolleras innan insättning av och under behandling med QINLOCK.

Effekterna av QINLOCK på kontraceptiva steroider har inte studerats. Lägg till en barriärmetod om systemiska steroider används som preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av ripretinib hos gravida kvinnor.

På grundval av dess verkningsmekanism misstänks ripretinib orsaka fosterskada när det administreras under graviditet och djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 4.4 och 5.3). QINLOCK ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med ripretinib.

Amning

Det är inte känt om ripretinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med QINLOCK och under minst 1 vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data angående effekten av ripretinib på fertiliteten. Baserat på resultat från djurstudier kan manlig och kvinnlig fertilitet äventyras av behandling med QINLOCK (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

QINLOCK har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos vissa patienter har trötthet rapporterats efter administrering av QINLOCK. Om en patient drabbas av trötthet kan detta påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den dubbelblinda, randomiserade (2:1), placebokontrollerade fas 3-studien (INVICTUS) randomiserades 129 deltagare med diagnosen avancerad GIST som inte svarat på minst 3 godkända tidigare behandlingslinjer till QINLOCK (n=85) eller placebo (n=44) (se avsnitt 5.1). Till fas 1-studien DCC-2618-01-001 rekryterades totalt 277 patienter med avancerade maligniteter och 218 patienter behandlades med den rekommenderade fas 2-dosen 150 mg QINLOCK en gång dagligen.

Mediandurationen för behandling med QINLOCK under den dubbelblinda perioden av INVICTUS-studien var 5,49 månader.

De vanligaste biverkningarna (≥ 25 %) hos patienter som behandlades med QINLOCK i den poolade säkerhetspopulationen (n=392) var trötthet (51,0 %), alopeci (50,8 %), illamående (39,8 %), myalgi (37,8 %), förstoppning (37,2 %), diarré (32,7 %), PPE (29,8 %), viktnedgång (26,5 %) och kräkningar (25,8 %).

De biverkningar (≥ 10 % till <25 %) som observerades hos patienter som behandlades med QINLOCK i den poolade säkerhetspopulationen (n=392) var förhöjt lipas (23,7 %), muskelspasmer (23,7 %), artralgi (21,2 %), huvudvärk (20,7 %), dyspné (20,2 %), hypertoni (19,4 %), torr hud (17,6 %), ryggsmärta (15,6 %), hosta (15,6 %), förhöjt bilirubin i blodet (14,0 %), perifert ödem (13,8 %), hypofosfatemi (12,2 %), smärta i extremiteter (12,0 %), hudklåda (11,0 %) och seborroisk keratos (11,0 %).

Biverkningar av grad 3/4 (≥ 2 %) som observerades hos patienter som behandlades med QINLOCK i den poolade säkerhetspopulationen (n=392) var förhöjt lipas (14,8 %), anemi (14,0 %), buksmärta (8,2 %), hypertoni (6,9 %), trötthet (4,1 %), hypofosfatemi (4,1 %), kräkningar (2,6 %), dyspné (2,0 %), diarré (2,0 %) och förhöjt bilirubin i blodet (2,0 %). Allvarliga biverkningar (≥ 1 %) som observerades hos patienter som behandlades med QINLOCK var anemi (3,8 %), dyspné (2,3 %), kräkningar (2,0 %), illamående (1,8 %), trötthet (1,5 %), förhöjt bilirubin i blodet (1,3 %), förstoppning (1,0 %) och muskelsvaghet (1,0 %).

Biverkningslista i tabellform

Den övergripande säkerhetsprofilen för QINLOCK baseras på sammanställda data från 392 patienter (poolad säkerhetspopulation) som fick minst en dos QINLOCK. Två kliniska studier med QINLOCK på vuxna patienter med avancerade maligniteter har genomförts och utgör den primära grunden för den övergripande säkerhetsutvärderingen: en pivotal fas 3-studie på vuxna patienter med GIST, studien DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (se avsnitt 5.1) och en öppen, FIH-studie (First in Human) på vuxna patienter med avancerade maligniteter (studien DCC-2618-01-001).

INVICTUS-studiens dubbelblinda period utgjorde den primära grunden för bestämning av biverkningar. De biverkningar som uppstod under behandlingen och vars frekvens var minst 5 % högre i QINLOCK-armen än i placeboarmen och de som var minst 1,5 gånger vanligare i QINLOCK-

armen än i placeboarmen i INVICTUS betraktades som biverkningar. Behandlingsrelaterade biverkningar som identifierats inom INVICTUS-studien utvärderades även i den poolade säkerhetspopulationen (n=392). Dessa händelser betraktades som biverkningar enligt sponsorns bedömning. De är klassificerade efter organsystem och den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningarnas svårighetsgrad bedömdes utifrån CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), enligt följande: grad 1 = mild, grad 2 = måttlig, grad 3 = svår, grad 4 = livshotande och grad 5 = död.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data), och de visas i tabell 2. Biverkningarna redovisas inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Rapporterade biverkningar i INVICTUS och DCC-2618-01-001-studien

