

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

QINLOCK 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg ripretinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 179 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til off-white, ca. 9 × 17 mm, ovalformet tablett, preget med «DC1» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

QINLOCK er indisert for behandling av voksne pasienter med avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har fått tidligere behandling med tre eller flere kinasehemmere, inkludert imatinib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

QINLOCK bør foreskrives av leger som har erfaring med bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Den anbefalte dosen er 150 mg ripretinib (tre 50 mg tabletter) tatt én gang daglig på samme tidspunkt hver dag med eller uten mat.

Hvis pasienten går glipp av en dose med QINLOCK innenfor åtte timer fra tidspunktet den vanligvis tas, skal pasienten få beskjed om å ta den så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Hvis en pasient går glipp av en dose med mer enn åtte timer etter at den vanligvis tas, bør pasienten få beskjed om ikke å ta den manglende dosen og bare fortsette den vanlige doseringsplanen dagen etter.

Ved oppkast etter inntak av QINLOCK skal ikke pasienten ta en erstatningsdose, men gjenoppta doseringsplanen neste dag til vanlig tid.

Behandling med QINLOCK bør fortsette så lenge pasienten har utbytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet (se pkt. 4.4).

Doseringsjusteringer

Doseavbrudd eller dosereduksjoner kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse. Den anbefalte dosereduksjonen ved bivirkninger er 100 mg oralt, én gang daglig.

QINLOCK skal seponeres permanent hos pasienter som ikke tåler 100 mg oralt én gang daglig. De anbefalte doseendringene for QINLOCK for bivirkninger er gitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte doseendringer ved bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Dosemodifikasjoner for QINLOCK
Palmar-Plantar Erytrodysestesi Syndrom (PPES) (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 2	• Avbryt behandlingen inntil grad ≤ 1 eller baseline. Hvis restitusjon innen syv dager, gjenoppta behandlingen med samme dose. Hvis ikke, gjenoppta med redusert dose. • Vurder re-eskalering hvis grad ≤ 1 eller baseline opprettholdes i minst 28 dager. • Hvis PPES oppstår igjen, avbryt behandlingen inntil grad ≤ 1 eller baseline og fortsett deretter med redusert dose uavhengig av tilhelningstid.
	Grad 3	• Avbryt behandlingen i minst syv dager eller til grad ≤ 1 eller baseline (maksimalt 28 dager). Gjenoppta behandlingen med redusert dose. • Vurder re-eskalering hvis grad ≤ 1 eller baseline opprettholdes i minst 28 dager.
Hypertensjon (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3	• Hvis symptomatisk, avbryt behandlingen inntil symptomene er borte og blodtrykket er under kontroll. • Hvis blodtrykket er under kontroll ved grad ≤ 1 eller baseline, gjenoppta behandlingen med samme dose. Hvis ikke, gjenoppta med redusert dose. • Hvis grad 3 hypertensjon oppstår igjen, avbryt behandlingen til symptomene er borte og blodtrykket er under kontroll. Gjenoppta behandlingen med redusert dose.
	Grad 4	Seponer permanent.
Systolisk dysfunksjon i venstre ventrikel (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3 eller 4	Seponer permanent.
Artralgi eller myalgi (se pkt. 4.8)	Grad 2	• Avbryt behandlingen inntil grad ≤ 1 eller baseline. Hvis restitusjon innen syv dager, gjenoppta behandlingen med samme dose. Hvis ikke, gjenoppta med redusert dose. • Vurder re-eskalering hvis grad ≤ 1 eller baseline opprettholdes i minst 28 dager. • Hvis artralgi eller myalgi gjentar seg, avbryt behandlingen til grad ≤ 1 eller baseline og fortsett deretter med redusert dose uavhengig av tilhelningstid.
	Grad 3	• Avbryt behandlingen i minst syv dager eller til grad ≤ 1 eller baseline (maksimalt 28 dager). Gjenoppta behandlingen med redusert dose. Vurder re-eskalering hvis grad ≤ 1 eller baseline opprettholdes i minst 28 dager.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Dosemodifikasjoner for QINLOCK
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	• Avbryt behandlingen til grad ≤ 1 eller baseline (maks. 28 dager), og fortsett deretter med redusert dose. Hvis ikke seponer permanent. • Vurder re-eskalering hvis bivirkningen ikke gjentar seg på minst 28 dager. • Hvis grad 3 eller 4 bivirkninger kommer tilbake, må du seponere permanent.

^a Gradert etter National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Samtidige legemidler

Samtidig bruk av legemidler som er sterke eller moderate CYP3A-induktorer bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.5). Hvis en sterk eller moderat CYP3A-induktor må gis samtidig, kan doseringsfrekvensen av QINLOCK økes i den perioden legemidlene gis samtidig. For sterke induktorer kan dosen økes fra 150 mg én gang daglig til 150 mg to ganger daglig. Hvis en pasient som tar QINLOCK to ganger daglig går glipp av en dose innenfor 4 timer fra tidspunktet den vanligvis tas på, skal pasienten bli instruert om å ta den manglende dosen så raskt som mulig og deretter ta neste dose på det vanlige planlagte tidspunktet. Hvis en pasient går glipp av en dose med mer enn 4 timer fra tidspunktet den vanligvis tas på, skal pasienten bli instruert om å ikke ta den manglende dosen og ganske enkelt gjenoppta den vanlige doseringsplanen. Tett overvåking av generell effekt og sikkerhet anbefales for disse pasientene.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Bare begrensede kliniske data er tilgjengelige fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon [kreatininclearance (CLcr) < 30 ml/min]. En anbefalt dose QINLOCK er ikke fastsatt for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med lett nedsatt (Child-Pugh A), moderat nedsatt (Child-Pugh B) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er begrenset, derfor anbefales nøye overvåking av generell sikkerhet hos disse pasientene.

Eldre

I kliniske studier ble ingen klinisk relevante forskjeller observert mellom eldre (alder > 65 år) og yngre pasienter (alder ≤ 65 og ≥ 18 år) (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av QINLOCK hos barn under 18 år er ennå ikke fastslått (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

QINLOCK er for oral bruk.

Tablettene skal tas på samme tid hver dag, med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Forskrivere skal instruere pasientene om å svelge tablettene hele og ikke tygge, dele eller knuse dem. Pasienter skal ikke ta tablettene hvis de er ødelagte, sprukne eller på annen måte ikke er intakte, da de potensielle effektene av disse endringene ikke har blitt evaluert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Palmar-Plantar Erytrodysestesi Syndrom (PPES)

PPES forekom hos pasienter behandlet med ripretinib (se pkt. 4.8). Basert på alvorlighetsgrad, bør behandling med ripretinib avbrytes og deretter gjenopptas med samme eller redusert dose (se pkt. 4.2).

