

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QINLOCK 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di ripretinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 179 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di forma ovale da bianca a biancastra, di dimensioni pari a circa 9 × 17 mm, con impresso "DC1" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

QINLOCK è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

QINLOCK deve essere prescritto da medici specializzati nella somministrazione di farmaci antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 150 mg di ripretinib (tre compresse da 50 mg) una volta al giorno alla stessa ora, durante o fuori dai pasti.

Se dimentica una dose di QINLOCK entro 8 ore dall'orario di assunzione abituale, il paziente deve essere istruito ad assumerla il prima possibile e poi assumere la dose successiva all'orario regolarmente previsto. Se dimentica di assumere una dose per più di 8 ore dall'orario di assunzione abituale, il paziente deve essere istruito a non assumere la dose dimenticata e a riprendere semplicemente il normale programma di assunzione il giorno successivo.

In caso di vomito dopo la somministrazione di QINLOCK, il paziente non deve assumere una dose sostitutiva e deve riprendere il programma di assunzione il giorno successivo all'orario abituale.

Il trattamento con QINLOCK deve continuare finché si osservano benefici o fino all'insorgere di tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti della posologia

Può rendersi necessario sospendere l'assunzione della dose o ridurla in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali. La riduzione della dose raccomandata in caso di reazioni avverse è di 100 mg per via orale, una volta al giorno.

QINLOCK deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che non sono in grado di tollerare la dose di 100 mg per via orale una volta al giorno. Gli aggiustamenti della dose raccomandati per QINLOCK in caso di reazioni avverse sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1. Aggiustamenti della dose raccomandati in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Severità^a	Aggiustamenti della dose di QINLOCK
Eritrodisestesia palmo-plantare (PPES) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Grado 2	- Sospendere finché la severità scende al grado ≤ 1 o al basale. Se si risolve entro 7 giorni, riprendere alla stessa dose, altrimenti riprendere alla dose ridotta. - Se si mantiene al grado ≤ 1 o al basale per almeno 28 giorni, considerare l'aumento della dose. - Se la PPES si ripresenta, sospendere finché la severità scende al grado ≤ 1 o al basale e poi riprendere a una dose ridotta, indipendentemente dal tempo necessario per il miglioramento.
	Grado 3	- Sospendere per almeno 7 giorni o finché la severità scende al grado ≤ 1 o al basale (massimo 28 giorni). Riprendere a una dose ridotta. - Se si mantiene al grado ≤ 1 o al basale per almeno 28 giorni, considerare l'aumento della dose.
Ipertensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Grado 3	- In presenza di sintomi, attendere la scomparsa dei sintomi e il controllo della pressione arteriosa. - Se la pressione arteriosa è controllata fino al grado ≤ 1 o al basale, riprendere alla stessa dose; altrimenti riprendere alla dose ridotta. - Se si ripresenta ipertensione di grado 3, attendere la scomparsa dei sintomi e il controllo della pressione arteriosa. Riprendere a una dose ridotta.
	Grado 4	Interrompere definitivamente.
Disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente.
Artralgia o mialgia (vedere paragrafo 4.8)	Grado 2	- Sospendere finché la severità scende al grado ≤ 1 o al basale. Se si risolve entro 7 giorni, riprendere alla stessa dose; altrimenti riprendere alla dose ridotta. - Se si mantiene al grado ≤ 1 o al basale per almeno 28 giorni, considerare l'aumento della dose. - Se l'artralgia o la mialgia si ripresenta, sospendere finché la severità scende al grado ≤ 1 o al basale e poi riprendere a una dose ridotta, indipendentemente dal tempo necessario per il miglioramento.
	Grado 3	- Sospendere per almeno 7 giorni o finché la severità scende al grado ≤ 1 o al basale (massimo 28 giorni). Riprendere a una dose ridotta. - Se si mantiene al grado ≤ 1 o al basale per almeno 28 giorni, considerare l'aumento della dose.

Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o 4	- Sospendere finché la severità scende al grado ≤ 1 o al basale (massimo 28 giorni) e poi riprendere a una dose ridotta; altrimenti interrompere definitivamente. - Valutare la possibilità di un nuovo aumento della dose se la reazione avversa non si ripresenta per almeno 28 giorni. - In caso di reazione di grado 3 o 4, interrompere definitivamente il trattamento.
--	-------------	--

^a Classificata secondo i National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Medicinali concomitanti