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Mycket vanliga	Seborroisk keratos
Vanliga	Melanocytiskt nevus, hudpapillom, skivepitelcancer i hud ^a , fibröst histiocytom
Mindre vanliga	Malignt melanom
Endokrina systemet	
Vanliga	Hypotyreos
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hypofosfatemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Perifer sensorisk neuropati
Hjärtat	
Vanliga	Hjärtsvikt ^b , takykardi
Blodkär	
Mycket vanliga	Hypertoni ^c
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Dyspné, hosta
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, förstoppning, diarré, kräkningar
Vanliga	Stomatit, övre buksmärt
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Alopeci, PPE, torr hud, klåda
Vanliga	Hyperkeratos, makulopapulära utslag, generaliserad hudklåda, akneliknande dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Myalgi, muskelspasmer, artralgi, ryggsmärta, smärta i extremiteterna
Vanliga	Muskelsvaghet, muskuloskeletal bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet, perifert ödem
Undersökningar	
Mycket vanliga	Viktninskning, förhöjt lipas, förhöjt bilirubin i blodet
Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas

^aSkivepitelcancer i huden (skivepitelcancer i huden, keratoakantom, skivepitelcancer i huvud och hals)

^bHjärtsvikt (hjärtsvikt, akut vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, diastolisk dysfunktion)

^cHypertoni (hypertoni, förhöjt blodtryck)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Palmar-plantar erytrodysestesi (PPE)

Under den dubbelblinda perioden av INVICTUS-studien rapporterades PPE hos 19 av 85 (22,4 %) patienter i QINLOCK-armen och inga patienter i placeboarmen. PPE ledde till att dosen sattes ut hos 1,2 % av patienterna, till att dosen avbröts hos 3,5 % av patienterna och till att dosen reducerades hos 2,4 % av patienterna. Alla händelser var lindriga eller måttliga i svårighetsgrad (58 % grad 1 och 42 % grad 2).

I den poolade säkerhetspopulationen uppträdde PPE hos 29,8 % av 392 patienter, inklusive biverkningar av grad 3 hos 0,5 %. Mediantiden till inträde och varaktighet för den första händelsen var 8,1 veckor (intervall: 0,3 veckor till 112,1 veckor) respektive 24,3 veckor (intervall: 0,9 veckor till 191,7 veckor). Se avsnitt 4.2 och 4.4 för ytterligare information.

Hypertoni

Under den dubbelblinda perioden av INVICTUS-studien förekom en högre incidens av hypertoni (alla händelser oavsett orsakssamband) hos patienter som behandlades med QINLOCK (15,3 %) jämfört med hos 4,7 % av patienterna som fick placebo.

I den poolade säkerhetspopulationen uppträdde hypertoni hos 19,4 % av 392 patienter, inklusive biverkningar av grad 3 hos 6,9 %. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för ytterligare information.

Hjärtsvikt

Under den dubbelblinda perioden av INVICTUS-studien inträffade hjärtsvikt (alla händelser oavsett orsakssamband) hos 1,2 % av de 85 patienter som fick QINLOCK. Hjärtsvikt ledde till att dosen sattes ut hos 1,2 % av de 85 patienter som fick QINLOCK.

I den poolade säkerhetspopulationen inträffade hjärtsvikt hos 1,5 % av 392 patienter, inklusive biverkningar av grad 3 hos 1,0 %.

I den poolade säkerhetspopulationen hade 299 av 392 patienter ett ekokardiogram vid baslinjen och minst ett efter baslinjen. Reduktion av vänster kammars ejektionsfraktion av grad 3 drabbade 4,0 % av de 299 patienterna.

Se avsnitt 4.4 för ytterligare information.

Hudmaligniteter

Under den dubbelblinda perioden av INVICTUS-studien rapporterades skivepitelcancer (alla händelser oavsett orsakssamband) hos 5,9 % av de 85 patienter som fick QINLOCK. Skivepitelcancer i huden rapporterades inte hos placebobehandlade patienter. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för ytterligare information.

I den poolade säkerhetspopulationen uppträdde skivepitelcancer hos 8,7 % av 392 patienter, inklusive biverkningar av grad 3 hos 0,5 %.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inget känt specifikt antidot mot överdosering med QINLOCK.

Vid misstänkt överdosering måste QINLOCK omedelbart sättas ut, bästa understödjande vård sättas in av sjukvårdspersonal och patienten måste övervakas tills klinisk stabilisering uppnås.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga proteinkinashämmare; ATC-kod: L01EX19