Hypertensjon

Hypertensjon ble observert med ripretinib (se pkt. 4.8). Behandling med ripretinib må ikke initieres med mindre blodtrykket er tilstrekkelig kontrollert. Blodtrykket skal overvåkes som klinisk indisert. Basert på alvorlighetsgrad, bør behandling med ripretinib avbrytes og deretter gjenopptas med samme eller redusert dose eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Hjertesvikt

Hjertesvikt (inkludert hjertesvikt, akutt hjertesvikt, akutt svikt i venstre ventrikkel og diastolisk dysfunksjon) ble observert med ripretinib (se pkt. 4.8). Ejeksjonsfraksjonen bør vurderes med ekkokardiogram eller MUGA-skanning (MUGA) før oppstart av ripretinib og under behandling, som klinisk indisert. Ripretinib bør seponeres permanent ved systolisk dysfunksjon i venstre ventrikkel grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2). Sikkerheten av ripretinib har ikke blitt vurdert hos pasienter med en baseline ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel under 50 %.

Kutane maligniteter

Kutant plateepitelkarsinom (CuSCC) og melanom ble rapportert hos pasienter som fikk ripretinib (se pkt. 4.8). Dermatologiske evalueringer bør utføres ved oppstart av ripretinib og rutinemessig under behandling. Mistenkelige hudlesjoner bør håndteres med eksisjon og dermatopatologisk evaluering. Behandling med ripretinib bør fortsette ved samme dose.

Komplikasjoner ved sårheling

Ingen formelle studier for å evaluere effekten av ripretinib på sårtilheling har blitt utført. Komplikasjoner som følge av svekket sårtilheling kan forekomme hos pasienter som mottar legemidler som hemmer signalveien til den vaskulære endoteliale vekstfaktoren (VEGF). Derfor har ripretinib potensial til å påvirke sårtilheling negativt.

Behandling med ripretinib skal havbrytes i minst tre dager før og etter mindre kirurgi og minst fem dager før og etter større kirurgi. Ripretinib kan deretter gjenopptas etter kirurgi basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling.

Embryo-fostertoksisitet

Basert på funn fra dyrestudier kan ripretinib forårsake fosterskader når det gis til gravide kvinner (se pkt. 4.6 og 5.3). Det anbefales å råde kvinner til å unngå graviditet mens de tar ripretinib. Graviditetstatusen for kvinner i fertil alder skal bekreftes før oppstart av ripretinib og under behandling. Kvinner i fertil alder og menn med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling og i minst én uke etter siste dose med ripretinib (se pkt. 4.6 og 5.3). Virkninger av ripretinib på prevensjonssteroider har ikke blitt studert. En barriere-prevensjonsmetode bør legges til hvis systemiske prevensjonssteroider brukes.

Fototoksisitet

Ripretinib har et potensial for fototoksisitet (se pkt. 5.3). Det anbefales å råde pasienter til å unngå eller minimere eksponering for direkte sollys, sollamper og andre kilder til ultrafiolett stråling på grunn av risikoen for fototoksisitet forbundet med ripretinib. Pasienter bør instrueres i å bruke beskyttende klær (lange ermer og hatt) og solkrem med høy solbeskyttelsefaktor (SPF).

CYP3A-hemmere og -induktorer

Ripretinib er et CYP3A-substrat. Samtidig bruk av ripretinib og den sterke

CYP3A- og P-glykoprotein (P-gp)-hemmeren itraconazol resulterte i en økning i plasmaeksponering for ripretinib (se pkt. 4.5). Forsiktighet kreves ved administrering av ripretinib med midler som er sterke CYP3A- og P-gp-hemmere.

Samtidig bruk av ripretinib og den sterke CYP3A-induseren rifampicin resulterte i en reduksjon i plasmaeksponering for ripretinib. Derfor bør kronisk bruk av midler som er sterke eller moderate CYP3A-indusere sammen med ripretinib, unngås (se pkt. 4.2 og 4.5).

Viktig informasjon om noen hjelpestoffer QINLOCK inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Både ripretinib og dets aktive metabolitt DP-5439 blir hovedsakelig metabolisert av CYP3A4/5 og er substrater av P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP).

Effekt av andre legemidler på ripretinib

Effekt av sterke CYP3A/P-gp-hemmere

Samtidig administrering av itraconazol (en sterk CYP3A-hemmer) og også en P-gp-hemmer økte ripretinib C_{max} med 36 % og $AUC_{0-\infty}$ med 99 %. DP-5439 C_{max} var uendret, $AUC_{0-\infty}$ økte med 99 %. Sterke hemmere av CYP3A/P-gp (f.eks. ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ritonavir, posakonazol og vorikonazol) skal brukes med forsiktighet, og pasienter bør overvåkes. Inntak av grapefruktjuice anbefales ikke.

Effekt av CYP3A-indusere

Samtidig administrering av QINLOCK med den sterke CYP3A-induseren rifampicin reduserte C_{max} for ripretinib med 18 % og $AUC_{0-\infty}$ med 61 %, reduserte DP-5439 $AUC_{0-\infty}$ med 57 % og økte DP-5439 C_{max} med 37 %.

Samtidig bruk av QINLOCK med sterke CYP3A-indusere (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, fenobarbital og johannesurt) og moderate CYP3A-indusere (f.eks. efavirenz og etravirin) må derfor unngås. Hvis en sterk eller moderat CYP3A-induktor må administreres samtidig, kan QINLOCK-doseringsfrekvensen økes i løpet av den samtidige administreringsperioden. For sterke indusere kan dosen økes fra 150 mg én gang daglig til 150 mg to ganger daglig. Hvis en pasient som tar QINLOCK to ganger daglig går glipp av en dose innenfor 4 timer fratidspunktet den vanligvis tas, bør pasienten instrueres om å ta den manglende dosen så snart som mulig og deretter ta den neste dosen til vanlig tid. Hvis en pasient går glipp av en dose mer enn 4 timer fra tidspunktet den vanligvis tas, bør pasienten bli instruert om å ikke ta den manglende dosen og ganske enkelt gjenoppta den vanlige doseringsplanen. Overvåk klinisk respons og toleranse.

Effekt av syrereduserende midler

Ingen klinisk signifikante forskjeller i plasmaeksponering for ripretinib og DP-5439 ble observert når QINLOCK ble administrert samtidig med pantoprazol (en protonpumpehemmer).

Legemiddeltransportører

Basert på *in vitro*-data bør legemidler som er hemmere av BCRP (f.eks. cyklosporin A, eltrombopag) brukes med forsiktighet i kombinasjon med QINLOCK, da økte plasmakonsentrasjoner av ripretinib eller DP-5439 kan være mulig.

Effekt av ripretinib på andre legemidler

CYP isoform-selektive substrater

In vitro-studier antyder at ripretinib kan hemme CYP2C8. QINLOCK skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med substrater av CYP2C8 (f.eks. repaglinid, paklitaksel), da samtidig administrering kan føre til økt eksponering av CYP2C8-substrater.

In vivo nettoeffekt av hemming av CYP3A4 i tarmene og systemisk CYP3A4-induksjon er ukjent. Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av ripretinib med sensitive CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. cyklosporin, takrolimus) eller som for det meste metaboliseres i tarmene (f.eks. midazolam).

Ripretinib og DP-5439 induserte CYP2B6 *in vitro*, Samtidig administrering av ripretinib med CYP2B6-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. efavirenz) kan føre til tap av effekt av disse legemidlene. Ripretinib og DP-5439 nedregulerte CYP1A2 *in vitro*. Samtidig administrering av ripretinib med CYP1A2-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. tizanidine) kan føre til økte konsentrasjoner, og monitorering anbefales.

