

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

QINLOCK 50 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 50 mg af ripretinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 179 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít eða beinhvít, um það bil 9×17 mm, sporöskjulaga tafla, ígreipt með „DC1“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

QINLOCK er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið strómaæxli í meltingarvegi (gastrointestinal stromal tumour, GIST) sem hafa áður fengið meðferð með þremur eða fleiri kínasahemlum, þ.m.t. imatinibi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

QINLOCK á eingöngu að ávísa af læknum sem hafa reynslu af gjöf krabbameinslyfja.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 150 mg af ripretinibi (þrjár 50 mg töflur) tekinn einu sinni á dag á sama tíma á hverjum degi með eða án matar.

Ef sjúklingur gleymir skammti af QINLOCK í minna en 8 klst. frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn, skal ráðleggja sjúklingnum að taka hann eins fljótt og auðið er og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef sjúklingur gleymir skammti í meira en 8 klst. frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn, skal ráðleggja sjúklingnum að taka ekki skammtinn sem gleymdist og einfaldlega hefja venjulega skammtaáætlun daginn eftir.

Ef sjúklingur kastar upp eftir inntöku QINLOCK á hann ekki að taka nýjan skammt heldur halda áfram að taka lyfið samkvæmt áætlun daginn eftir á venjulegum tíma.

Meðferð með QINLOCK á að halda áfram svo lengi sem ávinningur kemur fram eða þar til óásættanleg eituráhrif koma fyrir (sjá kafla 4.4).

Skammtaáðlögun

Þörf getur verið á að gera skammtahlé eða minnka skammta vegna einstaklingsbundins öryggis og þols. Ráðlagður minnkaður skammtur vegna aukaverkana er 100 mg til inntöku, einu sinni á dag.

Hætta skal meðferð með QINLOCK hjá sjúklingum sem þola ekki 100 mg skammt til inntöku einu sinni á dag. Ráðlagðar skammtabreytingar á QINLOCK vegna aukaverkana eru gefnar upp í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Skammtabreytingar á QINLOCK
Handa- og fótahéilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES) (sjá kafla 4.4 og 4.8)	2. stig	- Skammtahlé þar til ≤ 1. stigi eða upphafsstigi er náð. Ef bati næst innan 7 daga skal hefja meðferð aftur með sama skammti, annars með minnkuðum skammti. - Íhuga að auka skammta aftur ef aukaverkun er á ≤ 1. stigi eða upphafsstigi í að minnsta kosti 28 daga. - Ef PPES kemur upp aftur skal gera skammtahlé þar til ≤ 1. stigi eða upphafsstigi er náð og síðan skal hefja meðferð aftur með minnkuðum skammti óháð tíma fram að bata.
	3. stig	- Meðferðarhlé í að minnsta kosti 7 daga eða þar til ≤ 1. stigi eða upphafsstigi er náð (hámark 28 dagar). Hefja skal meðferð aftur með minnkuðum skammti. - Íhuga að auka skammta aftur ef aukaverkun er á ≤ 1. stigi eða upphafsstigi í að minnsta kosti 28 daga.
Háþrýstingur (sjá kafla 4.4 og 4.8)	3. stig	- Ef einkenni koma fram skal gera hlé á meðferð þar til einkennin hafa horfið og stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi. - Ef náðst hefur stjórn á blóðþrýstingi að ≤ 1. stigi eða upphafsgildi skal hefja meðferð aftur með sama skammti; annars hefja meðferð með minnkuðum skammti. - Ef háþrýstingur af 3. stigi kemur aftur skal gera hlé á meðferð þar til einkenni eru horfin og stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi. Hefja skal meðferð aftur með minnkuðum skammti.
	4. stig	Hætta meðferð varanlega.
Slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (sjá kafla 4.4 og 4.8)	3. eða 4. stig	Hætta meðferð varanlega.
Liðverkir eða vöðvaverkir (sjá kafla 4.8)	2. stig	- Skammtahlé þar til ≤ 1. stigi eða upphafsstigi er náð. Ef bati næst innan 7 daga skal hefja meðferð aftur með sama skammti, annars með minnkuðum skammti. - Íhuga að auka skammta aftur ef aukaverkun er á ≤ 1. stigi eða upphafsstigi í að minnsta kosti 28 daga. - Ef liðverkir eða vöðvabólga koma aftur, skal gera hlé á meðferð þar til ≤ 1. stigi eða upphafsstigi er náð og síðan skal hefja meðferð aftur með minnkuðum skammti óháð tíma fram að bata.
	3. stig	- Skammtahlé í að minnsta kosti 7 daga eða þar til ≤ 1. stigi eða upphafsstigi er náð (hámark 28 dagar). Hefja skal meðferð aftur með minnkuðum skammti. - Íhuga skal að auka skammta aftur ef aukaverkun er á ≤ 1. stigi eða upphafsstigi í að minnsta kosti 28 daga.

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Skammtabreytingar á QINLOCK
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	3. eða 4. stig	- Skammtahlé þar til ≤ 1. stigi eða upphafsstigi er náð (hámark 28 dagar), og halda síðan áfram með minnkuðum skammti; annars hætta meðferð varanlega. - Íhuga að auka skammta aftur ef aukaverkunin kemur ekki aftur í að minnsta kosti 28 daga. - Ef 3. eða 4. stig koma aftur skal hætta meðferð varanlega.

^a Stigun aukaverkana samkvæmt viðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar, útgáfu 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Samhliða notkun annarra lyfja

Forðast skal samhliða notkun lyfja sem eru öflugir eða miðlungsöflugir virkjar CYP3A (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef gefa þarf öflugan eða miðlungsöflugan CYP3A virkja samhliða, má auka skammtatíðni QINLOCK á meðan á samhliða gjöf stendur. Fyrir sterka virkja má auka skammtinn úr 150 mg einu sinni á dag í 150 mg tvisvar á dag. Fyrir sjúklinga sem taka QINLOCK tvisvar á dag, ef sjúklingurinn gleymir skammti innan 4 klst. frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn, skal ráðleggja sjúklingnum að taka hann eins fljótt og auðið er og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef sjúklingur gleymir skammti meira en 4 klst. frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn, skal ráðleggja sjúklingnum að taka ekki skammtinn sem gleymdist og einfaldlega fylgja venjulegri tímaáætlun. Mælt er með nánu eftirliti á heildarvirkni og öryggi hjá þessum sjúklingum.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) er ekki ráðlögð. Aðeins takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi [kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.]. Ráðlagður skammtur af QINLOCK hefur ekki verið staðfestur hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh A), miðlungsmikið (Child-Pugh B) eða verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C) er ekki ráðlögð. Upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi eru takmarkaðar og því er mælt með nánu eftirliti með heildaröryggi hjá þessum sjúklingum.

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum sást enginn klínískt mikilvægur munur á öldruðum (>65 ára) og yngri sjúklingum (≤ 65 og ≥ 18 ára) (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun QINLOCK hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

QINLOCK er til inntöku.

Taka á töflurnar á sama tíma á hverjum degi með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Læknar eiga að gefa sjúklingum fyrirmæli um að kyngja töflunum heilum og ekki tyggja, kljúfa eða mylja þær. Sjúklingar eiga ekki að taka töflurnar ef þær eru brotnar, sprungur eru í þeim eða þær á annan hátt ekki heilar, þar sem hugsanleg áhrif þessara breytinga hafa ekki verið metin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Handa- og fótáheilkenni (Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES)

Handa- og fótáheilkenni kom fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ripretinibi (sjá kafla 4.8). Með tilliti til alvarleika skal gera hlé á meðferð með ripretinibi og hefja síðan meðferð að nýju með sama eða minnkuðum skammti (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur

Háþrýstingur sást með ripretinibi (sjá kafla 4.8). Ekki má hefja meðferð með ripretinibi nema fullnægjandi stjórn hafi náðst á blóðþrýstingi. Fylgjast skal með blóðþrýstingi eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til. Með tilliti til alvarleika skal gera hlé á meðferð með ripretinibi og hefja síðan meðferð að nýju með sama eða minnkuðum skammti eða hætta meðferð varanlega (sjá kafla 4.2).