Verkningsmekanism

Ripretinib är en ny tyrosinkinashämmare som hämmar KIT-proto-onkogen-receptortyrosinkinas och PDGFRA-kinas, inklusive mutationer av vild typ och primära och sekundära mutationer. Ripretinib hämmar även andra kinaser *in vitro*, såsom PDGFRB, TIE2, VEGFR2 och BRAF.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekten och säkerheten av QINLOCK utvärderades i en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad studie (INVICTUS-studien) på patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad GIST som tidigare behandlats med eller är intoleranta mot minst 3 tidigare cancerbehandlingar inklusive behandling med imatinib, sunitinib och regorafenib. Randomiseringen stratifierades efter tidigare behandlingslinjer (3 jämfört med ≥ 4) och ECOG-prestandastatus (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 jämfört med 1 eller 2).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på sjukdomsbedömning genom blindad, oberoende och central granskning (BICR) med hjälp av modifierade RECIST 1.1-kriterier, där lymfkörtlar och lesioner på skelettet inte var mållesioner och en successivt växande ny tumörknuta inom en befintlig tumörmassa måste uppfylla specifika kriterier för att betraktas som otvetydiga belägg för progression. Sekundära effektmått inkluderade objektiv responsfrekvens (ORR) för BICR, total överlevnad (OS), patientrapporterad hälsostatus, fysisk funktion (PF) och rollfunktion (RF).

Deltagarna randomiserades till att få 150 mg QINLOCK (n=85) eller placebo (n=44) oralt en gång dagligen i kontinuerliga 28-dagarscykler. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Individuella behandlingsarmar avblindades vid tidpunkten för sjukdomsprogression enligt bedömning genom BICR-granskning och alla patienter i placeboarmen erbjöds övergång till QINLOCK.

De demografiska egenskaperna var en medianålder på 60 år (29–83 år) med 79 (61,2 %) patienter i åldern 18–64 år, 32 (24,8 %) patienter i åldern 65–74 år och 18 (13,9 %) patienter i åldern ≥ 75 år (inga patienter ≥ 85 år randomiserades), män (56,6 %), vita (75,2 %) och ECOG-prestandastatus på 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) eller 2 (8,5 %). 63 % av patienterna hade fått 3 tidigare behandlingar och cirka 37 % hade fått 4 eller fler tidigare behandlingar. 66 % av patienterna som randomiserades till placebo gick över till QINLOCK under den öppna perioden.

Vid den primära analysen (brytdatum för data den 31 maj 2019) jämfördes QINLOCK med placebo i INVICTUS-studien. QINLOCK visade nytta i alla utvärderade patientundergrupper med avseende på PFS. Medianen för PFS bestämd genom BICR (månader) (95 % KI) var 6,3 (4,6; 6,9) för QINLOCK jämfört med 1,0 (0,9; 1,7) för placebo, HR (95 % KI) 0,15 (0,09; 0,25) p-värde $< 0,0001$. Det sekundära effektmåttet ORR (%) var 9,4 (4,2; 18) för QINLOCK jämfört med 0 (0; 8) för placebo, p-värde 0,0504 och inte statistiskt signifikant. Medianvärdet för OS (månader) (95 % KI) var 15,1 (12,3; 15,1) för QINLOCK jämfört med 6,6 (4,1; 11,6) för placebo, nominellt p-värde 0,0004. OS utvärderades inte avseende statistisk signifikans som ett resultat av det sekventiella testförfarandet för de sekundära effektmåtten ORR och OS.

PFS-, ORR- och OS-resultaten från ett senare brytdatum (den 10 augusti 2020) visas i tabell 3 och figurerna 1 och 2. PFS-resultaten var likartade i alla undergrupper baserat på ålder, kön, region, ECOG-status och antal tidigare behandlingslinjer.

Tabell 3: Effektnresultat från INVICTUS (10 augusti 2020)

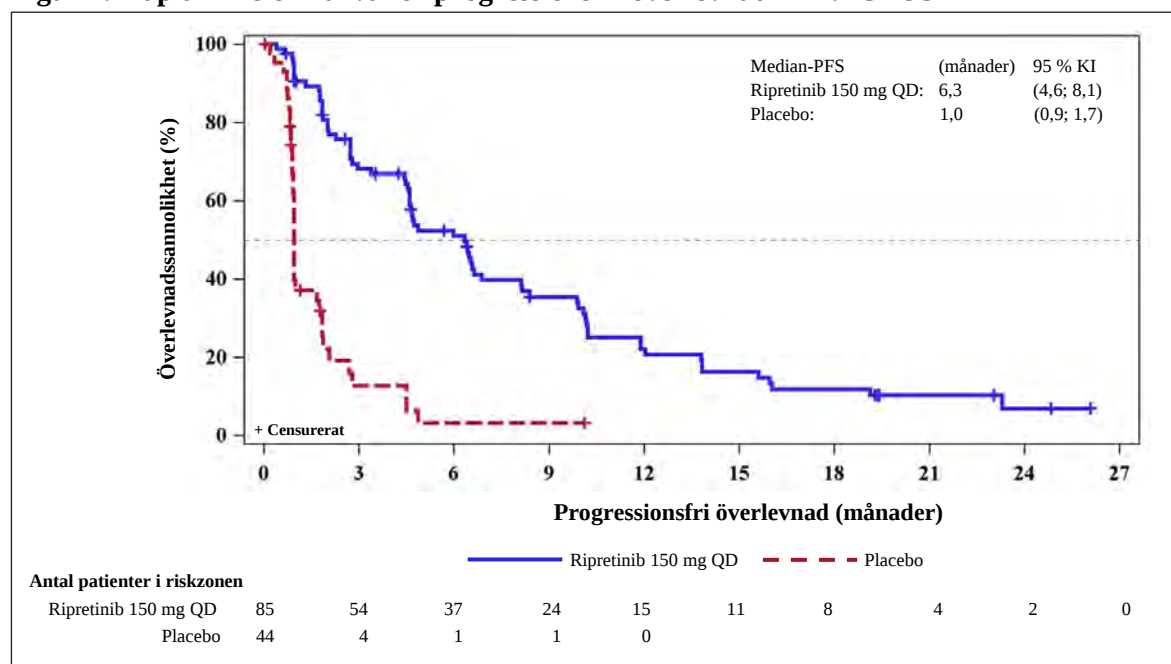
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS^a		
Antal händelser (%)	68 (80)	37 (84)
Progressiv sjukdom	62 (73)	32 (73)
Dödsfall	6 (7)	5 (11)
Median-PFS (månader) (95 % KI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95 % KI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
ORR^a		
ORR (%)	11,8	0
(95 % KI)	(5,8; 20,6)	(0, 8)
OS		
Antal dödsfall (%)	44 (52)	35 (80)
Median-OS (månader) (95 % KI)	18,2 (13,1, NE)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95 % KI) ^b	0.42 (0.27; 0.67)	