I medicinali concomitanti che sono induttori potenti o moderati di CYP3A devono essere evitati (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se deve essere somministrato in concomitanza un induttore potente o moderato di CYP3A, la frequenza di somministrazione di QINLOCK può essere aumentata durante il periodo di somministrazione concomitante. Per gli induttori potenti, la dose può essere aumentata da 150 mg una volta al giorno a 150 mg due volte al giorno. Per i pazienti che assumono QINLOCK due volte al giorno, se dimentica una dose entro 4 ore dall'orario di assunzione abituale, il paziente deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata il prima possibile e poi assumere la dose successiva all'orario regolarmente previsto. Se dimentica una dose per più di 4 ore dall'orario di assunzione abituale, il paziente deve essere istruito a non assumere la dose dimenticata e a riprendere semplicemente il normale programma di assunzione. In questi pazienti si raccomanda un attento monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza generali.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili solo dati clinici limitati in pazienti con compromissione renale severa [clearance della creatinina (CLcr) <30 mL/min]. Non è stata stabilita una dose raccomandata di QINLOCK in pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. Non è stata stabilita una dose raccomandata di QINLOCK in pazienti con compromissione epatica moderata o grave. In questi pazienti si raccomanda un attento monitoraggio della sicurezza generale (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra i pazienti anziani (età >65 anni) e i pazienti più giovani (età ≤ 65 e ≥ 18 anni) (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di QINLOCK nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

QINLOCK è destinato all'uso orale.

Le compresse devono essere assunte ogni giorno alla stessa ora con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

I medici prescrittori devono istruire i pazienti a deglutire le compresse intere e a non masticarle, dividerle o frantumarle. I pazienti non devono ingerire compresse rotte, incrinate o danneggiate in altro modo, poiché i potenziali effetti di queste alterazioni non sono stati valutati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sindrome da eritrodismestesia palmo-plantare (PPES)

In pazienti trattati con ripretinib è stata riscontrata PPES (vedere paragrafo 4.8). A seconda della severità, ripretinib deve essere sospeso e quindi ripreso alla stessa dose o a una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

È stata osservata ipertensione con ripretinib (vedere paragrafo 4.8). Non iniziare il trattamento con ripretinib se la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata. La pressione arteriosa deve essere monitorata come clinicamente indicato. A seconda della severità, ripretinib deve essere sospeso e quindi ripreso alla stessa dose o a una dose ridotta, oppure interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Con ripretinib è stata osservata insufficienza cardiaca (comprendente insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca acuta, insufficienza del ventricolo sinistro acuta e disfunzione diastolica) (vedere paragrafo 4.8). Valutare la frazione di eiezione mediante ecocardiogramma o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) prima di iniziare la terapia con ripretinib e durante il trattamento, come clinicamente indicato. Ripretinib deve essere sospeso definitivamente in caso di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2). La sicurezza di ripretinib non è stata valutata in pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro basale inferiore al 50%.

Tumori cutanei maligni

In pazienti trattati con ripretinib sono stati segnalati carcinoma cutaneo a cellule squamose (CuSCC) e melanoma (vedere paragrafo 4.8). Eseguire valutazioni dermatologiche all'inizio del trattamento con ripretinib e regolarmente durante il trattamento. Le lesioni cutanee sospette devono essere gestite con escissione ed esame dermatopatologico. Il trattamento con ripretinib deve proseguire alla stessa dose.

Complicanze del processo di guarigione delle ferite

Non sono stati condotti studi formali per valutare l'effetto di ripretinib sulla guarigione delle ferite. Nei pazienti che ricevono medicinali che inibiscono la via di segnalazione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) possono verificarsi complicanze del processo di guarigione delle ferite. Pertanto, ripretinib può influire negativamente sulla guarigione delle ferite.

Il trattamento con ripretinib deve essere sospeso per almeno 3 giorni prima e dopo un intervento chirurgico minore e per almeno 5 giorni prima e dopo un intervento chirurgico maggiore. Il trattamento con ripretinib può quindi riprendere dopo un intervento chirurgico se la valutazione clinica rileva l'adeguata guarigione della ferita.

Tossicità embrio-fetale

In base ai risultati degli studi sugli animali, ripretinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Si raccomanda di consigliare alle donne di evitare la gravidanza durante l'assunzione di ripretinib. Verificare lo stato di gravidanza delle donne in età fertile prima di iniziare la terapia con ripretinib e durante il trattamento. Le donne in età fertile e gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di ripretinib (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Gli effetti di ripretinib sui contraccettivi ormonali steroidei non sono stati studiati.

Se si utilizzano contraccettivi ormonali steroidei sistemici, si deve aggiungere un metodo contraccettivo di barriera.

Fototossicità

Ripretinib mostra una potenziale fototossicità (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda di consigliare ai pazienti di evitare o ridurre al minimo l'esposizione alla luce solare diretta, alle lampade solari e ad altre fonti di radiazioni ultraviolette a causa del rischio di fototossicità associato a ripretinib. I pazienti devono essere istruiti ad adottare misure quali indumenti protettivi (maniche lunghe e cappello) e creme solari con fattore di protezione elevato (SPF).

Inibitori e induttori di CYP3A

Ripretinib è un substrato di CYP3A. La somministrazione concomitante di ripretinib con l'inibitore potente di CYP3A e della glicoproteina P (P-gp) itraconazolo ha determinato un aumento dell'esposizione plasmatica a ripretinib (vedere paragrafo 4.5). È necessaria cautela quando si somministra ripretinib con inibitori potenti di CYP3A e P-gp.