Det er ikke kjent hvorvidt ripretinib reduserer effekten av systemiske hormonelle prevensjonsmidler, og kvinner som bruker systemiske hormonelle prevensjonsmidler bør derfor legge til en barrieremetode

Legemiddeltransportører

In vitro-studier antydte at ripretinib er en hemmer av P-gp og BCRP. DP-5439 er et substrat for P-gp og BCRP. DP-5439 er en hemmer av BCRP og Multidrug og toksin-ekstrusjonsprotein 1 (MATE-1).

Legemidler som er P-gp-substrater med smale terapeutiske indekser (f.eks. digoksin, dabigatraneteksilat) bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med QINLOCK på grunn av sannsynligheten for økte plasmakonsentrasjoner av disse substratene.

QINLOCK skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, sulfasalazin og irinotekan) og MATE-1-substrater (f.eks. metformin) siden samtidig administrering av QINLOCK med BCRP og MATE-1-substrater kan føre til en økning i eksponeringen av disse legemidlene. Kliniske studier med BCRP- eller MATE-1-substrater har ikke blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner og menn med kvinnelige fertile partnere må informeres om at QINLOCK kan forårsake fosterskader og at de må sikre effektiv prevensjon under behandling og i minst én uke etter den siste dosen med QINLOCK (se pkt. 4.4)

Graviditetsstatus for fertile kvinner må kontrolleres før du starter QINLOCK og under behandlingen.

Effekter av QINLOCK på prevensjonssteroider har ikke blitt studert. Legg til en barrieremetode hvis systemiske steroider brukes til prevensjon.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av ripretinib i gravide kvinner.

Basert på virkningsmekanismen mistenkes det at ripretinib forårsaker fosterskader når det gis under graviditet, og dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 4.4 og 5.3). QINLOCK bør ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med ripretinib.

Amming

Det er ikke kjent om ripretinib/metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør avbrytes under behandling med QINLOCK og i minst en uke etter den siste dosen.

Fertilitet

Det finnes ingen data angående effekt av ripretinib på menneskelig fertilitet. Basert på funn fra dyrestudier kan mannlig og kvinnelig fertilitet kompromitteres av behandling med QINLOCK (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

QINLOCK har ingen påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos noen pasienter har utmattelse blitt rapportert etter bruk av QINLOCK. Hvis en pasient opplever utmattelse, kan dette påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I en fase 3 dobbeltblindet, randomisert (2:1), placebokontrollert studie (INVICTUS), ble 129 deltakere med diagnosen avansert GIST som ikke hadde respondert på minst 3 godkjente tidligere behandlingslinjer, randomisert til QINLOCK (n=85) eller placebo (n=44) (se pkt. 5.1). I fase 1-studien DCC-2618-01-001 ble totalt 277 pasienter med avansert malignitet inkludert, og 218 pasienter ble behandlet med den anbefalte fase 2-dosen på 150 mg QINLOCK én gang daglig.

Median varighet av behandling med QINLOCK i den dobbeltblinde perioden av INVICTUS-studien var 5,49 måneder.

De hyppigst observerte bivirkningene ($\geq 25\%$) hos pasienter behandlet med QINLOCK i den totalsikkerhetspopulasjonen (n=392) var utmattelse (51,0 %), alopeci (50,8 %), kvalme (39,8 %), myalgi (37,8 %), forstoppelse (37,2 %), diaré (32,7 %), PPES (29,8 %), vekttap (26,5 %) og oppkast (25,8 %).

Bivirkninger (frekvens ≥ 10 til $<25\%$) observert hos pasienter behandlet med QINLOCK i den totale sikkerhetspopulasjonen (n=392) var økt lipase (23,7 %), muskelspasmer (23,7 %), artralgi (21,2 %), hodepine (20,7 %), dyspné (20,2 %), hypertensjon (19,4 %), tørr hud (17,6 %), rygg smerter (15,6 %), hoste (15,6 %), økt blodbilirubin (14,0 %), perifert ødem (13,8 %), hypofosfatemi (12,2 %), smerter i ekstremitet (12,0 %), kløe (11,0 %) og seborroisk keratose (11,0 %).

Grad 3/4 bivirkninger (frekvens $\geq 2\%$) observert hos pasienter behandlet med QINLOCK i den totale sikkerhetspopulasjonen (n=392) var økt lipase (14,8 %), anemi (14,0 %), magesmerter (8,2 %), hypertensjon (6,9 %), utmattelse (4,1 %), hypofosfatemi (4,1 %), oppkast (2,6 %), dyspné (2,0 %), diaré (2,0 %), og økt blodbilirubin (2,0 %). Alvorlige bivirkninger (frekvens $\geq 1\%$) observert hos pasienter behandlet med QINLOCK var anemi (3,8 %), dyspné (2,3 %), oppkast (2,0 %), kvalme (1,8 %), utmattelse (1,5 %), økt blodbilirubin (1,3 %), forstoppelse (1,0 %) og muskelsvakhet (1,0 %).

Bivirkningstabell

Den samlede sikkerhetsprofilen til QINLOCK er basert på data fra 392 pasienter (total sikkerhetspopulasjon) som mottok minst én dose av QINLOCK. To kliniske studier med QINLOCK hos voksne pasienter med avanserte maligniteter ble utført og danner det primære grunnlaget for evalueringen av sikkerhet: en pivotal fase 3-studie i voksne pasienter med GIST, studie DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (se pkt. 5.1) og en åpen, første-i-human-studie hos voksne pasienter med avanserte maligniteter (DCC-2618-01-001).

Den dobbeltblinde perioden i INVICTUS-studien danner det primære grunnlaget for fastsettelse av bivirkninger. Behandlingsrelaterte bivirkninger som var minst 5 % hyppigere i QINLOCK-armen sammenlignet med placeboarmen og de som var minst 1,5 ganger hyppigere i QINLOCK-armen sammenlignet med placebo-armen i INVICTUS, ble vurdert som bivirkninger. Behandlingsrelaterte bivirkninger identifisert i INVICTUS-studien ble også evaluert på tvers av den totale sikkerhetspopulasjonen (n=392). Disse hendelsene ble vurdert å være bivirkninger i henhold til sponsorens vurdering. De klassifiseres i henhold til systemorganklasse, og det mest hensiktsmessige MedDRA-begrepet brukes til å beskrive en bestemt reaksjon og dens synonymer og relaterte tilstander.