BICR = blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review), KI = konfidensintervall, HR = riskkvot (Hazard Ratio), ORR = objektiv responsfrekvens (Objective Response Rate); NE = ej möjlig att uppskatta (not estimable), PFS = progressionsfri överlevnad (Progression Free Survival) och OS = total överlevnad (Overall Survival).

^a Bedömd genom BICR.

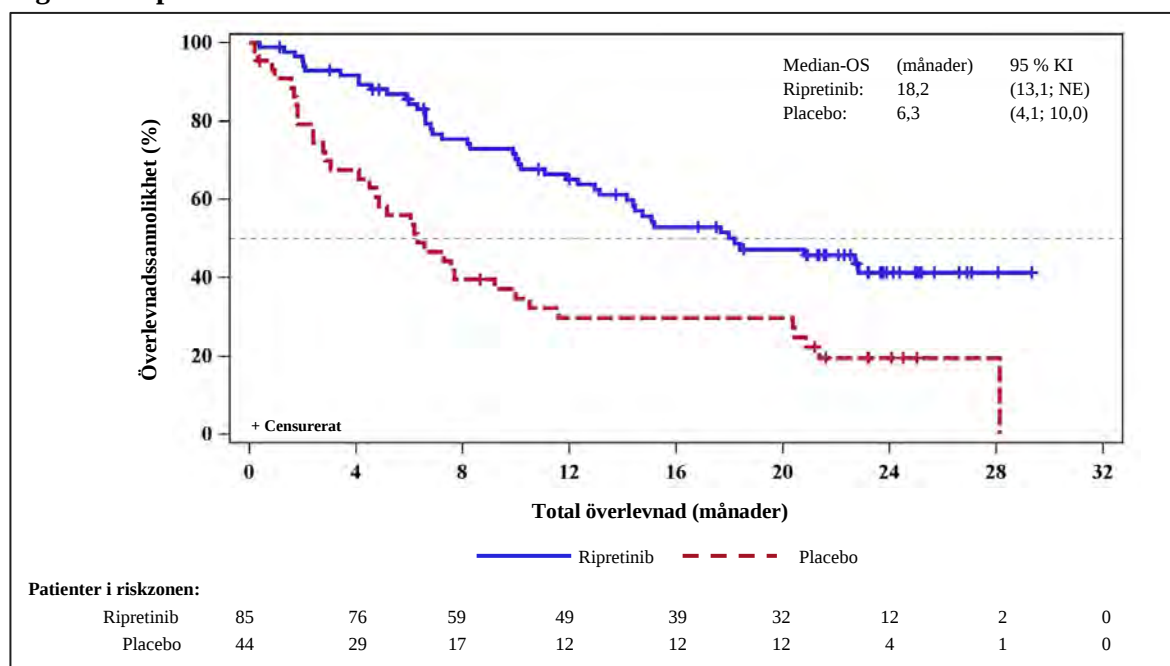
^b Riskkvoten baseras på Cox proportionella regressionsmodell. I denna modell ingår behandlings- och randomiseringsfaktorer som fasta faktorer.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad i INVICTUS^a



^a Brytdatum för data 10 augusti 2020

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad i INVICTUS^a



^a Brytdatum för data 10 augusti 2020

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för QINLOCK för alla grupper av den pediatrika populationen vid behandlingen för GIST (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ripretinib uppnår maximal plasmakoncentration inom 4 timmar efter oral administrering av enkeldos ripretinib 150 mg (ges som tre tabletter som var och en innehåller 50 mg). Medelvärde (CV %) för $AUC_{0-\infty}$ efter en enkeldos på 150 mg ripretinib var 9,856 (39 %) och 8,146 (56 %) ng•h/ml för ripretinib respektive DP-5439.