Hjartabilun

Hjartabilun (þ.m.t. hjartabilun, bráð hjartabilun, bráð bilun í vinstri slegli og truflun á starfsemi í þanbili) kom fram með ripretinibi (sjá kafla 4.8). Meta skal tæmingarlutfall með hjartaómskoðun eða MUGA-skönnun (multiple-gated acquisition) áður en meðferð með ripretinibi er hafin og meðan á meðferð stendur eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til. Meðferð með ripretinibi skal hætta varanlega við 3. eða 4. stigs slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (sjá kafla 4.2). Öryggi ripretinibs hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með tæmingarlutfall vinstri slegils í upphafi undir 50%.

Illkynja húðsjúkdómar

Greint var frá flöguþekjukrabbameini í húð (CuSCC) og sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu ripretinib (sjá kafla 4.8). Gera skal húðsjúkdómafræðilegt mat þegar meðferð með ripretinibi er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur. Meðhöndla skal grunsamlegar húðskemmdir með brottskurði og húðmeinafræðilegu mati. Halda skal áfram með sama skammt af ripretinibi.

Skert sáragræðsla

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif ripretinibs á sáragræðslu. Skert sáragræðsla getur verið fylgikvilli hjá sjúklingum sem fá lyf sem hamla boðleið æðapelsvaxtarþáttar (vascular endothelial growth factor, VEGF). Þess vegna hefur ripretinib tilhneigingu til að hafa neikvæð áhrif á sáragræðslu.

Gera skal hlé á meðferð með ripretinibi í að minnsta kosti 3 daga fyrir og eftir minniháttar skurðaðgerð og í að minnsta kosti 5 daga fyrir og eftir meiriháttar skurðaðgerð. Meðferð með ripretinibi má síðan hefja að nýju eftir skurðaðgerð m.t.t. klíníks mats á fullnægjandi sáragræðslu.

Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur ripretinib valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum (sjá kafla 4.6 og 5.3). Mælt er með því að ráðleggja konum að forðast þungun á meðan þær taka ripretinib. Hjá konum á barneignaraldri skal ganga úr skugga um hvort um þungun sé að ræða áður en meðferð með ripretinibi er hafin og meðan á meðferð stendur. Konur á barneignaraldri og karlar með kvenkyns maka á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir lokaskammt af ripretinibi (sjá kafla 4.6 og 5.3). Áhrif ripretinibs á getnaðarvarnarstera hafa ekki verið rannsökuð. Ef altækir getnaðarvarnarstera eru notaðir skal bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn.

Ljóseiturhrif

Ripretinib hefur sýnt tilhneigingu til ljóseiturhrifa (sjá kafla 5.3). Mælt er með því að ráðleggja sjúklingum að forðast eða lágmarka útsetningu fyrir beinu sólarljósi, sólarlömpum og öðrum útfjólubláum geislum vegna hættu á ljóseiturhrifum í tengslum við ripretinib. Leiðbeina skal sjúklingum um notkun aðferða eins og að klæðast fatnaði til varnar sólarljósi (síðum ermum og höfuðfati) og notkun sólaráburðar með háum sólarvarnarstuðli (SPF).

CYP3A hemlar og virkjar

Ripretinib er CYP3A hvarfefni. Samtímis gjöf ripretinibs með öfluga CYP3A og P-glýkóprótein (P-gp) hemlinum ítrakónazóli leiddi til aukinnar útsetningar fyrir ripretinibi í plasma (sjá kafla 4.5). Gæta þarf varúðar þegar ripretinib er gefið með lyfjum sem eru öflugir CYP3A og P-gp hemlar.

Samtímis gjöf ripretinibs og öfluga CYP3A virkjans rifampicins leiddi til minnkunar á útsetningu fyrir ripretinibi í plasma. Því skal forðast langvinna gjöf lyfja sem eru öflugir eða miðlungsöflugir CYP3A virkjar ásamt ripretinibi (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Mikilvægar upplýsingar um hjálparefni

QINLOCK inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Bæði ripretinib og virka umbrotsefni þess DP-5439 úthreinsast aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 og eru hvarfefni P-gp og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (breast cancer resistance protein, BCRP).

Áhrif annarra lyfja á ripretinib

Áhrif öflugra CYP3A/P-gp hemla

Samtímis gjöf itrakónazóls (öflugur CYP3A hemill) og einnig P-gp hemill hækkaði $C_{\max}$ ripretinibs um 36% og $AUC_{0-\infty}$ um 99%. $C_{\max}$ fyrir DP-5439 var óbreytt; $AUC_{0-\infty}$ hækkaði um 99%. Nota skal öfluga CYP3A/P-gp hemla (t.d. ketókónazól, erýtrómýcín, klaritrómýsín, itrakónazól, rítónavír, posakónazól og voríkónazól) með varúð og hafa skal eftirlit með sjúklingum. Ekki er ráðlagt að drekka greipaldinsafa.

Áhrif CYP3A virkja

Samtímis gjöf QINLOCK og öfluga CYP3A virkjans rifampicíns lækkaði $C_{\max}$ ripretinibs um 18% og $AUC_{0-\infty}$ um 61%, lækkaði $AUC_{0-\infty}$ DP-5439 um 57% og hækkaði $C_{\max}$ DP-5439 um 37%.

Þess vegna verður að forðast samhliða notkun QINLOCK og öflugra CYP3A virkja (t.d. karbamazepíns, fenýtóíns, rifampicíns, fenóbarbítals og jóhannesarjurtar) og miðlungsöflugra CYP3A virkja (t.d. efavirenz og etravirins). Ef gefa þarf öflugan eða miðlungsöflugan CYP3A virkja samhliða, má auka skammtatíðni QINLOCK á meðan á samhliðagjöf stendur. Fyrir öfluga virkja má auka skammtinn úr 150 mg einu sinni á dag í 150 mg tvisvar á dag. Fyrir sjúklinga sem taka QINLOCK tvisvar á dag, ef sjúklingurinn gleymir skammti í minna en 4 klst. frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn, skal ráðleggja sjúklingnum að taka hann eins fljótt og auðið er og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef sjúklingur gleymir skammti í meira en 4 klst. frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn, skal ráðleggja sjúklingnum að taka ekki skammtinn sem gleymdist og einfaldlega fylgja venjulegri tímaáætlun. Hafa skal eftirlit með klínískri svörun og þoli.

Áhrif sýrulækkandi lyfja

Enginn klínískt marktækur munur varð á útsetningu fyrir ripretinibi og DP-5439 í plasma þegar QINLOCK var gefið samtímis pantoprazoli (prótónpumpuhemli).

Lyfjaferjukerfi

Samkvæmt *in vitro* gögnum skal gæta varúðar við notkun lyfja sem eru hemlar á BCRP (t.d. cyclosporine A og eltrombopag) í samsettri meðferð með QINLOCK, þar sem aukin plasmabéttni ripretinibs eða DP-5439 gæti verið möguleg.

Áhrif ripretinibs á önnur lyf

CYP ísóform-sértæk hvarfefni

Ripretinib er veikur hemill CYP2C8. Samhliða gjöf QINLOCK og repaglíníðs (næms vísandi hvarfefnis (index substrate) CYP2C8) jók $AUC_{0-\infty}$ repaglíníðs um 26%. C_{max} repaglíníðs var óbreytt og því er engin þörf á aðlögun skammta.

Samtímis gjöf QINLOCK og midasólams (sem er næmt prófunarhvarfefni fyrir CYP3A4) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf midasólams og 1-hýdroxýmidasólams. Því er ekki þörf á skammtabreytingu þegar QINLOCK er gefið samhliða CYP3A4-hvarfefnum.

Ripretinib og DP-5439 virkjaði CYP2B6 *in vitro*. Samtímis gjöf ripretinibs með CYP2B6 hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. efavirenz) getur leitt til þess að dragi úr virkni þeirra.

Ripretinib og DP-5439 færði niður CYP1A2 *in vitro*. Samtímis gjöf ripretinibs með CYP1A2 hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. tizanidine) kann að leiða til aukinnar þéttni og mælt er með eftirliti.