Alvorlighetsgraden av bivirkninger ble vurdert basert på Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), som definerer grad 1 = mild, grad 2 = moderat, grad 3 = alvorlig, grad 4 = livstruende og grad 5 = død.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) og er vist i tabell 2. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert i INVICTUS og studie DCC-2618-01-001

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	
Svært vanlige	Seboreisk keratose
Vanlige	Melanocytisk nevus, hudpapillom, plateepitelkarsinom i huden ^a , fibrøst histiocytom
Mindre vanlige	Malignt melanom
Endokrine sykdommer	
Vanlige	Hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hypofosfatemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Perifer sensorisk nevropati
Hjertesykdommer	
Vanlige	Hjertesvikt ^b , takykardi
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hypertensjon ^c
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Dyspné, hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, forstoppelse, diaré, oppkast
Vanlige	Stomatitt, magesmerter i øvre del
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Alopesi, PPES, tørr hud, pruritus
Vanlige	Hyperkeratose, makulopapulært utslett, generalisert pruritus, akneformet dermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Myalgi, muskelspasmer, artralgi, ryggsmerte, smerter i ekstremitet
Vanlige	Muskelsvakhet, muskel-skjelett-smerter i brystet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Utmattelse, perifert ødem
Undersøkelser	
Svært vanlige	Redusert vekt, økt lipase, økt blodbilirubin
Vanlige	Økt alaninaminotransferase

^aPlateepitelkarsinom i hud (plateepitelkarsinom i hud, keratoakantom, plateepitelkarsinom i hode og nakke)

^bHjertesvikt (hjertesvikt, akutt svikt i venstre ventrikel, akutt hjertesvikt, diastolisk dysfunksjon)

^cHypertensjon (hypertensjon, økt blodtrykk)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom (PPES)

I den dobbeltblinde perioden av INVICTUS-studien ble PPES rapportert i 19 av 85 (22,4 %) pasienter i QINLOCK-armen og ingen pasienter i placebo-armen. PPES førte til seponering av dosen hos 1,2 % av pasientene, doseavbrudd hos 3,5 % av pasientene og dosereduksjon hos 2,4 % av pasientene. Alle hendelser var milde eller moderate i alvorlighetsgrad (58 % grad 1 og 42 % grad 2).

I den totale sikkerhetspopulasjonen forekom PPES hos 29,8 % av 392 pasienter, inkludert grad 3-bivirkninger hos 0,5 %. Median tid til utbrudd og varighet av første hendelse var henholdsvis 8,1 uker (område: 0,3 uke til 112,1 uker) og 24,3 uker (område: 0,9 uke til 191,7 uker). Se pkt. 4.2 og 4.4 for mer informasjon.

Hypertensjon

I den dobbeltblinde perioden i INVICTUS-studien var det en høyere forekomst av hypertensjon (alle hendelser uavhengig av årsakssammenheng) hos pasienter som var behandlet med QINLOCK (15,3 %) versus 4,7 % av pasienter som fikk placebo.

I den totale sikkerhetspopulasjonen forekom hypertensjon hos 19,4 % av 392 pasienter, inkludert grad 3 bivirkninger hos 6,9 %. Se pkt. 4.2 og 4.4 for mer informasjon.

Hjertesvikt

I den dobbeltblinde perioden av INVICTUS-studien forekom hjertesvikt (alle hendelser uansett årsakssammenheng) hos 1,2 % av de 85 pasientene som mottok QINLOCK. Hjertesvikt førte til seponering av dosen hos 1,2 % av de 85 pasientene som fikk QINLOCK.

I den totale sikkerhetspopulasjonen oppstod hjertesvikt hos 1,5 % av 392 pasienter, inkludert grad 3 bivirkninger hos 1,0 %.

I den totale sikkerhetspopulasjonen hadde 299 av 392 pasienter en baseline og minst ett post-baseline ekkokardiogram. Grad 3 redusert ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkle forekom hos 4,0 % av de 299 pasientene.

Se pkt. 4.4 for mer informasjon.

Kutane maligniteter

I den dobbeltblinde perioden av INVICTUS-studien ble CuSCC (alle hendelser uavhengig av årsakssammenheng) rapportert hos 5,9 % av de 85 pasientene som fikk QINLOCK. CuSCC i huden ble ikke rapportert hos placebobehandlede pasienter. Se pkt. 4.2 og 4.4 for mer informasjon.

I den totale sikkerhetspopulasjonen forekom CuSCC hos 8,7 % av 392 pasienter, inkludert grad 3-bivirkninger hos 0,5 %.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent spesifikk motgift ved overdose av QINLOCK.

Ved mistanke om overdosering må QINLOCK seponeres umiddelbart, den beste støttende behandling bør initieres av helsepersonell, og pasienten må observeres inntil klinisk stabilisering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre proteinkinase-hemmere, ATC-kode: L01EX19

Virkningsmekanisme

Ripretinib er en ny tyrosinkinase-hemmer som hemmer KIT proto-onkogenreseptortyrosinkinase og PDGFRA-kinase, inkludert villtype, primære- og sekundære mutasjoner. Ripretinib hemmer også andre kinaser *in vitro*, slik som PDGFRB, TIE2, VEGFR2 og BRAF.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Effekten og sikkerheten av QINLOCK ble evaluert i en randomisert (2:1), dobbeltblind, placebo-kontrollert studie (INVICTUS-studien) hos pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk GIST som tidligere har blitt behandlet med eller er intolerant overfor minst tre tidligere behandlinger med kjemoterapi-, inkludert behandling med imatinib, sunitinib og regorafenib. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere behandlingslinjer (3 versus ≥ 4) og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus (0 versus 1 eller 2).

Det primære effektmålet var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på sykdomsvurdering ved blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR) ved bruk av modifiserte RECIST 1.1-kriterier, der lymfeknuter og beinlesjoner ikke var mållesjoner og en progressivt voksende ny tumorknute innenfor en eksisterende tumormasse må oppfylle spesifikke kriterier for å anses som entydig bevis på progresjon. Sekundære effektoppunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR) ved BICR, total overlevelse (OS) og pasientrapportert helsetilstand, fysisk funksjon (PF) og rollefunksjon (RF).

Deltakerne ble randomisert til å motta 150 mg QINLOCK (n=85) eller placebo (n=44) oralt én gang daglig administrert i kontinuerlige 28-dagers sykluser. Behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandlingsarmene ble avblindet på tidspunktet for sykdomsprogresjon som vurdert av BICR-gjennomgang, og alle pasienter i placeboarmen ble tilbudt å bytte til QINLOCK.

Demografiske egenskaper var en median alder på 60 år (29 til 83 år) med 79 (61,2 %) av pasientene i alderen 18–64 år, 32 (24,8 %) av pasientene i alderen 65–74 år, og 18 (13,9 %) pasienter i alderen ≥ 75 år (ingen pasienter ≥ 85 år ble randomisert), menn (56,6 %), hvite (75,2 %) og ECOG-funksjonsstatus på 0 (41,9 %), 1 (49,6 %), eller 2 (8,5 %). Sekstitre prosent (63 %) av pasientene hadde fått tre tidligere behandlinger med kjemoterapi og omtrent 37 % hadde fått fire eller flere tidligere behandlinger med kjemoterapi. Sekstiseks prosent (66 %) av pasientene som var randomisert til placebo, byttet til QINLOCK i løpet av den åpne studieperioden.

Ved primæranalysen (cut-off-dato for data 31. mai 2019) ble QINLOCK sammenlignet med placebo i INVICTUS-studien. QINLOCK viste effekt i alle vurderte pasientundergrupper for PFS. Median PFS bestemt av BICR (måneder) (95 % KI) var 6,3 (4,6, 6,9) for QINLOCK versus 1,0 (0,9, 1,7) for placebo, HR (95 % KI) 0,15 (0,09, 0,25) p-verdi $<0,0001$. Det sekundære endepunktet ORR (%) var 9,4 (4,2, 18) for QINLOCK versus 0 (0, 8) for placebo, p-verdi 0,0504 og ikke statistisk signifikant. Median OS (måneder) (95 % KI) var 15,1 (12,3, 15,1) for QINLOCK versus 6,6 (4,1, 11,6) for placebo, nominell p-verdi 0,0004. OS ble ikke evaluert for statistisk signifikans som følge av sekvensiell testingsprosedyre for de sekundære endepunktene ORR og OS.