Administrering tillsammans med en måltid med högt fetthinnehåll ökade AUC_{0-24} och C_{max} för ripretinib med 30 % respektive 22 %. För DP-5439 ökade AUC_{0-24} och C_{max} med 47 % respektive 66 %.

Distribution

Både ripretinib och dess aktiva metabolit DP-5439 binder till plasmaproteiner vid ≥ 99 procent. Medelvärde (CV %) för den påvisbara distributionsvolymen (V_{ss}/F) är cirka 302 (35 %) l för ripretinib och 491 (38 %) l för DP-5439.

Metabolism

CYP3A4/5 är den viktigaste metaboliseraren av ripretinib och dess aktiva metabolit DP-5439, medan CYP2C8 och CYP2D6 är mindre viktiga metaboliserare.

Eliminering

Efter oral administrering av enkeldos ripretinib 150 mg till människa var medelvärde (CV %) för påvisbar oral clearance (CL/F) 15,2 (39 %) respektive 17,9 (56 %) l/timme för ripretinib respektive DP-5439. Medelvärde (CV %) för halveringstiden ($t_{1/2}$) var 12,6 (17 %) respektive 15,6 (23 %) timmar för ripretinib respektive DP-5439.

Systemisk eliminering av ripretinib tillskrevs inte främst njurarna: 0,02 % och 0,1 % av ripretinibdosen utsöndrades som ripretinib respektive DP-5439 i urin och 34 % respektive 6 % av ripretinibdosen utsöndrades som ripretinib respektive DP-5439 i avföring.

Dosproportionalitet

Inom dosintervallet 20–250 mg verkade farmakokinetiken för ripretinib och DP-5439 vara mindre än dosproportionell, särskilt vid ripretinibdoser högre än 150 mg.

Tidsberoende

Steady-state uppnås inom 14 dagar.

Särskilda populationer

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för QINLOCK observerades baserat på ålder (19 till 87 år), kön, etnicitet (vit, svart och asiatisk), kroppsvikt (39 till 138 kg) och tumör (GIST eller andra solida tumörer).

Patienter med nedsatt njurfunktion

I kliniska studier sågs inga relevanta skillnader i exponering mellan patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30 till 89 ml/min uppskattat genom Cockcroft-Gault) och patienter med normal njurfunktion. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Uppgifterna om farmakokinetik och säkerhet för QINLOCK hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 15 till 29 ml/min, uppskattat genom Cockcroft-Gault) är begränsade. Ingen doseringsrekommendation kan ges till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

I kliniska studier sågs inga relevanta skillnader i exponering mellan patienter med lätt (totalt bilirubin ≤ övre normalgräns (ULN) och AST > ULN, eller totalt bilirubin > ULN till ≤ 1,5 × ULN och oberoende av AST) nedsatt leverfunktion och normal leverfunktion. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken och säkerheten för QINLOCK hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion har inte studerats; ingen doseringsrekommendation kan ges för denna undergrupp (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för ripretinib bedömdes på råttor och hundar under upp till 13 veckor. Inflammationsreaktioner korrelerade till hudförändringar (missfärgning, lesioner) registrerades hos råttor (cirka 1,12 gånger den humana exponeringen vid 150 mg en gång dagligen). Förhöjda leverenzymvärden rapporterades hos båda arterna (cirka 1,12 och 1,3 gånger den humana exponeringen vid 150 mg en gång dagligen hos råttor respektive hundar). Hundar uppvisade gastrointestinala effekter (kräkningar och/eller onormal avföring) (cirka 1,3 gånger den mänskliga exponeringen vid 150 mg en gång dagligen) och inflammatoriska svar som visade sig genom biverkningar i form av hudlesionser (cirka 0,14 gånger den mänskliga exponeringen vid 150 mg en gång dagligen).

Carcinogenicitet

Inga carcinogenicitetsstudier har utförts med ripretinib.

Gentoxicitet

Ripretinib befanns vara positivt i ett mikrokärntest *in vitro*. Ripretinib var inte mutagent i en bakteriell *in vitro*-analys av omvänd mutation (Ames test) eller i ett mikrokärntest av rättbenmärg *in vivo*, vilket visar att det inte finns någon signifikant gentoxisk risk.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Särskilda fertilitetsstudier på han- och hondjur har inte utförts med ripretinib. I en 13 veckor lång toxicitetsstudie med upprepade dosering på hanråttor upptäcktes dock degeneration i sädeskanalernas epitel i testiklarna och cellrester av epididymis hos hanråttor som fick 30 eller 300 mg/kg/dag, och detta ansågs tillräckligt allvarligt för att påverka reproduktionen enbart vid dosen 300 mg/kg/dag (cirka 1,4 gånger den humana exponeringen vid 150 mg en gång dagligen).