La somministrazione concomitante di ripretinib con l'induttore potente di CYP3A rifampicina ha determinato una diminuzione dell'esposizione plasmatica a ripretinib. Pertanto, deve essere evitata la somministrazione cronica di induttori potenti o moderati di CYP3A con ripretinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

QINLOCK contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sia ripretinib sia il suo metabolita attivo DP-5439 sono eliminati principalmente da CYP3A4/5 e sono substrati della P-gp e della proteina di resistenza al carcinoma mammario (BCRP).

Effetti di altri medicinali su ripretinib

Effetto degli inibitori potenti di CYP3A/P-gp

La somministrazione concomitante di itraconazolo (inibitore potente di CYP3A e di P-gp) ha aumentato la C_{max} e l' $AUC_{0-\infty}$ di ripretinib rispettivamente del 36% e del 99%. La C_{max} di DP-5439 è rimasta invariata, mentre l' $AUC_{0-\infty}$ è aumentata del 99%. Gli inibitori potenti di CYP3A/P-gp (ad es. ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, itraconazolo, ritonavir, posaconazolo e voriconazolo) devono essere utilizzati con cautela e i pazienti devono essere monitorati. Non è raccomandata l'ingestione di succo di pompelmo.

Effetto degli induttori di CYP3A

La somministrazione concomitante di QINLOCK con l'induttore potente di CYP3A rifampicina ha ridotto la C_{max} e l' $AUC_{0-\infty}$ di ripretinib rispettivamente del 18% e del 61%, ha ridotto l' $AUC_{0-\infty}$ di DP-5439 del 57% e ha aumentato la C_{max} di DP-5439 del 37 %.

Pertanto deve essere evitato l'uso concomitante di QINLOCK con induttori potenti di CYP3A (ad es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) e con induttori moderati di CYP3A (ad es. efavirenz ed etravirina). Se deve essere somministrato in concomitanza un induttore potente o moderato di CYP3A, la frequenza di somministrazione di QINLOCK può essere aumentata durante il periodo di somministrazione concomitante. Per gli induttori potenti, la dose può essere aumentata da 150 mg una volta al giorno a 150 mg due volte al giorno. Per i pazienti che assumono QINLOCK due volte al giorno, se dimentica una dose entro 4 ore dall'orario di assunzione abituale, il paziente deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata il prima possibile e poi assumere la dose successiva all'orario regolarmente previsto. Se dimentica una dose per più di 4 ore dall'orario di

assunzione abituale, un paziente deve essere istruito a non assumere la dose dimenticata e a riprendere semplicemente il normale programma di assunzione. Monitorare la risposta clinica e la tollerabilità.

Effetto degli antiacidi

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nell'esposizione plasmatica a ripretinib e DP-5439 quando QINLOCK è stato somministrato in concomitanza con pantoprazolo (un inibitore della pompa protonica).

Sistemi di trasporto di agenti farmacologici

Sulla base di dati *in vitro*, i medicinali inibitori della BCRP (ad es. ciclosporina A, eltrombopag) devono essere usati con cautela in combinazione con QINLOCK, in quanto le concentrazioni plasmatiche di ripretinib o DP-5439 possono aumentare.

Effetti di ripretinib su altri medicinali

Substrati selettivi delle isoforme CYP

Studi *in vitro* hanno suggerito che ripretinib potrebbe inibire CYP2C8. QINLOCK deve essere usato con cautela in associazione a substrati di CYP2C8 (ad es. repaglinide, paclitaxel), in quanto la somministrazione concomitante può comportare una maggiore esposizione ai substrati di CYP2C8. L'effetto netto *in vivo* dell'inibizione di CYP3A4 nell'intestino e dell'induzione sistemica di CYP3A4 non è noto. Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di ripretinib con substrati sensibili di CYP3A4 con una finestra terapeutica ristretta (ad es. ciclosporina, tacrolimus) o che sono metabolizzati prevalentemente nell'intestino (ad es. midazolam).

Ripretinib e DP-5439 hanno indotto CYP2B6 *in vitro*. La somministrazione concomitante di ripretinib con substrati di CYP2B6 con un basso indice terapeutico (ad es. efavirenz) può causare perdita di efficacia di questi substrati.

Ripretinib e DP-5439 regolano negativamente CYP1A2 *in vitro*. La somministrazione concomitante di ripretinib con substrati di CYP1A2 con un basso indice terapeutico (ad es. tizanidina) può portare a un aumento delle concentrazioni; se ne raccomanda il monitoraggio.

Attualmente non è noto se ripretinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica; di conseguenza le donne che ne fanno uso devono integrarli con un metodo di barriera.