PFS, ORR og OS resultater av en nyere cut-off for data (10. august 2020) er vist i tabell 3 og figur 1 og 2. PFS-resultatene var like på tvers av undergrupper basert på alder, kjønn, region, ECOG-status og antall tidligere terapiliner.

Tabell 3: INVICTUS effektresultater (per 10. august 2020)

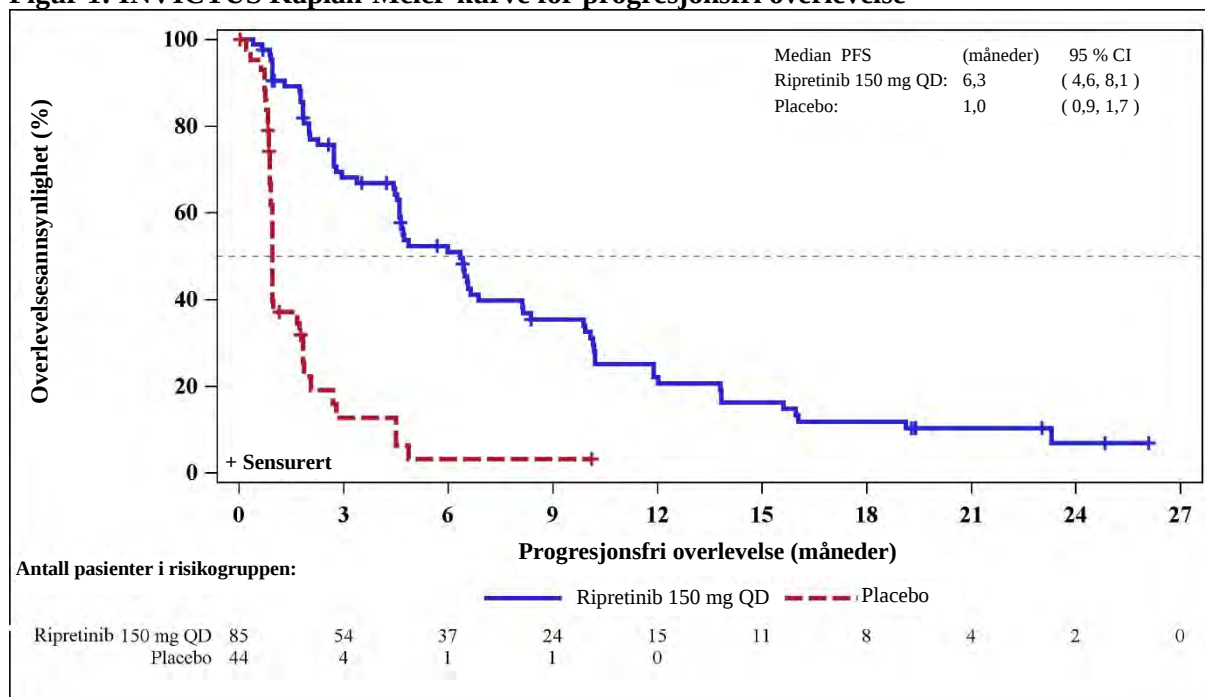
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS ^a		
Antall hendelser (%)	68 (80)	37 (84)
Sykdomsprogresjon	62 (73)	32 (73)
Dødsfall	6 (7)	5 (11)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
HR (95 % KI) ^b	0,16 (0,10, 0,27)	
ORR ^a		
ORR (%)	11,8	0 %
(95 % CI)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
OS		
Antall dødsfall (%)	44 (52)	35 (80)
Median OS, (måneder) (95 % KI)	18,2 (13,1, NE)	6,3 (4,1, 10,0)
HR (95 % KI) ^b	0.42 (0.27, 0.67)	

BICR = blindet uavhengig sentral gjennomgang; CI = konfidensintervall, HR = fareforhold, ORR = objektiv responsrate, NE = ikke estimatbar, PFS = progresjonsfri overlevelse, OS = generell overlevelse

^a Vurdert per BICR.

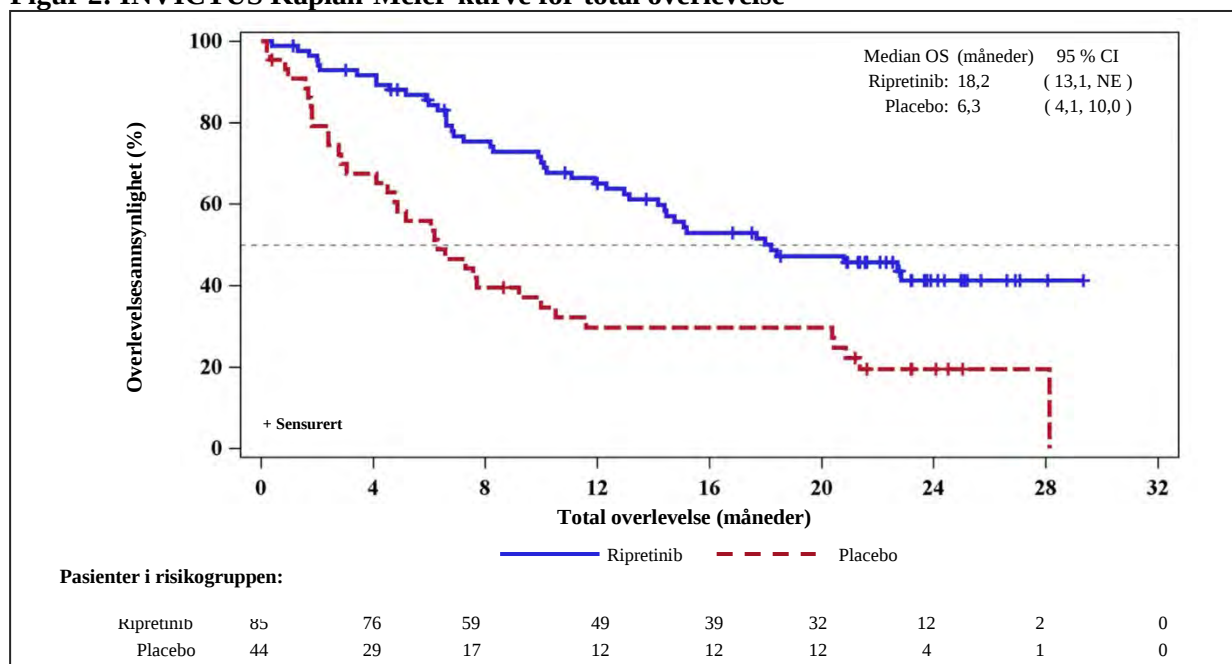
^b Hazard ratio er basert på Cox proporsjonal regresjonsmodell. Denne modellen inkluderer stratifiseringsfaktorer for behandling og randomisering som faste faktorer.