UGT1A hvarfefni

In vitro rannsóknir benda til þess að ripretinib sé hemill á UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A7 og UGT1A8. Gæta skal varúðar við notkun QINLOCK í samsettri meðferð með klínískum hvarfefnum UGT1A ensíma (t.d. biktegravíri, cabotegravíri, dolutegravíri, raltegravíri, lamótrigíni) þar sem samhliða gjöf getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir þessum hvarfefnum. Klínískar rannsóknir með UGT1A hvarfefnum hafa ekki verið gerðar.

Lyfjaferjukerfi

In vitro rannsóknir benda til þess að ripretinib sé hemill á P-gp og BCRP. DP-5439 er hvarfefni fyrir P-gp og BCRP. DP-5439 er hemill á BCRP og MATE-1 (Multidrug And Toxin Protein 1).

Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem eru P-gp hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. digoxin, dabigatran og etexilat) í samsettri meðferð með QINLOCK vegna þess að líkur eru á aukinni plasmabéttni þessara hvarfefna.

QINLOCK skal nota með varúð í samsettri meðferð með BCRP hvarfefnum (t.d. rosuvastatini, sulfasalazini og irinotecani) og MATE-1 hvarfefnum (t.d. metformini) þar sem gjöf QINLOCK samhliða BCRP og MATE-1 hvarfefnum getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir þeim. Klínískar rannsóknir á BCRP eða MATE-1 hvarfefnum hafa ekki verið gerðar.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Upplýsa skal konur á barneignaraldri og karla með kvenkyns maka sem eru á barneignaraldri að QINLOCK getur valdið fósturskaða og þau verði að tryggja örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir lokaskammt QINLOCK (sjá kafla 4.4).

Gera skal þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með QINLOCK er hafin og meðan á meðferð stendur.

Áhrif QINLOCK á getnaðarvarnarstera hafa ekki verið rannsökuð. Ef altækir getnaðarvarnarsterar eru notaðir til getnaðarvarnar skal bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ripretinibs á meðgöngu.

Með tilliti til verkunarháttar ripretinibs leikur grunur á að ripretinib valdi fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu og dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 4.4 og 5.3). Ekki skal nota QINLOCK á meðgöngu nema að klínískt ástand konunnar krefjist ripretinib meðferðar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ripretinib/umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með QINLOCK stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir lokaskammtinn.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ripretinibs á frjósemi hjá mönnum. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur meðferð með QINLOCK skert frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

QINLOCK hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu hjá sumum sjúklingum eftir gjöf QINLOCK. Ef sjúklingur finnur fyrir þreytu getur það haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Í 3. stigs tvíblindri, slembiraðaðri (2:1), samanburðarrannsókn með lyfleysu (INVICTUS), var 129 þátttakendum með greiningu á langt gengnu strómaæxli í meltingarvegi (GIST) sem svöruðu ekki meðferð hjá að minnsta kosti 3 samþykktum fyrri meðferðarlínum, slembiraðað á QINLOCK (n=85) eða lyfleysu (n=44) (sjá kafla 5.1). Í 1. stigs rannsókninni DCC-2618-01-001 voru alls 277 sjúklingar með langt gengna illkynja sjúkdóma teknir inn í rannsóknina og 218 sjúklingar fengu meðferð með ráðlagða 2. stigs skammtinum 150 mg af QINLOCK einu sinni á dag.

Miðgildi meðferðartíma QINLOCK á tvíblinda tímabilinu í INVICTUS rannsókninni var 5,49 mánuðir.

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fyrir ($\geq 25\%$) hjá sjúklingum sem voru á meðferð með QINLOCK í samanlagða öryggisþýðinu (n=392) voru þreyta (51,0%), hárlos (50,8%), ógleði (39,8%), vöðvaverkir (37,8%), hægðatregða (37,2%), niðurgangur (32,7%), handa- og fótaheilkenni (29,8%), þyngdartap (26,5%) og uppköst (25,8%).

Aukaverkanirnar (≥ 10 til $<25\%$) sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með QINLOCK í samanlagða öryggisþýðinu (n=392) voru lípasahækkun (23,7%), vöðvakrampar (23,7%), liðverkir (21,2%), höfuðverkur (20,7%), mæði (20,2%), háþrýstingur (19,4%), húðþurrkur (17,6%), bakverkur (15,6%), hósti (15,6%), hækkun bílirúbín í blóði (14,0%), útlægur bjúgur (13,8%), blóðfosfatlækkun (12,2%), verkur í útlím (12,0%), kláði (11,0%) og ellivörtur (11,0%).

Aukaverkanir á 3./4. stigi ($\geq 2\%$) sem sást hjá sjúklingum sem fengu meðferð með QINLOCK í samanlagða öryggisþýðinu (n=392) voru lípasahækkun (14,8%), blóðleysi (14,0%), kviðverkir (8,2%), háþrýstingur (6,9%), þreyta (4,1%), blóðfosfatlækkun (4,1%), uppköst (2,6%), mæði (2,0%), niðurgangur (2,0%) og hækkun bílirúbín í blóði (2,0%). Alvarlegar aukaverkanir ($\geq 1\%$) sem sást hjá sjúklingum sem fengu QINLOCK voru blóðleysi (3,8%), mæði (2,3%), uppköst (2,0%), ógleði (1,8%), þreyta (1,5%), hækkun bílirúbín í blóði (1,3%), hægðatregða (1,0%) og vöðvamáttleysi (1,0%).

Tafla yfir aukaverkanir

Heildaröryggissnið QINLOCK er byggt á samanlögðum gögnum frá 392 sjúklingum (samanlögðu öryggisþýði) sem fengu að minnsta kosti 1 skammt af QINLOCK. Tvær klínískar rannsóknir á QINLOCK hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma voru gerðar og voru aðalgrunnurinn að heildarmati á öryggi: 3. stigs lykilrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með strómaæxli í meltingarvegi, rannsókn DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (sjá kafla 5.1) og opin, fyrsta rannsókn á mönnum, sem gerð var hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóm (rannsókn DCC-2618-01-001).

Tvíblinda tímabilið í INVICTUS rannsókninni var aðalgrundvöllur staðfestingar aukaverkana. Aukaverkanir sem komu fram meðan á meðferð stóð og voru að minnsta kosti 5% algengari í QINLOCK arminum samanborið við lyfleysuarminn og þær sem voru að minnsta kosti 1,5-falt meiri í QINLOCK arminum samanborið við lyfleysuarminn í INVICTUS voru taldar aukaverkanir. Aukaverkanir sem greindust í INVICTUS rannsókninni voru einnig metnar hjá öllu samanlagða öryggisþýðinu (n=392). Þessi tilvik voru metin sem aukaverkanir samkvæmt mati bakhjarls. Þær eru flokkaðar eftir líffærum og viðeigandi MedDRA hugtak er notað til að lýsa ákveðnum viðbrögðum og samheiti þess og skyldu ástandi.