Sistemi di trasporto di agenti farmacologici

Studi *in vitro* hanno suggerito che ripretinib è un inibitore di P-gp e BCRP. DP-5439 è un substrato di P-gp e BCRP. DP-5439 è un inibitore della BCRP e della proteina di estrusione multifarmaco e tossine (MATE-1).

I medicinali substrati di P-gp con basso indice terapeutico (ad es. digossina, dabigatran etexilato) devono essere usati con cautela in associazione a QINLOCK a causa della probabilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati.

QINLOCK deve essere usato con cautela in associazione ai substrati della BCRP (ad es. rosuvastatina, sulfasalazina e irinotecan) e ai substrati di MATE-1 (ad es. metformina), in quanto la somministrazione concomitante di QINLOCK con i substrati di BCRP e MATE-1 può causare un aumento dell'esposizione a tali substrati. Non sono stati condotti studi clinici con substrati di BCRP o MATE-1.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

Le donne in età fertile e gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono essere informati del fatto che QINLOCK può causare danni al feto e devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di QINLOCK (vedere paragrafo 4.4)

Verificare lo stato di gravidanza delle donne in età fertile prima di iniziare la terapia con QINLOCK e durante il trattamento.

Gli effetti di QINLOCK sui contraccettivi ormonali steroidei non sono stati studiati. Aggiungere un metodo di barriera se si usano ormoni steroidei sistemici per la contraccezione.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ripretinib in donne in gravidanza non esistono.

In base al meccanismo d'azione, si sospetta che ripretinib causi danni al feto se somministrato durante la gravidanza, e gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). QINLOCK non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con ripretinib.

Allattamento

Non è noto se ripretinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con QINLOCK e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di ripretinib sulla fertilità umana. In base ai risultati degli studi sugli animali, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa dal trattamento con QINLOCK (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

QINLOCK non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti è stato segnalato affaticamento dopo la somministrazione di QINLOCK. Se un paziente avverte stanchezza, ciò può influire sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nello studio di fase 3 in doppio cieco, randomizzato (2:1) e controllato con placebo INVICTUS, 129 partecipanti con diagnosi di GIST avanzato che avevano fallito almeno 3 linee di trattamento approvate precedenti sono stati randomizzati a QINLOCK (n=85) o placebo (n=44) (vedere paragrafo 5.1). Nello studio di fase 1 DCC-2618-01-001 sono stati arruolati in totale 277 pazienti con neoplasie maligne avanzate e 218 pazienti sono stati trattati alla dose raccomandata per la fase 2 pari a 150 mg di QINLOCK una volta al giorno.

La durata mediana del trattamento con QINLOCK nel periodo in doppio cieco dello studio INVICTUS è stata di 5,49 mesi.

Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza ($\geq 25\%$) nei pazienti trattati con QINLOCK nella popolazione di sicurezza combinata ("pooled") (n=392) sono state stanchezza (51,0%), alopecia (50,8%), nausea (39,8%), mialgia (37,8%), stipsi (37,2%), diarrea (32,7%), PPES (29,8%), peso diminuito (26,5%) e vomito (25,8%).

Le reazioni avverse (frequenza da ≥ 10 a $< 25\%$) osservate nei pazienti trattati con QINLOCK nella popolazione di sicurezza combinata ("pooled") (n=392) sono state lipasi aumentata (23,7%), spasmi muscolari (23,7%), artralgia (21,2%), cefalea (20,7%), dispnea (20,2%), ipertensione (19,4%), cute secca (17,6%), dolore dorsale (15,6%), tosse (15,6%), bilirubina ematica aumentata (14,0%), edema periferico (13,8%), ipofosfatemia (12,2%), dolore a un arto (12,0%), prurito (11,0%) e cheratosi seborroica (11,0%).

Le reazioni avverse di grado 3/4 ($\geq 2\%$) osservate nei pazienti trattati con QINLOCK nella popolazione di sicurezza combinata ("pooled") (n=392) sono state lipasi aumentata (14,8%), anemia (14,0%), dolore addominale (8,2%), ipertensione (6,9%), affaticamento (4,1%), ipofosfatemia (4,1%), vomito

(2,6%), dispnea (2,0%), diarrea (2,0%) e bilirubina ematica aumentata (2,0%). Le reazioni avverse gravi ($\geq 1\%$) osservate nei pazienti trattati con QINLOCK sono state anemia (3,8%), dispnea (2,3%), vomito (2,0%), nausea (1,8%), stanchezza (1,5%), bilirubina ematica aumentata (1,3%), stipsi (1,0%) e debolezza muscolare (1,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza generale di QINLOCK si basa su dati aggregati relativi a 392 pazienti (popolazione di sicurezza combinata) ("pooled") che hanno ricevuto almeno una dose di QINLOCK. Sono stati condotti due studi clinici con QINLOCK in pazienti adulti affetti da neoplasie maligne in stadio avanzato, che costituiscono la base primaria della valutazione complessiva della sicurezza: uno studio registrativo di fase 3 in pazienti adulti affetti da GIST, lo studio DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (vedere paragrafo 5.1) e uno studio in aperto, di tipo first-in-human, in pazienti adulti affetti da neoplasie maligne in stadio avanzato (studio DCC-2618-01-001).