I en pivotal embryofetal utvecklingsstudie var ripretinib teratogent hos råtta och orsakade dosrelaterade missbildningar som främst är förknippade med visceral system och skelettsystem vid en dos till modern på 20 mg/kg/dag (cirka 1,0 gånger den humana exponeringen vid 150 mg en gång om dagen). Dessutom observerades skelettvariationer redan vid 5 mg/kg/dag. Den utvecklingsmässiga NOAEL för ripretinib fastställdes därför till 1 mg/kg/dag (cirka 0,02 gånger den humana exponeringen vid 150 mg en gång dagligen).

Ingen studie av ripretinibs effekter på pre-/postnatal utveckling har utförts.

Fototoxicitet

Ripretinibs absorption inom det synliga UV-området (över 290 nm) tyder på en potential för fotoirritation/fototoxicitet. Fototoxicitetsbedömning *in vitro* med 3T3-musfibroblastceller tyder på att ripretinib uppvisar potential för fototoxicitet vid kliniskt relevanta koncentrationer efter exponering för UVA- och UVB-strålning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Krospovidon (E1202)
Hypromellosacetatsuccinat
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad (E551)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen och tillslut burken väl. Ljus- och fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med en manipuleringskyddande försegling av aluminiumfolie/polyeten (PE) och en barnskyddande förslutning av vit polypropen (PP), tillsammans med en torkmedelsbehållare av PE innehållande kiselgel. Varje burk innehåller 30 eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 november 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och farmakovigilansåtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

QINLOCK 50 mg tabletter
ripretinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 50 mg ripretinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen och tillslut burken väl. Ljus- och fukt känsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

QINLOCK 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

QINLOCK 50 mg tabletter
ripretinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 50 mg ripretinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen och tillslut burken väl. Ljus- och fukt känsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1569/001 30 tabletter

EU/1/21/1569/002 90 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

QINLOCK 50 mg tabletter ripretinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad QINLOCK är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar QINLOCK
3. Hur du tar QINLOCK
4. Eventuella biverkningar
5. Hur QINLOCK ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad QINLOCK är och vad det används för

QINLOCK är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen ripretinib, en proteinkinashämmare. Proteinkinashämmare används för att behandla cancer genom att stoppa aktiviteten hos vissa proteiner som medverkar till cancercellernas tillväxt och spridning.

QINLOCK används för att behandla **vuxna** med **gastrointestinal stromacellstumör (GIST)**, en sällsynt typ av **cancer i matsmältningssystemet inklusive mage och tarm**, som har

- spridit sig till andra delar av kroppen eller inte kan opereras bort,
- behandlats med minst 3 tidigare cancerläkemedel, däribland imatinib.

Kontakta läkare om du har några frågor om hur QINLOCK verkar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar QINLOCK

Ta inte QINLOCK om du är **allergisk mot ripretinib** eller **något annat innehållsämne** i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Innan du tar QINLOCK, tala med läkare eller apotekspersonal om du har eller har haft något av följande:

- Högtryck. Läkaren kommer att mäta ditt blodtryck före och under behandlingen med QINLOCK och kan vid behov ge dig ett läkemedel för behandling av högt blodtryck.
- Hjärtproblem. Läkaren kan komma att utföra ytterligare tester för att bedöma hur ditt hjärta fungerar före och under din behandling med QINLOCK.

- Lever- eller njurproblem.

När du tar QINLOCK, tala med läkare eller apotekspersonal om något av följande stämmer in på dig:

- Du lägger märke till rodnad, smärta, svullnad eller blåsor i handflator eller på fotsulor. Detta är ett hudproblem som kallas palmar-plantar erytrodysestesi (PPE). Läkaren kan besluta att fortsätta behandlingen, ändra dosen eller avbryta behandlingen tills ditt tillstånd förbättras (se avsnitt 4).
- Du lägger märke till oväntade hudförändringar såsom en ny vårta, öppna sår eller rödaktiga knölar som blöder eller inte läker, eller förändring av storlek eller färg på ett födelsemärke. QINLOCK kan öka risken för vissa typer av hudcancer (se avsnitt 4). Läkaren kommer att undersöka din hud när behandlingen med QINLOCK inleds och rutinmässigt under behandlingen. Det är viktigt att du kontrollerar huden regelbundet.
- Du har sår från en nyligen genomförd operation som inte läker som förväntat. QINLOCK kan påverka hur sår läker. Läkaren kan besluta att tillfälligt avbryta behandlingen med QINLOCK några dagar före en operation och tills såret har läkt efter operationen. Läkaren bestämmer när du ska börja ta QINLOCK igen. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har planerade operationer i framtiden.
- Du känner dig trött, andfådd, har utstående halsvenor eller är svullen om magen, vristerna eller underbenen när du tar QINLOCK. Detta kan vara symtom på hjärtsvikt (se avsnitt 4).
- Din hud eller dina ögon blir känsligare för solljus eller andra former av ljus. Utsätt dig inte för direkt solljus, sollampor eller andra källor till ultraviolett strålning när du tar detta läkemedel. Du ska bära skyddande kläder och applicera solkräm med hög solskyddsfaktor när du utsätts för starkt solljus.