Alvarleiki aukaverkana lyfsins var metinn út frá Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), þar sem skilgreint var 1. stig = væg, 2. stig = í meðallagi, 3. stig = veruleg, 4. stig = lífshættuleg og 5. stig = dauði.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) og eru sýndar í töflu 2. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir lyfja tilkynntar í INVICTUS og rannsókn DCC-2618-01-001

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
Mjög algengar	Ellivörtur
Algengar	Sortufrumufæðingarblettur, totuvarta, flöguþekjukrabbamein í húð ^a , húðtrefjaæxli
Sjaldgæfar	Illkynja sortuæxli
Innkirtlar	
Algengar	Skjaldvakabrestur
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Blóðfosfatlækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	Þunglyndi
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Úttaugakvilli í skyntaugum
Hjarta	
Algengar	Hjartabilun ^b , hraðtaktur
Æðar	
Mjög algengar	Háþrýstingur ^c
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Mæði, hósti
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði, hægðatregða, niðurgangur, uppköst
Algengar	Munnbólga, verkir í efri hluta kviðarhols
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Hárlos, handa- og fótaheilkenni, húðþurrkur, kláði
Algengar	Sigg, dröfnuörðuútbrot, almennur kláði, húðbólga með þrymlabólum

Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Vöðvaverkir, vöðvakrampar, liðverkir, bakverkir, verkir í útlím
Algengar	Vöðvamáttleysi, stoðkerfisverkir í brjóstakassa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta, útlægur bjúgur
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Þyngdartap, lípasahækkun, hækkun bílirúbín í blóði
Algengar	Hækkun alanín amínótransferasa

^aFlöguþekjukrabbamein í húð (flöguþekjukrabbamein í húð, hyrni- og þyrnifrumuæxli, flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi)

^bHjartabilun (hjartabilun, bráð bilun í vinstri slegli, bráð hjartabilun, truflun á starfsemi í þanbili)

^cHáþrýstingur (háþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur)

Lýsing á völdum aukaverknum

Handa- og fótaheilkenni (PPES)

Á tvíblinda tímabilinu í INVICTUS rannsókninni var tilkynnt um handa- og fótaheilkenni hjá 19 af 85 sjúklingum (22,4%) í QINLOCK arminum, en engum í lyfleysuarminum. Handa- og fótaheilkenni leiddi til þess að skammtagjöf var hætt hjá 1,2% sjúklinga, hlé var gert á skammtagjöf hjá 3,5% sjúklinga og skammtar voru minnkaðir hjá 2,4% sjúklinga. Allar aukaverkanir voru vægar eða miðlungsmiklar (58% 1. stigs og 42% 2. stigs).

Hjá samlagða öryggisþýðinu, kom handa- og fótaheilkenni fyrir hjá 29,8% af 392 sjúklingum, þar á meðal 3. stigs aukaverkanir hjá 0,5%. Miðgildi tímalengdar fram að upphafi fyrsta tilviksins var 8,1 vika (á bilinu: 0,3 vikur til 112,1 vika) og miðgildi tímalengdarinnar sem aukaverkunin stóð yfir var 24,3 vikur (á bilinu: 0,9 vikur til 191,7 vikur). Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.3 og 4.4.

Háþrýstingur

Á tvíblinda tímabilinu í INVICTUS rannsókninni var hærri tíðni háþrýstings (öll tilvik óháð orsakasamhengi) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með QINLOCK (15,3%) samanborið við 4,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hjá samlagða öryggisþýðinu kom háþrýstingur fyrir hjá 19,4% af 392 sjúklingum, þar á meðal 3. stigs aukaverkanir hjá 6,9%. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.3 og 4.4.

Hjartabilun

Á tvíblinda tímabilinu í INVICTUS rannsókninni kom hjartabilun (öll tilvik óháð orsakasamhengi) fyrir hjá 1,2% af þeim 85 sjúklingum sem fengu QINLOCK. Hjartabilun leiddi til þess að gjöf lyfsins var hætt hjá 1,2% af þeim 85 sjúklingum sem fengu QINLOCK.

Hjá samlagða öryggisþýðinu kom hjartabilun fyrir hjá 1,5% af 392 sjúklingum, þar á meðal 3. stigs aukaverkanir hjá 1,0%.

Hjá samlagða öryggisþýðinu var tekið hjartalínurit hjá 299 af 392 sjúklingum í upphafi rannsóknarinnar og að minnsta kosti einu sinni eftir það. Minnkað tæmingarhlutfall vinstri slegils á 3. stigi kom fyrir hjá 2,0% af 299 sjúklingum.

Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.4.

Illkynja sjúkdómar í húð

Á tvíblinda tímabilinu í INVICTUS rannsókninni var greint frá flöguþekjukrabbameini í húð (öll tilvik óháð orsakasamhengi) hjá 5,9% af þeim 85 sjúklingum sem fengu QINLOCK. Ekki var tilkynnt um flöguþekjukrabbamein í húð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 og 4.4.

Hjá samlagða öryggisþýðinu kom flöguþekjukrabbamein í húð fyrir hjá 8,7% af 392 sjúklingum þar með talið 3. stigs aukaverkanir hjá 0,5%.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki er til þekkt sértækt mótefni gegn ofskömmtnun QINLOCK.

Ef grunur leikur á ofskömmtnun verður að stöðva gjöf QINLOCK tafarlaust, heilbrigðisstarfsmaður skal hefja bestu stuðningsmeðferð og hafa skal eftirlit með sjúklingnum þar til klínískur stöðugleiki hefur náðst.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, aðrir próteínkínasahemlar; ATC-flokkur: L01EX19

Verkunarháttur

Ripretinib er nýr týrósinkínasahemill sem hamlar KIT for-æxlisgens (proto-oncogene) viðtaka týrósinkínasa og PDGFRA kínasa, þ.m.t. villigerða, frumkominna og arfleiddra stökkbreytinga. Ripretinib hamlar einnig öðrum kínösum *in vitro*, svo sem PDGFRB, TIE2, VEGFR2 og BRAF.

Verkun og öryggi

INVICTUS (DCC-2618-03-001 rannsókn)

Verkun og öryggi QINLOCK var metið í slembiraðaðri (2:1), tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (INVICTUS rannsókn) hjá sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið strómaæxli í meltingarvegi, langt gengið eða með meinvörpum, sem höfðu áður fengið meðferð með eða þola ekki að minnsta kosti 3 fyrri krabbameinsmeðferðir, þ.m.t. meðferð með imatinibi, sunitinibi og regorafenibi. Slembiröðun var lagskipt eftir fyrri meðferðarlínunum (3 samanborið við ≥ 4) og frammistöðumati samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 samanborið við 1 eða 2).

Aðalmælikvarði á verkun var lifun án versnunar sjúkdóms (progress free survival, PFS) samkvæmt BICR (blinded independent central review) með breyttum RECIST 1.1 viðmiðum, þar sem eitlar og beinskemmdir voru ekki markskemmdir og stigvaxandi nýr æxlisnútur innan æxlismassa sem var þegar til staðar verður að uppfylla sérstök skilyrði til að teljast ótvíræð vísbending um versnun. Aðrir endapunktur verkunar voru meðal annars hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR) samkvæmt BICR, heildarlifun (overall survival, OS) og heilbrigðisástand sjúklinga skráð af þeim sjálfum, líkamleg virkni (physical function, PF) og hlutverkavirkni (role function, RF).

Þátttakendum var slembiraðað til að fá 150 mg af QINLOCK (n=85) eða lyfleysu (n=44) til inntöku einu sinni á dag í samfelldum 28 daga lotum. Meðferð var gefin þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eiturrhif komu fram. Meðferðararmarnir voru afblindaðir þegar sjúkdómurinn versnaði samkvæmt BICR og öllum sjúklingum í lyfleysuhópi var boðið að fara yfir á QINLOCK.

Lýðfræðileg einkenni voru miðgildi aldurs 60 ár (29 til 83 ára) með 79 (61,2%) sjúklinga á aldrinum 18-64 ára, 32 (24,8%) sjúklinga á aldrinum 65-74 ára og 18 (13,9%) sjúklinga á aldrinum ≥ 75 ára (engum sjúklingum ≥ 85 ára var slembiraðað); karlkyns (56,6%); hvítir (75,2%); og ECOG frammistaða 0 (41,9%), 1 (49,6%) eða 2 (8,5%). Sextíu og þrjú prósent (63%) sjúklinga fengu 3 fyrri

meðferðir og um það bil 37% fengu 4 eða fleiri fyrri meðferðir. Sextíu og sex prósent (66%) sjúklinga sem var slembiræðið á lyfleysu var víxlað yfir á QINLOCK á opna tímabilinu.

Við aðalgreininguna (lokadagur gagna 31. maí 2019) var QINLOCK borið saman við lyfleysu í INVICTUS rannsókninni. QINLOCK sýndi fram á ávinning í öllum metnum undirhópum sjúklinga m.t.t. lifunar án versnunar sjúkdóms. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms eins og það var ákvarðað samkvæmt BICR (mánuðir) (95% öryggisbil) var 6,3 (4,6; 6,9) fyrir QINLOCK samanborið við 1,0 (0,9; 1,7) fyrir lyfleysu, áhættuhlutfall (95% öryggisbil) 0,15 (0,09; 0,25) p-gildi <0,0001.