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



^a Cut-off for data 10. august 2020

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



^a Cut-off for data 10. august 2020

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med QINLOCK i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen i behandlingen av GIST (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ripretinib når høyeste plasmakonsentrasjon med en median på 4 timer etter oral administrering av enkeltdose ripretinib 150 mg (gitt som tre tabletter som hver inneholder 50 mg). Gjennomsnittlig (CV-%) AUC_{0-∞} etter én enkelt dose på 150 mg ripretinib var henholdsvis 9 856 (39 %) og 8 146 (56 %) ng•h/ml for ripretinib og DP-5439.

Administrering med et fettriikt måltid økte ripretinib AUC₀₋₂₄ og C_{max} med henholdsvis 30 % og 22 %. DP-5439 AUC₀₋₂₄ og C_{max} økte med henholdsvis 47 % og 66 %.

Distribusjon

Både ripretinib og dets aktive metabolitt DP-5439 er ≥ 99 % bundet til plasmaproteiner. Gjennomsnittlig (CV %) tilsynelatende distribusjonsvolum (V_{ss}/F) er ca. 302 (35 %) L for ripretinib og 491 (38 %) L for DP-5439.

Biotransformasjon

CYP3A4/5 er den viktigste metabolisatoren av ripretinib og dens aktive metabolitt DP-5439, mens CYP2C8 og CYP2D6 bidrar i mindre grad.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon av en enkeltdoseripretinib 150 mg hos mennesker var gjennomsnittlig (CV %) tilsynelatende oral clearance (CL/F) henholdsvis 15,2 (39 %) og 17,9 (56 %) L/t for ripretinib og DP-5439. Gjennomsnittlig (CV %) halveringstid (t_{1/2}) var henholdsvis 12,6 (17 %) og 15,6 (23 %) timer for ripretinib og DP-5439.

Systemisk eliminasjon av ripretinib skjer i liten grad via nyrene med 0,02 % og 0,1 % av ripretinib-dosen utskilt som henholdsvis ripretinib og DP-5439, i urin og 34 % og 6 % av ripretinib-dosen utskilt som henholdsvis ripretinib og DP-5439 i avføring.

Doseproporsjonalitet

Over doseområdet 20–250 mg, så det ut som at konsentrasjonen av ripretinib og DP-5439 PK var mindre enn doseproporsjonal, spesielt ved ripretinib doser høyere enn 150 mg.

Tidsavhengighet

Steady-state konsentrasjoner oppnås innen 14 dager.

Spesielle populasjoner

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til QINLOCK ble observert basert på alder (19 til 87 år), kjønn, rase (hvit, svart og asiatisk), kroppsvekt (39 til 138 kg) og tumor (GIST eller andre solide tumorer).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

I kliniske studier ble det ikke observert noen relevante forskjeller i eksponering mellom pasienter med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr 30 til 89 ml/min estimert med Cockcroft-Gault) og pasienter med normal nyrefunksjon. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse anbefales ingen dosejustering hos pasienter med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon. Informasjon om farmakokinetikken og sikkerheten til QINLOCK hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr 15 til 29 ml/min estimert med Cockcroft-Gault) er begrenset. Ingen doseringsanbefalinger kan gis for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Effekten av varierende grader av nedsatt leverfunksjon som definert av Child-Pugh-klassifiseringen på farmakokinetikken til ripretinib og DP-5439 ble undersøkt i en klinisk studie (studie DCC-2618-01-004). Hos deltakere med lett nedsatt leverfunksjon var det ingen innvirkning på farmakokinetikken til ripretinib eller DP-5439. Hos deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon var ripretinibs $AUC_{0-t_{last}}$ omtrent 99 % høyere mens C_{max} var uendret sammenlignet med matchede friske deltakere. Kombinert $AUC_{0-t_{last}}$ for ripretinib og DP-5439 var ca. 51 % høyere. Hos deltakere med alvorlig nedsatt leverfunksjon var ripretinibs $AUC_{0-t_{last}}$ ca. 163 % høyere, C_{max} ca. 24 % lavere og kombinert $AUC_{0-t_{last}}$ for ripretinib og DP-5439 var ca. 37 % høyere, sammenlignet med matchede friske deltakere. Den observerte størrelsen på økningen i ripretinibeksponering er sannsynligvis ikke klinisk relevant basert på den kjente sikkerhetsprofilen til ripretinib. Fraksjon av ubundet ripretinib og DP-5439 var svært varierende og ingen trend var synlig mellom proteinbinding og grad av nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med lett nedsatt (Child-Pugh A), moderat nedsatt (Child-Pugh B) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til ripretinib ble vurdert hos rotter og hunder med opptil 13 ukers varighet. Inflamatoriske responser korrelert med hudforandringer (misfarging, lesjoner) ble registrert hos rotter (ca. 1,12 ganger eksponering hos menneske ved 150 mg én gang daglig). Forhøyet leverenzymaktivitet ble rapportert hos begge arter (ca. 1,12 og 1,3 ganger human eksponering ved 150 mg én gang daglig for henholdsvis rotter og hunder). Gastrointestinale effekter ble sett hos hunder (oppkast og/eller unormal avføring) (ca. 1,3 ganger human eksponering ved 150 mg én gang daglig), samt inflamatoriske responser i form av hudlesjoner (ca. 0,14 ganger human eksponering ved 150 mg én gang daglig).

Karsinogenitet

Karsinogenisitetstudier har ikke blitt utført med ripretinib.

Gentoksisitet

Ripretinib ga positivt resultat i en *in vitro* mikronukleusanalyse. Ripretinib var ikke mutagent i en *in vitro*-analyse av bakteriell reversmutasjon (Ames test) eller i en *in vivo* mikronukleustest i benmarg hos rotte. Dette viser fravær av betydelig gentoksisk risiko.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Dedikerte fertilitetsstudier hos hann- og hunndyr ble ikke utført med ripretinib. Men i en 13-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos hannrotter, ble det funnet degenerasjon i seminiferøst epitel i testiklene, og cellulære rester av epididymis hos hanner som ble administrert 30 eller 300 mg/kg/dag, men det ble bare ansett å være av tilstrekkelig alvorlighetsgrad til å påvirke reproduksjon ved dose 300 mg/kg/dag (ca. 1,4 ganger human eksponering ved 150 mg én gang daglig).

I en pivotal embryoføtal utviklingsstudie var ripretinib teratogent hos rotter, hvilket induserte doserelaterte misdannelser primært assosiert med indre organer og skjelett ved en maternal dose på 20 mg/kg/dag (ca. 1,0 ganger human eksponering ved 150 mg én gang daglig). I tillegg ble skjelettvariasjoner observert allerede ved 5 mg/kg/dag. NOAEL for utviklingstoksisitet av ripretinib ble derfor etablert ved 1 mg/kg/dag (ca. 0,02 ganger human eksponering ved 150 mg én gang daglig).

Studier som undersøkte effektene av ripretinib på pre-/postnatal utvikling ble ikke utført.