Il periodo in doppio cieco dello studio INVICTUS ha costituito la base primaria per la determinazione delle reazioni avverse. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento che sono risultati superiori almeno del 5% nel braccio di QINLOCK rispetto al braccio del placebo e quelli che sono risultati almeno 1,5 volte superiori nel braccio di QINLOCK rispetto al braccio del placebo nello studio INVICTUS sono stati considerati reazioni avverse al farmaco. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento identificati nello studio INVICTUS sono stati valutati anche nella popolazione di sicurezza combinata ("pooled") (n=392). Questi eventi sono stati considerati reazioni avverse al farmaco secondo la valutazione dello sponsor. Tali reazioni sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi, e per descrivere una determinata reazione e i relativi sinonimi e patologie correlate è stato usato il termine MedDRA più appropriato.

La severità delle reazioni avverse al farmaco è stata valutata sulla base dei Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), che definiscono il grado 1 lieve, il grado 2 moderato, il grado 3 grave, il grado 4 pericoloso per la vita e il grado 5 morte.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) e sono riportate nella tabella 2. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco segnalate in INVICTUS e nello studio DCC-2618-01-001

Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	
Molto comune	Cheratosi seborroica
Comune	Nevo melanocitico, papilloma cutaneo, carcinoma a cellule squamose della cute ^a , istiocitoma fibroso
Non comune	Melanoma maligno
Patologie endocrine	
Comune	Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipofosfatemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Neuropatia sensoriale periferica
Patologie cardiache	
Comune	Insufficienza cardiaca ^b , tachicardia
Patologie vascolari	
Molto comune	Ipertensione ^c
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	

Molto comune	Nausea, stipsi, diarrea, vomito
Comune	Stomatite, dolore addominale superiore
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Alopecia, PPES, cute secca, prurito
Comune	Ipercheratosi, eruzione cutanea maculopapulare, prurito generalizzato, dermatite acneiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Mialgia, spasmi muscolari, artralgia, dolore dorsale, dolore a un arto
Comune	Debolezza muscolare, dolore toracico muscoloscheletrico
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Stanchezza, edema periferico
Esami diagnostici	
Molto comune	Peso diminuito, lipasi aumentata, bilirubina ematica aumentata
Comune	Alanina aminotransferasi aumentata

^aCarcinoma a cellule squamose della cute (carcinoma a cellule squamose della cute, cheratoacantoma, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo)

^bInsufficienza cardiaca (insufficienza cardiaca, insufficienza acuta del ventricolo sinistro, insufficienza cardiaca acuta, disfunzione diastolica)

^cIpertensione (ipertensione, pressione arteriosa aumentata)

Descrizione di determinate reazioni avverse

Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)

Nel periodo in doppio cieco dello studio INVICTUS è stata segnalata PPES in 19 degli 85 pazienti del braccio di QINLOCK (22,4%) e in nessun paziente del braccio del placebo. La PPES ha portato all'interruzione della dose nell'1,2% dei pazienti, alla sospensione della dose nel 3,5% dei pazienti e alla riduzione della dose nel 2,4% dei pazienti. Tutti gli eventi sono stati di severità lieve o moderata (58% di grado 1 e 42% di grado 2).

Nella popolazione di sicurezza combinata ("pooled") la PPES si è verificata nel 29,8% dei 392 pazienti, comprese reazioni avverse di grado 3 nello 0,5% dei casi. Il tempo mediano di insorgenza e la durata del primo evento sono stati rispettivamente di 8,1 settimane (intervallo: da 0,3 settimane a 112,1 settimane) e 24,3 settimane (intervallo: da 0,9 settimane a 191,7 settimane). Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Ipertensione

Nel periodo in doppio cieco dello studio INVICTUS si è registrata una maggiore incidenza di ipertensione (tutti gli eventi indipendentemente dalla causalità) nei pazienti trattati con QINLOCK (15,3%) rispetto al 4,7% dei pazienti trattati con placebo.

Nella popolazione di sicurezza combinata ("pooled") l'ipertensione si è verificata nel 19,4% dei 392 pazienti, comprese reazioni avverse di grado 3 nel 6,9% dei casi. Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Insufficienza cardiaca

Nel periodo in doppio cieco dello studio INVICTUS l'insufficienza cardiaca (tutti gli eventi indipendentemente dalla causalità) si è verificata nell'1,2% degli 85 pazienti trattati con QINLOCK. L'insufficienza cardiaca ha portato all'interruzione della dose nell'1,2% degli 85 pazienti trattati con QINLOCK.

Nella popolazione di sicurezza combinata ("pooled") l'insufficienza cardiaca si è verificata nell'1,5% dei 392 pazienti, comprese reazioni avverse di grado 3 nell'1,0% dei casi.