Aukaendapunkturinn hlutlægt svörunarhlutfall (%) var 9,4 (4,2; 18) fyrir QINLOCK samanborið við 0 (0; 8) fyrir lyfleysu, p-gildi 0,0504 og ekki tölfræðilega marktækt. Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) (95% öryggisbil) var 15,1 (12,3; 15,1) fyrir QINLOCK samanborið við 6,6 (4,1; 11,6) fyrir lyfleysu, nafngildi p-gildis 0,0004. Heildarlifun var ekki metin með tilliti til tölfræðilegrar marktækni vegna runurannsóknaraðferðar fyrir aukaendapunktana hlutlægt svarhlutfall og heildarlifun.

Niðurstöður fyrir lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægt svarhlutfall og heildarlifun frá nýrri lokadegi gagna (10. ágúst 2020) eru sýndar í töflu 3 og á myndum 1 og 2. Niðurstöður fyrir lifun á versnunar sjúkdóms voru svipaðar yfir undirflokkka á grundvelli aldurs, kyns, svæða, ECOG frammistöðu og fjölda fyrri meðferðarlína.

Tafla 3: Niðurstöður verkunar INVICTUS (frá og með 10. ágúst 2020)

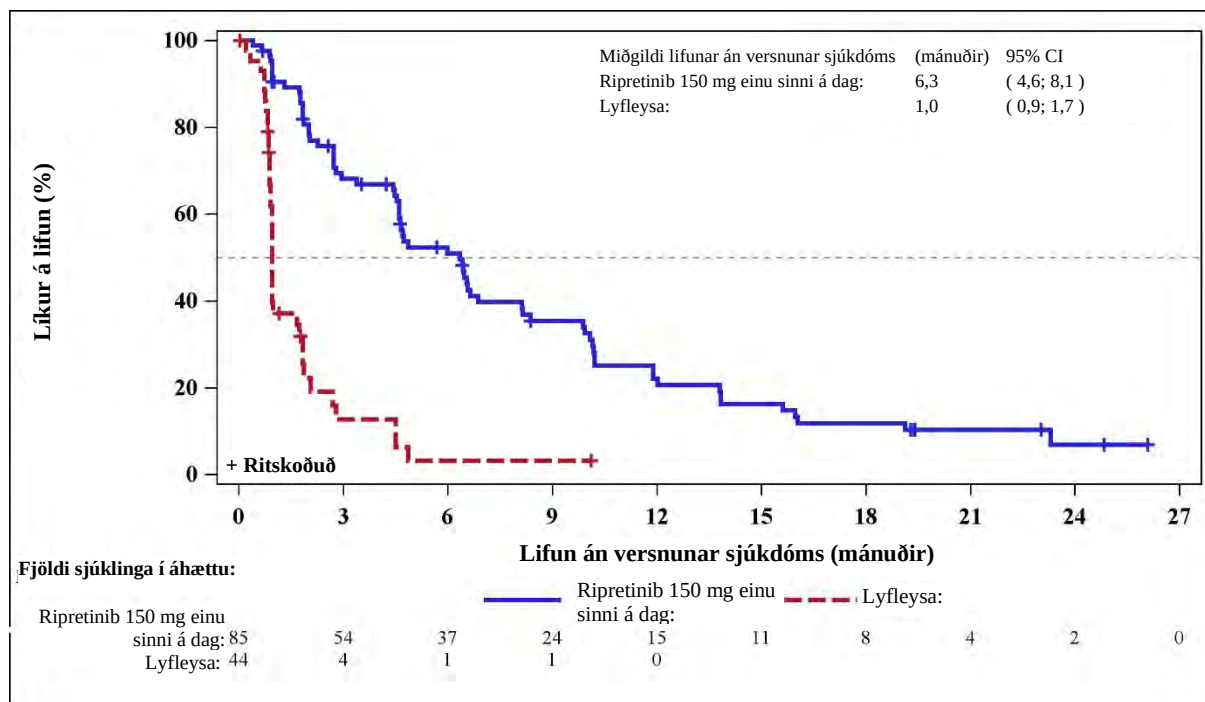
	QINLOCK (n = 85)	Lyfleysa (n = 44)
Lifun án versnunar sjúkdóms ^a		
Fjöldi tilvika (%)	68 (80)	37 (84)
Versnandi sjúkdómur	62 (73)	62 (73)
Dauðsföll	6 (7)	5 (11)
Miðgildi tímalengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	6,3 (4,6; 8,1)	1,0 (0,9; 1,7)
HR (95% CI) ^b	0,16 (0,10; 0,27)	
Hlutlægt svörunarhlutfall ^a		
Hlutlægt svörunarhlutfall (%)	11,8	0
(95% CI)	(5,8; 20,6)	(0; 8)
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	44 (52)	35 (80)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) (95% CI)	18,2 (13,1; NE)	6,3 (4,1; 10,0)
HR (95% CI) ^b	0,42 (0,27; 0,67)	

BICR = Blinded Independent Central Review; CI = öryggisbil; HR = áhættuhlutfall; NE = ekki metið

^a Metið með BICR.

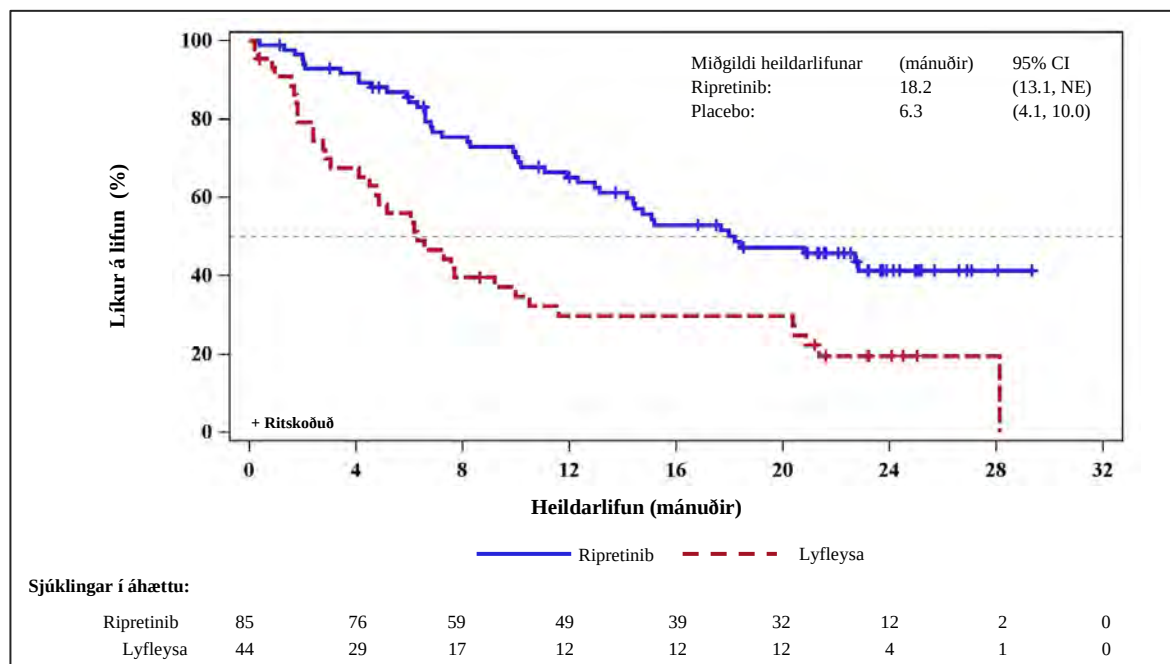
^b Áhættuhlutfall er samkvæmt Cox hlutfallslegu aðhvarfslíkani. Þetta líkan felur í sér lagskiptingarþætti fyrir meðferð og slembiröðun sem fasta þætti.