Fototoksisitet

Ripretinib har et potensial for fotoirritasjon/fototoksisitet basert på absorpsjon i UV-synlig område (over 290 nm). *In vitro* fototoksitetsvurdering i 3T3 fibroblastceller fra mus tyder på at ripretinib har potensial for fototoksisitet ved klinisk relevante konsentrasjoner etter eksponering for UVA- og UVB-stråling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Krospovidon (E 1202)
Hypromelloseacetatsuksinat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat (E 470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Silika, kolloidal hydratisert (E 551)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser knyttet til temperatur. Oppbevares i originalemballasje og hold flasken tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit høytetthets polyetylenflaske (HDPE) med aluminiumsfolie/polyetylen (PE) forsegling og en hvit polypropylen (PP) barnesikker lukking, sammen med en PE-tørkemiddelbeholder som inneholder silikagel. Hver flaske inneholder 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkeren ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

QINLOCK 50 mg tabletter
ripretinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg ripterinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen og hold flasken tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

QINLOCK 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode, inkludert unik identifikator.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKENS ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

QINLOCK 50 mg tabletter
ripretinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg ripterinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen og hold flasken tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1569/001 30 tabletter

EU/1/21/1569/002 90 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

QINLOCK 50 mg tabletter ripretinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se slutten av pkt. 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner på dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva QINLOCK er og hva det brukes for
2. Hva du må vite før du bruker QINLOCK
3. Hvordan du bruker QINLOCK
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer QINLOCK
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva QINLOCK er og hva det brukes for

QINLOCK er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet ripretinib, en proteinkinasehemmer. Proteinkinasehemmere brukes til å behandle kreft ved å stoppe aktiviteten til visse proteiner som er involvert i veksten og spredningen av kreftceller.

QINLOCK brukes til å behandle **voksne** med **gastrointestinal stromal tumor (GIST)**, en sjelden type **kreft i fordøyelsessystemet, inkludert mage og tarm**, som har:

- spredning til andre deler av kroppen eller som ikke kan fjernes ved kirurgi
- blitt behandlet med minst tre tidligere kreftmedisiner, inkludert imatinib.

Spør legen din hvis du har spørsmål om hvordan QINLOCK virker eller hvorfor dette legemidlet er foreskrevet for deg.

2. Hva du må vite før du bruker QINLOCK

Bruk ikke QINLOCK

- dersom du er **allergisk overfor ripretinib** eller **noen av de andre innholdsstoffene** i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du tar QINLOCK, snakk med lege eller apotek hvis du har en historikk med:

- høyt blodtrykk. Legen din vil overvåke blodtrykket ditt før og under behandling med QINLOCK og kan gi deg et legemiddel for å behandle høyt blodtrykk, om nødvendig.
- hjertetilstander. Legen din kan utføre ytterligere tester for å vurdere hvordan hjertet ditt fungerer før og under behandlingen med QINLOCK.

- nyre- eller leverproblemer.

Når du tar QINLOCK, snakk med lege eller apotek dersom:

- du merker rødhet, smerte, hevelse eller blemmer på håndflatene eller fotsålene. Dette er et hudproblem kalt Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrom (PPES). Legen din kan fortsette behandlingen, endre dosen eller stoppe behandlingen til tilstanden din blir bedre (se pkt. 4),
- du merker uventede hudforandringer som en ny vorte, åpent sår eller rødaktig klump som blør eller ikke gror, eller endring i størrelse eller farge på en føflekk. QINLOCK kan øke risikoen for enkelte typer hudkreft (se pkt. 4). Legen din vil sjekke huden din når du starter behandling med QINLOCK og rutinemessig under behandling. Det er viktig at du sjekker huden din regelmessig,
- du har sår etter en nylig operasjon som ikke gror som forventet. QINLOCK kan påvirke måten sårene leges på. Legen din kan bestemme seg for å midlertidig stoppe behandlingen med QINLOCK noen dager før operasjonen og til såret er grodd etter operasjonen. Legen vil bestemme når QINLOCK skal startes på nytt. Det er viktig at du informerer legen din hvis du har noen planlagte operasjoner i fremtiden,
- du føler deg trett, kortpustet, legger merke til utstikkende vener i halsen din, eller har hevelse i magen, anklene eller nedre del av bena mens du tar QINLOCK. Dette kan være symptomer på hjertesvikt (se pkt. 4),
- huden eller øynene dine blir mer følsomme for sollys eller andre former for lys. Ikke utsett deg selv for direkte sollys, sollamper og andre kilder til ultrafiolett stråling når du tar dette legemidlet. Du bør bruke beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor når du utsettes for sterkt sollys.

Viktig informasjon for menn og kvinner om prevensjon

QINLOCK kan skade ditt ufødte barn. **Ikke** bli gravid mens du tar QINLOCK. Bruk effektiv prevensjon under behandling og i minst én uke etter den siste dosen av QINLOCK hvis du er en kvinne som an bli gravid eller mann med en kvinnelig partner som kan bli gravid. Hvis du bruker hormonell prevensjon, legg til en barriereprevensjon (som kondomer). Se pkt. «Prevensjon, graviditet, amming og fertilitet».

Barn og ungdom

Ikke gi denne medisinen til barn og ungdom under 18 år fordi den ikke er studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og QINLOCK

Snakk deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

QINLOCK kan påvirke måten noen legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke måten QINLOCK virker.

Du må spesielt **informere legen din** dersom du tar noe av det følgende:

- legemidler som brukes til å behandle soppsinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol)
- legemidler som brukes til å behandle bakterielle infeksjoner (f.eks. erytromycin, klaritromycin, rifampicin)
- legemidler som brukes til å behandle hiv (f.eks. ritonavir, efavirenz, etravirin)
- legemidler som brukes mot epilepsi (f.eks. fenytoin, karbamazepin), fenobarbital)
- legemidler som brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag (f.eks. digoksin)
- legemidler som brukes til å forhindre slag eller skadelige blodpropper (f.eks. dabigatraneteksilat)

- legemidler som brukes til å senke høy kolesterol (f.eks. rosuvastatin)
- legemidler som brukes til å redusere blodsukker eller behandle diabetes (f.eks. repaglinid eller metformin)
- legemidler som brukes til å behandle alvorlig tarm- og revmatisk leddbetennelse (f.eks. sulfasalazin)
- legemidler som brukes til å behandle kreft (f.eks. paclitaxel eller irinotecan)
- legemidler som brukes for å hindre organavstøtning (f.eks. cyklosporin, tacrolimus)
- legemidler som brukes til å behandle lavt antall blodplater i blodet (f.eks. eltrombopag)
- legemidler som brukes til å behandle muskelspasmer (f.eks. tizanidin)
- legemidler som brukes til å lette engstelse før prosedyrer (f.eks. midazolam)
- urtepreparater som brukes til å behandle depresjon og angst som inneholder johannesurt (*hypericum perforatum*).

QINLOCK sammen med mat og drikke

Grapefruktjuice kan endre mengden QINLOCK i kroppen din. Det anbefales ikke å drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt under behandling med dette legemidlet.

Prevensjon, graviditet, amming og fertilitet

Prevensjon

Både kvinner som kan bli gravide og menn bør bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter avsluttet behandling. Hvis hormonell prevensjon brukes, skal det legges til en barrieremetode (som kondomer).

Graviditet

Hvis du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, bør du ikke ta dette legemidlet, med mindre din lege har bestemt at behandling med QINLOCK er klart nødvendig. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Ikke bli gravid mens du behandles med QINLOCK.

Hvis du er en mannlig pasient med en partner som enten er gravid eller som kan bli gravid, må du bruke en barrieremetode som prevensjon (f.eks. kondomer) under samleie og i minst én uke etter fullført behandling. Dette legemidlet kan skade det ufødte barnet.