Nella popolazione di sicurezza combinata ("pooled") erano disponibili un ecocardiogramma basale e almeno uno post-basale per 299 pazienti su 392. Nel 4,0% dei 299 pazienti si è verificata una riduzione di grado 3 della frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni.

Tumori cutanei maligni

Nel periodo in doppio cieco dello studio INVICTUS è stato segnalato CuSCC (tutti gli eventi indipendentemente dalla causalità) nel 5% degli 85 pazienti trattati con QINLOCK. Non sono stati segnalati casi di CuSCC nei pazienti trattati con placebo. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.2 e 4.4.

Nella popolazione di sicurezza combinata (“pooled”) il CuSCC si è verificato nell’8,7% dei 392 pazienti, comprese reazioni avverse di grado 3 nello 0,5% dei casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico noto per il sovradosaggio di QINLOCK.

In caso di sospetto sovradosaggio la somministrazione di QINLOCK deve essere interrotta immediatamente, un operatore sanitario professionista deve iniziare la migliore terapia di supporto disponibile e il paziente deve essere osservato fino alla stabilizzazione clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri inibitori delle proteinchinasi; codice ATC: L01EX19

Meccanismo d’azione

Ripretinib è un nuovo inibitore tirosinchinasico che inibisce la tirosinchinasi del recettore proto-oncogenico KIT, comprese mutazioni di tipo *wild type* (selvatico), primarie e secondarie. Ripretinib inibisce anche altre chinasi *in vitro*, come PDGFRB, TIE2, VEGFR2 e BRAF.

Efficacia e sicurezza clinica

INVICTUS (studio DCC-2618-03-001)

L’efficacia e la sicurezza di QINLOCK sono state valutate in uno studio randomizzato (2:1), in doppio cieco e controllato con placebo (studio INVICTUS) su pazienti affetti da GIST inoperabile, localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattati o intolleranti ad almeno 3 terapie antitumorali precedenti, compreso il trattamento con imatinib, sunitinib e regorafenib. La randomizzazione è stata stratificata in base alle linee terapeutiche precedenti (3 contro ≥ 4) e al *performance status* secondo l’Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 contro 1 o 2).

La misura dell’esito primario dell’efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), basata sulla valutazione della malattia mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri RECIST 1.1 modificati, in cui i linfonodi e le lesioni ossee non erano lesioni target e un nuovo nodulo tumorale in crescita progressiva all’interno di una massa tumorale preesistente deve soddisfare criteri specifici per essere considerato una prova inequivocabile di progressione. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano il tasso di risposta obiettiva (ORR) secondo BICR, la sopravvivenza globale (OS), lo stato di salute riferito dal paziente, la funzione fisica (PF) e la funzione di ruolo (RF).

I partecipanti sono stati randomizzati per ricevere 150 mg di QINLOCK (n=85) o placebo (n=44) per via orale una volta al giorno, somministrati in cicli continui di 28 giorni. Il trattamento proseguiva fino alla progressione della malattia o a una tossicità inaccettabile. I singoli bracci di trattamento sono stati portati in aperto al momento della progressione della malattia secondo la valutazione della BICR, e a tutti i pazienti trattati con placebo è stato offerto di passare a QINLOCK.

Le caratteristiche demografiche erano età mediana pari a 60 anni (29-83 anni) con 79 (61,2%) pazienti di età compresa tra 18 e 64 anni, 32 (24,8%) pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni e 18 (13,9%) pazienti di età ≥ 75 anni (non è stato randomizzato nessun paziente di età ≥ 85 anni); maschi (56,6%); bianchi (75,2%); *performance status* ECOG pari a 0 (41,9%), 1 (49,6%) o 2 (8,5%). Il 63% dei pazienti aveva ricevuto 3 terapie precedenti e circa il 37% aveva ricevuto 4 o più terapie precedenti. Il 66% dei pazienti randomizzati a placebo è passato a QINLOCK durante il periodo in aperto.

All'analisi primaria (data di rilevazione dei dati 31 maggio 2019) QINLOCK è stato confrontato con placebo nello studio INVICTUS. QINLOCK ha dimostrato beneficio in tutti i sottogruppi di pazienti di cui è stata valutata la PFS. La PFS mediana determinata dalla BICR (mesi) (IC 95%) è stata 6,3 (4,6, 6,9) per QINLOCK rispetto a 1,0 (0,9, 1,7) per il placebo, HR (IC 95%) 0,15 (0,09, 0,25), valore $p < 0,0001$. L'endpoint secondario ORR (%) è stato 9,4 (4,2, 18) per QINLOCK rispetto a 0 (0, 8) per il placebo, valore p 0,0504, non statisticamente significativo. L'OS mediana (mesi) (IC 95%) è stata 15,1 (12,3, 15,1) per QINLOCK rispetto a 6,6 (4,1, 11,6) per il placebo, valore p nominale 0,0004. L'OS non è stata valutata per la significatività statistica a seguito della procedura di valutazione sequenziale per gli endpoint secondari ORR e OS.