Viktig information till män och kvinnor om preventivmedel

QINLOCK kan skada ditt ofödda barn. **Bli inte gravid** medan du tar QINLOCK. Använd effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 1 vecka efter den sista dosen QINLOCK om du är en kvinna som kan bli gravid eller en man med en kvinnlig partner som kan bli gravid. Lägg till ett barriärpreventivmedel (såsom kondom) om du använder hormonella preventivmedel. Se avsnittet ”Preventivmedel, graviditet, amning och fertilitet”.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Läkemedlet har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och QINLOCK

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

QINLOCK kan påverka hur vissa läkemedel verkar. Vissa läkemedel kan också påverka hur QINLOCK verkar.

Tala i synnerhet om för läkaren om du tar något av följande läkemedel:

- Läkemedel för behandling av svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol och vorikonazol).
- Läkemedel för behandling av bakterieinfektioner (t.ex. erytromycin, klaritromycin och rifampicin).
- Läkemedel för behandling av hiv (t.ex. ritonavir, efavirenz och etravirin).
- Läkemedel som används vid epilepsi eller krampanfall (t.ex. fenytoin, karbamazepin och fenobarbital).
- Läkemedel för behandling av oregelbunden hjärtrytm (t.ex. digoxin).

- Läkemedel som används för att förhindra stroke eller skadliga blodproppar (t.ex. dabigatranetexilat).
- Läkemedel som används för att sänka förhöjda kolesterolvärden (t.ex. rosuvastatin).
- Läkemedel som används för att sänka blodsockret eller för att behandla diabetes (t.ex. repaglinid eller metformin).
- Läkemedel för behandling av svår tarminflammation och reumatisk ledinflammation (t.ex. sulfasalazin).
- Läkemedel för behandling av cancer (t.ex. paklitaxel eller irinotekan).
- Läkemedel som används för att förhindra organavstötning (t.ex. cyklosporin och takrolimus).
- Läkemedel för behandling av lågt antal blodplättar (t.ex. eltrombopag).
- Läkemedel som används för att behandla muskelkramper (t.ex. tizanidin).
- Läkemedel som används för att lindra ångest före ingrepp (t.ex. midazolam).
- (Traditionella) växtbaserade läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK med mat och dryck

Grapefruktsjuice kan ändra mängden QINLOCK i kroppen. Du bör inte dricka grapefruktsjuice eller äta grapefrukt under behandlingen med detta läkemedel.

Preventivmedel, graviditet, amning och fertilitet

Preventivmedel

Både kvinnor som kan bli gravida och män ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 1 vecka efter avslutad behandling. Om hormonella preventivmedel används ska en barriärmetod (såsom kondom) läggas till.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn ska du inte ta detta läkemedel, såvida inte din läkare har beslutat att behandling med QINLOCK är absolut nödvändig. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Bli inte gravid medan du behandlas med QINLOCK.

Om du är man och har en partner som antingen är gravid eller kan bli gravid måste du använda en barriärmetod (såsom kondom) vid samlag under behandlingen och i minst 1 vecka efter avslutad behandling. Detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn.

Om du är man och din kvinnliga partner blir gravid när du behandlas med QINLOCK ska du omedelbart kontakta läkare.

Kvinnor som kan bli gravida måste göra graviditetstest innan de börjar behandlingen och under behandlingen med QINLOCK.

Amning

Amma inte ditt barn under behandling med QINLOCK och i minst 1 vecka efter avslutad behandling, eftersom detta läkemedel kan orsaka **allvarliga biverkningar** hos ditt barn. Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att amma.

Fertilitet

QINLOCK kan påverka fertiliteten hos män och kvinnor. Rådfråga din läkare innan du tar QINLOCK.

Körförmåga och användning av maskiner

QINLOCK har ingen direkt effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Om du känner dig dålig eller mycket trött när du behandlas med QINLOCK ska du inte köra fordon eller använda maskiner förrän du känner att det är säkert.

QINLOCK innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar QINLOCK

QINLOCK kommer att förskrivas till dig av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dagliga dosen är **tre tabletter på 50 mg** (150 mg) en gång dagligen. **Ta** tabletterna vid **samma tid varje dag** med eller utan mat. Svälj tabletterna hela med ett glas vatten. Tabletterna får inte tuggas, delas eller krossas. Ta inte tabletter som är sönder, spruckna eller på annat sätt skadade eftersom effekten av att ta tabletter som inte är hela inte är känd. Om du måste ta vissa andra läkemedel samtidigt som QINLOCK kan din läkare ändra din dos till tre tabletter på 50 mg (150 mg) två gånger dagligen.

Vanligen får du fortsätta ta QINLOCK så länge du har nytta av det och inte får oacceptabla biverkningar (se avsnitt 4). Läkaren kan dock sänka din dos eller besluta att avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent om det behövs.

Om du har lever- eller njurproblem

Medan du behandlas med QINLOCK kommer din läkare att följa din lever- eller njurfunktion mer noggrant.

Om du har tagit för stor mängd av QINLOCK

Om du av misstag har tagit för många tabletter, **sök vård omedelbart**.