Hvis du er mann og din kvinnelige partner blir gravid under behandlingen med QINLOCK, må du straks si fra til legen.

Kvinner som kan få barn, må ta en graviditetstest før behandlingsstart med QINLOCK og under behandlingen.

Amming

Du må ikke amme babyen under behandling med QINLOCK og i minst én uke etter fullført behandling, da dette legemidlet kan forårsake **alvorlige bivirkninger** hos babyen. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme.

Fertilitet

QINLOCK kan påvirke fertiliteten hos menn og kvinner. Be legen din om råd før du bruker QINLOCK.

Kjøring og bruk av maskiner

QINLOCK påvirker ikke direkte din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du føler deg uvel eller svært sliten mens du behandles med QINLOCK, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg trygg på å gjøre det.

QINLOCK inneholder laktose

Dersom du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker QINLOCK

QINLOCK vil bli foreskrevet til deg av en lege med erfaring i bruk av legemidler til behandling av kreft.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte daglige dosen er **tre 50 mg tabletter** (150 mg) én gang daglig. **Ta** tablettene til **samme tid hver dag** med eller uten mat. Svelg tablettene hele med et glass vann, og ikke tygg, del eller knus tablettene. Ikke ta tabletter som er brukket, sprukket eller på annen måte skadet på grunn av ukjente effekter av å ta tabletter som ikke er hele.

Hvis du må ta visse andre legemidler på samme tid som QINLOCK, kan legen endre dosen til tre 50 mg tabletter (150 mg) to ganger daglig.

Du vil vanligvis ta QINLOCK så lenge du drar nytte av det og ikke lider av uakseptable bivirkninger (se pkt. 4). Legen kan imidlertid redusere dosen din, eller kan bestemme seg for å avbryte eller stoppe behandlingen midlertidig eller permanent om nødvendig.

Hvis du har nyre- eller alvorlige leverproblemer

Legen vil overvåke nyre- eller leverfunksjonen din nærmere mens du behandles med QINLOCK.

Hvis du tar QINLOCK mer enn du skal

Hvis du ved et uhell har tatt for mange tabletter, **oppsøk lege omgående**.

Dersom du har glemt å ta QINLOCK

Hva du skal gjøre hvis du glemmer å ta dette legemidlet, avhenger av når du husker dosen som har blitt glemt. Hvis det er:

- 8 timer eller mindre (4 timer eller mindre for 150 mg to ganger daglige doser) etter at den skulle ha blitt tatt, skal du ta den glemte dosen så snart du husker det. Ta den neste dosen til vanlig tid.
- mer enn 8 timer etter (mer enn 4 timer for 150 mg to ganger daglig doser) tiden det skulle ha blitt tatt, skal du hoppe over den glemte dosen. Ta neste dose til vanlig tid.

Ikke ta dobbel dose for å erstatte en glemt dose.

Hvis du er syk når du tar QINLOCK

Dersom du kaster opp etter å ha tatt dette legemidlet, må du **ikke** ta en ekstra dose, men fortsette som normalt. Ta neste dose med tabletter neste dag til vanlig tid og fortell legen at du har kastet opp.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Oppsøk øyeblikkelig legehjelp hvis du opplever noen av følgende **alvorlige bivirkninger** (se pkt 2):

- **Hudproblemer** (kalt PPES)

PPES er en svært vanlig bivirkning når du tar dette legemidlet. Hvis du utvikler:

- rødhet, smerte, hevelse eller blemmer på håndflatene eller fotsålene.

Legen din kan fortsette behandlingen, endre dosen eller stoppe behandlingen til tilstanden din blir bedre.

- **Høyt blodtrykk**

Høyt blodtrykk er en svært vanlig bivirkning når du tar dette legemidlet. Hvis du utvikler:

- hodepine, uklarhet eller svimmelhet. Dette kan være symptomer på høyt blodtrykk.

Legen din kan endre dosen eller stoppe behandlingen til tilstanden din blir bedre.

- **Hjerteproblemer (hjertesvikt)**

Hjertesvikt er en vanlig bivirkning når du tar dette legemidlet. Hvis du:

- er veldig trett, kortpustet, har hovne føtter og/eller ankler,

kan dette være symptomer på hjerteproblemer.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever:

- **Hudkreft**

Behandling med QINLOCK kan resultere i visse typer hudkreft, som for eksempel plateepitelkarsinom i hud og føflekkreft (melanom). Snakk med lege dersom du merker hudforandringer under behandlingen, inkludert en ny vorte, åpent sår eller rødlig klump som blør eller ikke gror, eller endring i størrelse eller farge på en føflekk. Legen din vil sjekke huden din når du starter behandling med QINLOCK og rutinemessig under behandling (se pkt. 2).

Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- forstoppelse
- diaré
- oppkast
- leddsmerter
- hodepine
- kortpustethet
- blodprøver som viser økt belastning på lever og høye nivåer av bilirubin, et stoff som produseres av leveren
- blodprøver som viser økte nivåer av lipase, et enzym som er involvert i fordøyelsen
- blodprøver som viser reduserte nivåer av fosfat
- trøtthet
- hårtap
- muskelsmerter
- vekttap
- muskelspasmer
- tørr hud
- ryggsmarter
- hoste
- hevelse i hender og nedre ben
- smerter i hender eller føtter
- kløe
- hudlesjoner som ikke er kreft

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- sår i munnen
- mage (abdomale) smerter
- svekkelse av perifere nerver (nummenhet og prikking i føtter eller hender, brennende, stikkende eller skytende smerte i berørte områder, tap av balanse og koordinasjon, og muskelsvakhet, spesielt i føttene)
- hudreaksjoner som flassing og betennelse i huden, utslett karakterisert av et flatt, rødt område på huden som er dekket av små hevelser eller akne
- unormal levertest (mulig leverskade vist ved blodprøve)
- depresjon
- underaktiv skjoldbruskkjertel
- svakhet
- brystmerter
- rask hjerterefrekvens

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale rapporteringssystemet](#) som er oppført i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer QINLOCK

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på eskens og flaskens etikett med EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser knyttet til temperatur.

Oppbevares i originalemballasjen og hold flasken tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager at flasken er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva QINLOCK inneholder

- Virkestoffet er ripretinib. Hver tablett inneholder 50 mg ripretinib.
- Andre innholdsstoffer er crospovidon (E 1202), hypromelloseacetatsuccinat, laktose monohydrat, magnesiumstearat (E 470b), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460) og kolloidalt hydrert silika (E 551) (se pkt. 2 «QINLOCK inneholder laktose»).

Hvordan QINLOCK ser ut og innholdet i pakningen

QINLOCK-tabletter er hvite til off-white, ovale i form og preget med «DC1» på den ene siden.

Hver flaske er barnesikret og inneholder 30 eller 90 tabletter og et tørkemiddel. Flaskene er utstyrt med en forsegling i aluminiumsfolie/polyetylen (PE). Tørkemiddelet er et fuktabsorberende materiale som er fylt i en liten beholder for å beskytte tablettene mot fuktighet. Oppbevar alltid posen med tørkemiddel i flasken, og ikke spis den.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.