I risultati relativi a PFS, ORR e OS registrati a una data di rilevazione dei dati più recente (10 agosto 2020) sono riportati nella tabella 3 e nelle figure 1 e 2. I risultati della PFS sono stati simili nei sottogruppi in base a età, sesso, regione, status ECOG e numero di linee terapeutiche precedenti.

Tabella 3. Risultati di efficacia di INVICTUS (al 10 agosto 2020)

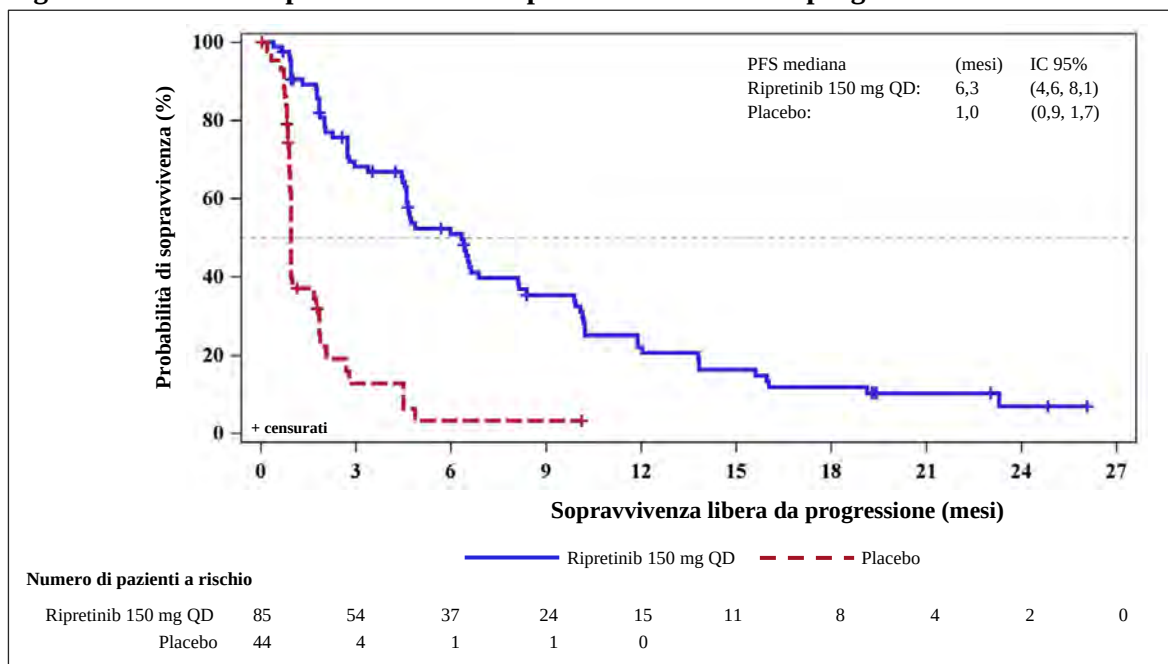
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS^a		
Numero di eventi (%)	68 (80)	37 (84)
Progressione di malattia	62 (73)	32 (73)
Decessi	6 (7)	5 (11)
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
HR (IC 95%) ^b	0,16 (0,10, 0,27)	
ORR^a		
ORR (%)	11,8	0
(IC 95%)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
OS		
Numero di decessi (%)	44 (52)	35 (80)
OS mediana (mesi) (IC 95%)	18,2 (13,1; NE)	6,3 (4,1, 10,0)
HR (IC 95%) ^b	0,42 (0,27, 0,67)	

BICR = revisione centralizzata indipendente in cieco; IC = intervallo di confidenza; HR = rapporto di rischio; ORR = tasso di risposta obiettiva; NE = non stimabile; PFS = sopravvivenza libera da progressione; OS = sopravvivenza globale

^a Valutata dalla BICR.