Om du har glömt att ta QINLOCK

Vad du ska göra om du glömmar att ta detta läkemedel beror på när du kommer ihåg den dos som du har glömt. Observera följande:

- Om det är 8 timmar eller mindre (4 timmar eller mindre vid doser på 150 mg två gånger per dag) sedan den tid du skulle ha tagit den glömda dosen, ska du ta dosen så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa dos som vanligt.
- Om det är mer än 8 timmar (mer än 4 timmar vid doser på 150 mg två gånger per dag) sedan den tid du skulle ha tagit den glömda dosen, ska du hoppa över den. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du blir illamående när du tar QINLOCK

Om du kräks efter att du tagit detta läkemedel **ska du inte ta** ytterligare en dos, utan fortsätta som vanligt. Ta nästa dos av tabletterna nästa dag vid den vanliga tidpunkten och tala om för din läkare att du varit illamående.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta omedelbart läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du får någon av följande **allvarliga biverkningar** (se avsnitt 2):

- **Hudproblem** (som kallas PPE)
PPE är en mycket vanlig biverkning när man tar detta läkemedel. Om du får
 - rodnad, smärta, svullnad eller blåsor i handflator eller på fotsulor,

kan läkaren besluta att fortsätta behandlingen, ändra dosen eller avbryta behandlingen tills ditt tillstånd förbättras.

- **Högt blodtryck**

Högt blodtryck är en mycket vanlig biverkning när man tar detta läkemedel. Om du får

- huvudvärk, svimningskänsla eller yrsel, kan det vara symtom på högt blodtryck,

och läkaren kan besluta att ändra dosen eller avbryta behandlingen tills ditt tillstånd förbättras.

- **Hjärtproblem (hjärtsvikt)**

Hjärtsvikt är en vanlig biverkning när man tar detta läkemedel. Om du känner dig

- mycket trött, andfådd, har svullna fötter och/eller vrister,

kan detta vara symtom på hjärtproblem.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du får

- **Hudcancer**

Behandling med QINLOCK kan leda till vissa typer av hudcancer, t.ex. skivepitelcancer i huden och melanom. Tala om för läkaren om du märker några hudförändringar under behandlingen, t.ex. en ny vårta, öppna sår eller rödaktiga knölar som blöder eller inte läker, eller förändringar av storlek eller färg på ett födelsemärke. Din läkare kommer att undersöka din hud när behandlingen med QINLOCK inleds och rutinmässigt under behandlingen (se avsnitt 2).

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- illamående
- förstoppning
- diarré
- kräkningar
- ledvärk
- huvudvärk
- andnöd
- blodprover som visar förhöjda halter av bilirubin, en substans som bildas i levern
- blodprover som visar förhöjda halter av lipas, ett enzym som deltar i matsmältningen
- blodprover som visar minskade fosfathalter
- trötthet
- håravfall
- muskelvärk eller muskelsmärta
- viktninskning
- muskelkramper
- torr hud
- ryggsmärta
- hosta
- svullnad i händer och underben
- smärta i händer eller fötter
- klåda
- icke-cancerösa (godartade) hudskador.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- sår i munnen
- magsmärta
- nedsatt funktion i perifera nerver (domningar och stickningar i fötter eller händer, brännande, huggande eller blixtrande smärta i drabbade områden, förlorad balans och koordination samt muskelsvaghet, särskilt i fötterna)
- hudreaktioner såsom flagnande och inflammerad hud, utslag som kännetecknas av ett plant, rött område på huden täckt med små knölar eller akne
- onormalt levertest (möjlig leverskada som visas med blodprover)
- depression
- underaktiv sköldkörtel

- svaghet
- bröstsmärta
- snabb hjärtfrekvens.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur QINLOCK ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burketiketten efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen och tillslut burken väl. Ljus- och fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du ser att förpackningen är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ripretinib. Varje tablett innehåller 50 mg ripretinib.
- Övriga innehållsämnen är krosavidon (E1202), hypromellosacetatsuccinat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat (E470b), mikrokristallin cellulosa (E460) och kolloidal hydratiserad kiseldioxid (E551) (se avsnitt 2 ”QINLOCK innehåller laktos”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

QINLOCK-tabletterna är vita till benvita, ovala och präglade med ”DC1” på ena sidan.

Varje burk är barnskyddande och innehåller 30 eller 90 tabletter och ett torkmedel. Burkarna är försedda med manipuleringskyddande försegling av aluminiumfolie/polyeten (PE). Torkmedlet är ett fuktabsorberande material som fyllts i en liten behållare för att skydda tabletterna mot fukt. Förvara alltid torkmedlet i burken och ät det inte.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för ripretinib är CHMP:s slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data om risk från kliniska prövningar, litteraturen, spontana rapporter och med tanke på rimliga verkningsmekanismer, anser PRAC att ett orsakssamband mellan ripretinib och malignt melanom åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller ripretinib ska ändras i enlighet därmed.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ripretinib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller ripretinib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.