Mynd 1: INVICTUS Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án versunar sjúkdóms^a



^a Lokadagur gagna 10. ágúst 2020

Mynd 2: INVICTUS Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun^a



^a Lokadagur gagna 10. ágúst 2020

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á QINLOCK hjá öllum undirhópum barna við langt gengnu strómaæxli í meltingarvegi (gastrointestinal stromal tumour, GIST) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi tímans fram að hámarksþéttni ripretinibs í plasma er 4 klst. eftir inntöku staks 150 mg skammts af ripretinibi (gefið í þremur töflum sem hver inniheldur 50 mg). $AUC_{0-\infty}$ eftir stakan 150 mg skammt af ripretinibi var að meðaltali (CV%) 9.856 ng•klst./ml (39%) fyrir ripretinib og 8.146 ng•klst./ml (56%) fyrir DP-5439.

Gjöf með fituríkri máltíð jók AUC_{0-24} ripretinibs um 30% og C_{max} um 22%. AUC_{0-24} fyrir DP-5439 var 47% hærri og C_{max} var 66% hærri.

Dreifing

Bæði ripretinib og virkt umbrotsefni þess DP-5439 bindast plasmapróteinum að $\geq 99\%$. Meðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls (V_{ss}/F) er u.þ.b. 302 l (35%) fyrir ripretinib og 491 l (38%) fyrir DP-5439.

Umbrot

Ripretinib og virka umbrotsefnið DP-5439 umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 en að minna leyti fyrir tilstilli CYP2C8 og CYP2D6.

Brotthvarf

Eftir inntöku staks 150 mg skammts af ripretinibi hjá mönnum var úthreinsun (CL/F) eftir inntöku að meðaltali (CV%) 15,2 l/klst. (39%) fyrir ripretinib og 17,9 l/klst. (56%) fyrir DP-5439. Meðaltal (CV%) helmingunartíma ($t_{1/2}$) var 12,6 klst. (17%) fyrir ripretinib og 15,6 klst. (23%) fyrir DP-5439.

Altækt brotthvarf ripretinibs var ekki aðallega um nýru þar sem 0,02% af ripretinib skammtinum skilst út í þvagi sem ripretinib og 0,1% sem DP-5439 og 34% af ripretinib skammtinum skilst út í hægðum sem ripretinib og 6% sem DP-5439.

Rétt hlutfall við skammta

Lyfjahvörf ripretinibs og DP-5439 á skammtabilinu 20-250 mg virtust vera minni en í réttu hlutfalli við skammta, sérstaklega við skammta af ripretinibi sem voru stærri en 150 mg.

Tengsl við tíma

Jafnvægisástand næst innan 14 daga.

Sérstakir hópar

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum QINLOCK eftir aldri (19 til 87 ára), kyni, kynþætti (hvítum, svörtum eða asískum), líkamspýngd (39 til 138 kg) eða æxli (strómaæxli í meltingarvegi eða öðrum föstum æxlum).

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum sást ekki mikilvægur munur á útsetningu hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 89 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Samkvæmt lyfjahvarfafræðilegri þýðisgreiningu er ekki mælt með skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf og öryggi QINLOCK hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15 til 29 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault) er takmarkað. Ekki er hægt að ráðleggja skammta hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif mismikillar skerðingar á lifrarstarfsemi samkvæmt skilgreiningu með Child-Pugh flokkun á lyfjahvörfum ripretinibs og DP-5439 voru rannsökuð í klínískri rannsókn (rannsókn DCC-2618-01-004). Hjá þátttakendum með vægt skerta lifrarstarfsemi voru engin áhrif á lyfjahvörf ripretinibs eða DP-5439. Hjá þátttakendum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi var $AUC_{0-tlast}$ ripretinibs u.þ.b. 99% hærra en C_{max} var óbreytt miðað við samanburðarhóp heilbrigðra þátttakenda. Samanlagt $AUC_{0-tlast}$ ripretinibs og DP-5439 var u.þ.b. 51% hærra. Hjá þátttakendum með verulega skerta lifrarstarfsemi var $AUC_{0-tlast}$ ripretinibs u.þ.b. 163% hærra, C_{max} u.þ.b. 24% lægra og samanlagt $AUC_{0-tlast}$ ripretinibs og DP-5439 u.þ.b. 37% hærra en hjá samanburðarhópi heilbrigðra þátttakenda. Ólíklegt er að umfang þeirrar aukningar á útsetningu fyrir ripretinibi sem fram kom hafi klíníska þýðingu miðað við þekkt aukaverkanamynstur ripretinibs. Hluti óbundins ripretinibs og DP-5439 var mjög breytilegur og engin leitni kom fram milli próteinbindingar og skertrar lifrarstarfsemi.

Skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh A), miðlungsmikið (Child-Pugh B) eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) er ekki ráðlögð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi ripretinibs var metið í forklínískum rannsóknum á rottum og hundum í allt að 13 vikur. Bólguvörun í tengslum við húðbreytingar (mislitun, sár) voru skráð hjá rottum (við u.þ.b. 1,12-falda útsetningu hjá mönnum af 150 mg einu sinni á dag). Greint var frá aukinni virkni lifrarensíma hjá báðum tegundum (u.þ.b. 1,12-föld og 1,3-föld útsetning hjá mönnum af 150 mg einu sinni á dag hjá rottum og hundum, í sömu röð). Hjá hundum komu fram áhrif á meltingarveg (uppköst og/eða óeðlilegar hægðir) (við u.þ.b. 1,3-falda útsetning hjá mönnum af 150 mg einu sinni á dag), og bólguvörun sem kom fram með húðskemmdum (við u.þ.b. 0,14-falda útsetningu hjá mönnum af 150 mg einu sinni á dag).

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar fyrir ripretinib.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Ripretinib reyndist jákvætt í *in vitro* örkjarnaprófi. Ripretinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif í *in vitro* víxluðu stökkbreytingaprófi á bakteríum (Ames prófi) né í *in vivo* örkjarnaprófi á beinmerg hjá rottum, sem sýnir að ekki er marktæk hættu á eiturverkunum á erfðaeefni.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Sérstakar rannsóknir á frjósemi hjá karl- og kvenkyns dýrum voru ekki gerðar með ripretinibi. Hins vegar kom fram hrörnun á þekjuvef í sáðpíplum í eistum og frumuleifar úr eistalyppum hjá karldýrum sem fengu 30 eða 300 mg/kg/dag í 13 vikna rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá karlkyns rottum, en voru eingöngu talin nægilega alvarleg til að hafa áhrif á æxlun í skammtinum 300 mg/kg/dag (u.þ.b. 1,4 föld útsetning hjá mönnum af 150 mg einu sinni á dag).

Í lykilrannsókn á þroska fósturvísis/fósturs var ripretinib vansköpunarvaldandi hjá rottum og olli skammtatengdum vansköpunum fyrst og fremst á innnyflum og beinagrind við 20 mg/kg/dag hjá móður (u.þ.b. 1,0 föld útsetning hjá mönnum af 150 mg einu sinni á dag). Að auki sáust breytingar á beinagrind strax við 5 mg/kg/dag. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir ripretinib, m.t.t. þroska var því staðfest við 1 mg/kg/dag (u.þ.b. 0,02 föld útsetning hjá mönnum af 150 mg einu sinni á dag).

Ekki var gerð rannsókn á áhrifum ripretinibs á þroska fyrir og eftir fæðingu.

Ljóseiturhrif

Ripretinib veldur mögulega ljósertingu/ljóseiturhrifum vegna ljósgleypni á sýnilega útfjólubláa bilinu (yfir 290 nm). *In vitro* mat á ljóseiturhrifum í 3T3 trefjakímfrumum músa bendir til þess að ripretinib valdi mögulega ljóseiturhrifum við klínískt mikilvæga þéttni eftir útsetningu fyrir UVA og UVB geislun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Krosspóvídón (E1202)
Hýprómellósa asetatsúksínat
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat (E470b)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Vötnuð kísilkvoða (E551)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum og hafið glasið vel lokað til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt háþéttni pólýetýlen (HDPE) glas með álpynnu/pólýetýlen (PE) innsigli og hvítu pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloki, ásamt einu þurrkhylli úr pólýetýleni (PE) sem inniheldur kísilhlaup. Hvert glas inniheldur 30 eða 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. nóvember 2021

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. júlí 2026

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

QINLOCK 50 mg töflur
ripretinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg af ripretinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum og hafið glasið vel lokað til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

QINLOCK 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Tvívítt strikamerki með einkvæmu einkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MERKING Á GLASI****1. HEITI LYFS**

QINLOCK 50 mg töflur
ripretinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg af ripretinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum og hafið glasið vel lokað til að verja fyrir ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

QINLOCK 50 mg töflur ripretinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um QINLOCK og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota QINLOCK
3. Hvernig nota á QINLOCK
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á QINLOCK
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um QINLOCK og við hverju það er notað

QINLOCK er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið ripretinib, sem er próteínkínasahemill. Próteínkínasahemlar eru notaðir til að meðhöndla krabbamein með því að stöðva virkni ákveðinna próteína sem taka þátt í vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna.

QINLOCK er notað til meðferðar fyrir **fullorðna með langt gengið strómaæxli í meltingarvegi (GIST)**, sem er sjaldgæf tegund af **krabbameini í meltingarfærum, þar með talið maga og þörmum**, sem hefur:

- dreift sér til annarra hluta líkamans eða þegar ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð
- verið meðhöndlað með að minnsta kosti 3 fyrri krabbameinslyfjum, þar á meðal imatinibi.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um QINLOCK eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað fyrir þig, skaltu leita upplýsinga hjá læknum.

2. Áður en byrjað er að nota QINLOCK

Ekki má nota QINLOCK ef um er að ræða **ofnæmi fyrir ripretinibi** eða **einhverju öðru innihaldsefni** lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en QINLOCK er notað ef þú ert með eða hefur sögu um:

- háan blóðþrýsting. Læknirinn mun fylgjast með blóðþrýstingnum hjá þér fyrir meðferð og meðan á meðferð með QINLOCK stendur og gæti gefið þér lyf til að meðhöndla háan blóðþrýsting, ef þörf krefur.
- hjartasjúkdóma. Læknirinn gæti látið gera aðrar rannsóknir til að meta hvernig hjartað þitt starfar fyrir og meðan á meðferð með QINLOCK stendur.
- lifrar- eða nýrnavandamál.

Á meðan þú ert að taka QINLOCK, ræddu við lækinn eða lyfjafræðing ef:

- þú tekur eftir roða, verkjum, þrota eða blöðrum í lófum eða á iljum. Þetta er húðvandamál sem kallast handa- og fótaheilkenni. Læknirinn gæti haldið meðferðinni áfram, breytt skammtinum eða stöðvað meðferðina þar til ástand þitt batnar (sjá kafla 4.).
- þú tekur eftir óvæntum húðbreytingum eins og nýrri vöрту, opnu sári eða rauðleitri ójöfnu sem blæðir úr eða grær ekki eða breytingum á stærð eða lit á fæðingarbletti. QINLOCK getur aukið hættuna á sumum tegundum húðkrabbameina (sjá kafla 4). Læknirinn mun athuga húðina þegar meðferð með QINLOCK hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Það er mikilvægt að þú athugir húðina reglulega.
- þú ert með sár eftir nýlega skurðaðgerð sem gróa ekki eins og búist var við. QINLOCK getur haft áhrif á hvernig sár gróa. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með QINLOCK tímabundið nokkrum dögum fyrir aðgerð og þar til skurðsárið hefur gróið eftir aðgerð. Læknirinn ákveður hvenær hefja skal meðferð með QINLOCK að nýju. Það er mikilvægt að þú segir læknum frá því ef skurðaðgerðir eru fyrirhugaðar í framtíðinni.
- þú finnur fyrir þreytu, mæði, tekur eftir útstandandi bláæðum á hálsi eða ert með þaninn kvið, þrota á ökkum eða fótleggjum á meðan þú tekur QINLOCK, þetta geta verið einkenni hjartabilunar (sjá kafla 4).
- húðin eða augun verða viðkvæmari fyrir sólarljósi eða öðru ljósi. Ekki vera í beinu sólarljósi, sólarlömpum eða öðrum útfjólubláum geislum á meðan þú ert að taka lyfið. Þú skalt klæðast fatnaði sem hlífir húðinni og nota sólarvörn með háum verndarstuðli þegar þú verður fyrir sterku sólarljósi.

Mikilvægar upplýsingar fyrir karla og konur um getnaðarvarnir

QINLOCK getur valdið ófæddu barni skaða. **Ekki** verða þunguð á meðan þú tekur QINLOCK. Notaðu örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn ef þú ert kona á barneignaraldri eða karlmaður með kvenkyns maka á barneignaraldri. Ef þú notar getnaðarvarnarhormón skaltu bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn (svo sem smokkum). Sjá kafla um „Getnaðarvarnir, Meðgöngu, Brjóstagjöf og Frjósemi“.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum og unglingum yngri en 18 ára, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða QINLOCK

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

QINLOCK getur haft áhrif á hvernig sum lyf virka. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun QINLOCK.

Láttu lækinn vita, sérstaklega ef þú notar einhver eftirfarandi lyf:

- lyf sem eru notuð til að meðhöndla sveppasýkingar (svo sem ketókónazól, itrakónazól, posakónazól eða vorikónazól)
- lyf notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar (svo sem erýtrómýcín, klaritromýsín eða rifampicín)
- lyf sem eru notuð til að meðhöndla HIV (svo sem ritonavír, efavirenz, etravirine, biktegravír, cabotegravír, dolutegravír eða raltegravír)
- lyf sem eru notuð við flogaveiki eða krömpum (svo sem fenýtóín, karbamasepín, fenóbarbital eða lamotrigín)
- lyf sem eru notuð til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt (svo sem dígoxín)
- lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir heilablóðfall eða skaðlega blóðtappa (svo sem dabigatran eða etexilat)

- lyf sem eru notuð til að lækka hækkað kólesteról (svo sem rosuvastatín)
- lyf sem eru notuð til að lækka blóðsykur eða til að meðhöndla sykursýki (svo sem metformín)
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla verulegar þarmabólgur og liðbólur af völdum gigtar (svo sem súlfasalasín)
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein (svo sem paclitaxel eða irinotecan)
- lyf sem eru notuð til að koma í veg fyrir höfnun líffæra (svo sem sýklósporín, takrólimus)
- lyf notuð til að meðhöndla blóðflagnafækkun í blóði (svo sem eltrombopag)
- lyf sem eru notuð við vöðvakrömpum (eins og tisanidín)
- jurtalyf sem eru notuð til meðferðar við þunglyndi og kvíða sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Notkun QINLOCK með mat og drykk

Greipaldin safi getur breytt magni QINLOCK í líkamanum. Ekki er mælt með því að drekka greipaldinsafa eða borða greipaldin meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Getnaðarvarnir

Bæði konur á barneignaraldri og karlar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að meðferð lýkur. Ef hormónagetnaðarvörn er notuð skal bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn (svo sem smokkum).

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu ekki taka þetta lyf nema að lækknirinn hafi ákveðið að meðferð með QINLOCK sé greinilega nauðsynleg. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki verða barnshafandi á meðan þú ert á meðferð með QINLOCK.

Ef þú ert karlkyns sjúklingur, með maka sem er annað hvort þunguð eða gæti orðið barnshafandi, verður þú að nota nota sæðishindrandi getnaðarvörn (eins og smokk) við samfarir, á meðan þú ert á meðferð og í að minnsta kosti 1 viku eftir lok meðferðar. Lyfið getur skaðað ófætt barn þitt. Láttu lækinn strax vita ef þú ert karlmaður og kvenkyns maki þinn verður barnshafandi meðan á meðferð með QINLOCK stendur.

Konur á barneignaraldri verða að fara í þungunarpróf áður en meðferð hefst með QINLOCK og meðan á meðferð stendur.

Brjóstagjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með QINLOCK stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að meðferð lýkur, vegna þess að lyfið getur valdið **alvarlegum aukaverkunum** hjá barninu. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

QINLOCK getur haft áhrif á frjósemi karla og kvenna. Ræddu við lækinn og fáðu ráðleggingar áður en þú tekur QINLOCK.

Akstur og notkun véla

QINLOCK hefur lítil áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir slappleika eða mikilli þreytu á meðan þú ert á meðferð með QINLOCK skalt þú ekki aka eða stjórna vélum fyrr en þér finnst óhætt að gera það.

QINLOCK inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á QINLOCK

QINLOCK verður ávísað fyrir þig af lækni sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður dagskammtur er **þrjár 50 mg töflur** (150 mg) einu sinni dag. **Taktu** töflurnar á **sama tíma á hverjum degi** með eða án matar. Gleypu töflurnar heilar með glasi af vatni og ekki tyggja, kljúfa eða mylja töflurnar. Ekki taka töflur sem eru brotnar, sprungnar eða skemmdar á annan hátt vegna þess að áhrif af notkun taflna sem eru ekki heilar eru ekki þekkt.

Þúfir þú að taka ákveðin önnur lyf á sama tíma og QINLOCK, getur verið að lækningin breyti skammtinum í þrjár 50 mg töflur (150 mg) tvisvar á dag.

Yfirleitt er QINLOCK tekið svo lengi sem ávinningur er af því og engar óviðunandi aukaverkanir koma fyrir (sjá kafla 4). Hins vegar getur lækningin minnkað skammtinn eða ákveðið að gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana tímabundið eða varanlega ef þörf krefur.

Ef þú ert með nýrnavandamál eða alvarleg lifrарvandamál

Meðan þú ert á meðferð með QINLOCK mun lækningin hafa nánara eftirlit með nýrna- eða lifrarstarfsemi þinni.

Ef tekinn er stærri skammtur af QINLOCK en mælt er fyrir um

Ef þú hefur óvart tekið of margar töflur, **leitaðu þá tafarlaust lækni**.

Ef gleymist að taka QINLOCK

Hvað á að gera ef þú gleymir að taka lyfið fer eftir því hvenær þú manst eftir skammtinum sem gleymst hefur. Ef það eru:

- 8 klst. eða styttra (4 klst. eða styttra fyrir 150 mg tvisvar á dag) frá þeim tíma sem átti að taka skammtinn, skaltu taka skammtinn sem gleymdist um leið og þú manst eftir því. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- Fleiri en 8 klst. (fleiri en 4 klst. fyrir 150 mg tvisvar á dag) frá þeim tíma sem átti að taka skammtinn, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp þegar þú tekur QINLOCK

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið lyfið, **áttu ekki** að taka viðbótarskammt, heldur halda áfram eins og venjulega. Taktu næsta skammt af töflum næsta dag á venjulegum tíma og segðu lækningunni frá því að þú hafir kastað upp.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Leitaðu tafarlaust til lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi **alvarlegum aukaverkunum** (sjá kafla 2):

- **Húðvandamál** (kallað handa- og fótahéilkenni)
Handa- og fótahéilkenni er mjög algeng aukaverkun þegar lyfið er tekið. Ef þú færð:
 - roða, sársauka, þota eða blóðrur í lófunum eða á iljunum,gæti lækningin haldið meðferðinni áfram, breytt skammtinum eða hætt meðferðinni þar til ástand þitt batnar.
- **Hár blóðþrýstingur**
Hár blóðþrýstingur er mjög algeng aukaverkun þegar lyfið er tekið. Ef þú færð:
 - höfuðverk, vægan svima eða svima, geta það verið einkenni um háan blóðþrýsting,lækningin gæti breytt skammtinum eða hætt meðferðinni þar til ástand þitt batnar.

- **Hjartasjúkdómar (hjartabilun)**

Hjartabilun er algeng aukaverkun þegar lyfið er tekið. Ef þér finnur fyrir:

- mikilli þreytu, mæði eða þrota á fótum og/eða ökklum, gætu það verið einkenni um hjartasjúkdóm.

Aðrar aukaverkanir

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing ef þú færð einhverjar af þessum öðrum aukaverkunum:

- **Húðkrabbamein**

Meðferð með QINLOCK getur leitt til ákveðinna tegunda húðkrabbameins, svo sem flöguþekjukrabbameins í húð og sortuæxlis. Láttu lækinn vita ef þú tekur eftir einhverjum húðbreytingum meðan á meðferð stendur, þar á meðal nýrri vörtu, opnu sári eða rauðleitri ójöfnu sem blæðir úr eða grær ekki eða breytingu á stærð eða lit á fæðingarbletti. Læknirinn mun athuga húðina þegar meðferð með QINLOCK hefst og reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 2).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði
- hægðatregða
- niðurgangur
- uppköst
- liðverkir
- höfuðverkur
- mæði
- blóðprufur sem sýna hækkuð gildi bílirúbíns, efnis sem er framleitt er í lifrinni
- blóðprufur sem sýna hækkuð gildi lípasa, ensíms sem tekur þátt í meltingu
- blóðprufur sem sýna lækkuð gildi fosfats
- þreyta
- hártap
- verkur eða sársauki í vöðvum
- þyngdartap
- vöðvakrampar
- húðþurrkur
- bakverkur
- hósti
- þroti í höndum og fótleggjum
- verkir í höndum eða fótum
- kláði
- húðskemmdir án krabbameins

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sár í munni
- kviðverkir
- útlægur taugakvilli (dofi og náladofti í fótum eða höndum, sviði, stingandi eða skyndilegir verkir á viðkomandi svæði, tap á jafnvægi og samhæfingu og vöðvamáttleysi, sérstaklega í fótum), viðbrögð í húð svo sem flögnun og bólga í húð, útbrot sem einkennast af sléttu, rauðu svæði á húðinni sem er þakið litlum örðum eða þrymlabólum
- óeðlileg lifrarpróf (mögulegar lifrarskemmdir sem koma fram á blóðprufu)
- þunglyndi
- vanvirkur skjaldkirtill
- máttleysi
- brjóstverkur
- hraður hjartsláttur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á QINLOCK

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum og hafið glasið vel lokað til varnar gegn ljósi og raka.

Ekki skal nota lyfið ef greinilegt er að pakkingin hefur skemmst eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

QINLOCK inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ripretinib. Hver tafla inniheldur 50 mg af ripretinibi.
- Önnur innihaldsefni eru krosspóvídón (E1202), hýprómellósa asetatsúksínat, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat (E470b), örkristallaður sellulósi (E460) og vötnuð kísilkvoða (E551) (sjá kafla 2 „QINLOCK inniheldur laktósa“).

Lýsing á útliti QINLOCK og pakkingastærðir

QINLOCK töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og ígreypar með „DC1“ á annarri hliðinni.

Hvert glas er með barnaöryggisloki og inniheldur 30 eða 90 töflur og þurrkefni. Glasið er með álþynnu/pólýetýlen innsigli. Þurrkefni er efni sem dregur í sig raka, sem sett hefur verið í lítið ílát, til að vernda töflurnar gegn raka. Geymið alltaf þurrkefnispokann í glasinu og ekki borða hann.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tél/Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Lietuva

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

България

Luxembourg/Luxemburg

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesispharmagroup.com

Česká republika

Genesis Biopharma Czech Republic S.R.O.
Tel: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Danmark

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tlf.: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Deutschland

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Eesti

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesispharmagroup.com

España

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

France

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tél: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Ísland

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Sími: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Italia

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tel: +31 8006333435

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tél/Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Magyarország

Genesis Biopharma Hungary kft
Tel.: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Nederland

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Norge

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tlf: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Österreich

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Polska

Genesis Biopharma Poland sp. Z.O.O.
Tel.: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Portugal

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o.
Tel: +386 1 292 70 90
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenská republika

Genesis Biopharma Slovakia S.R.O.
Tel: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Suomi/Finland

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Puh/Tel: +31 8006333435

medicalinformation@deciphera.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesishpharmagroup.com

Latvija

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesishpharmagroup.com

medicalinformation@deciphera.com

Sverige

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Tel: +31 8006333435
medicalinformation@deciphera.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.