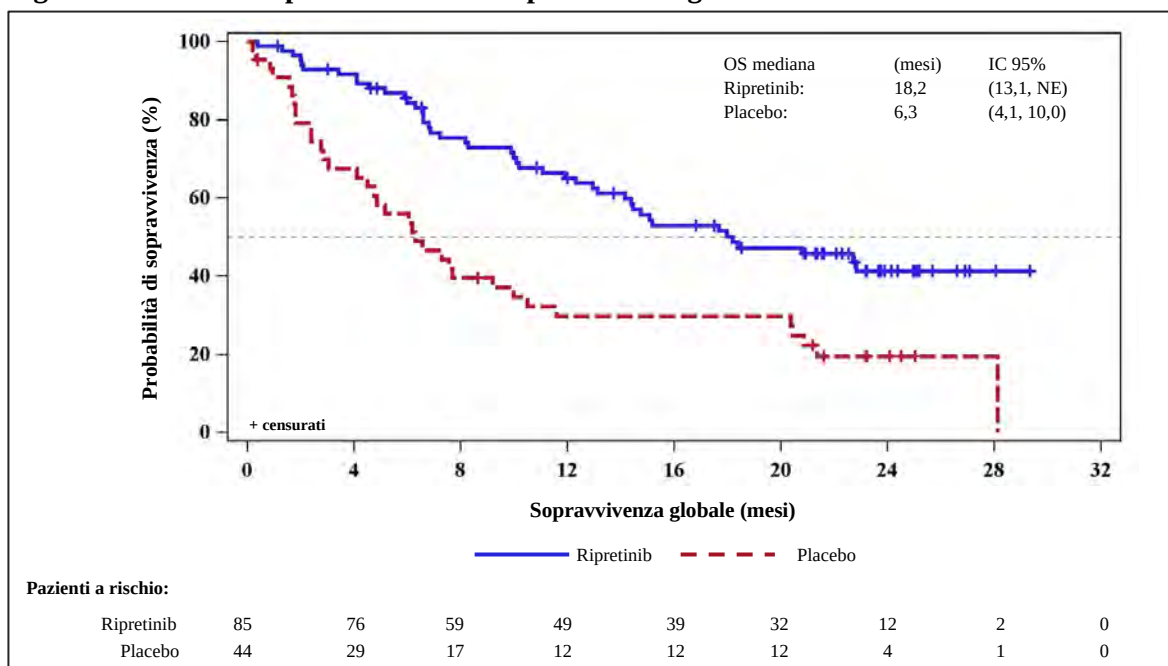
^a Il rapporto di rischio si basa sul modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox. Questo modello comprende il trattamento e i fattori di stratificazione alla randomizzazione come fattori fissi.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione in INVICTUS^a



^a Giorno di rilevazione dei dati: 10 agosto 2020

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale in INVICTUS^a



^a Data di rilevazione dati 10 agosto 2020

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con QINLOCK in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del GIST (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ripretinib raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime a un tempo mediano di 4 ore dopo la somministrazione orale di una dose singola di ripretinib 150 mg (somministrata sotto forma di tre

comprese da 50 mg ciascuna). L'AUC_{0-∞} media (CV%) dopo una dose singola di 150 mg di ripretinib è stata di 9856 (39%) e 8146 (56%) ng•h/mL rispettivamente per ripretinib e DP-5439.

La somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi ha aumentato l'AUC₀₋₂₄ e la C_{max} di ripretinib rispettivamente del 30 % e del 22 %. L'AUC₀₋₂₄ e la C_{max} di DP-5439 sono state superiori rispettivamente del 47 % e del 66 %.

Distribuzione

Sia ripretinib sia il suo metabolita attivo DP-5439 si legano alle proteine plasmatiche per ≥99%. Il volume di distribuzione apparente medio (CV %) (V_{ss}/F) è di circa 302 (35%) l per la ripretinib e 491 (38%) l per DP-5439.

Biotrasformazione

CYP3A4/5 è il principale metabolizzatore di ripretinib e del suo metabolita attivo DP-5439, mentre CYP2C8 e CYP2D6 sono metabolizzatori minori.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di ripretinib 150 mg nell'uomo, la clearance orale apparente media (CV%) (CL/F) è stata di 15,2 (39%) e 17,9 (56%) L/h rispettivamente per ripretinib e DP-5439. L'emivita media (CV%) (t_{1/2}) è stata di 12,6 (17%) e 15,6 (23%) ore rispettivamente per ripretinib e DP-5439.

L'eliminazione sistemica di ripretinib non è stata attribuita principalmente al rene: lo 0,02% e lo 0,1% della dose di ripretinib è stato escreto rispettivamente come ripretinib e DP-5439 nelle urine, mentre il 34% e il 6% della dose di ripretinib è stato escreto rispettivamente come ripretinib e DP-5439 nelle feci.

Proporzionalità della dose

Nell'intervallo di dosaggio 20-250 mg, la farmacocinetica di ripretinib e DP-5439 è risultata sottoproporzionale alla dose, soprattutto a dosi di ripretinib superiori a 150 mg.

Dipendenza dal tempo

Lo stato stazionario è raggiunto entro 14 giorni.

Popolazioni specifiche

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di QINLOCK in base all'età (da 19 a 87 anni), al sesso, alla razza (bianca, nera e asiatica), al peso corporeo (da 39 a 138 kg) e al tumore (GIST o altri tumori solidi).

Pazienti con compromissione renale

Negli studi clinici non sono state osservate differenze rilevanti nell'esposizione tra pazienti con compromissione renale lieve e moderata (CL_{cr} da 30 a 89 mL/min stimata secondo Cockcroft-Gault) e pazienti con funzionalità renale normale. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata. I dati relativi a farmacocinetica e sicurezza di QINLOCK nei pazienti con compromissione renale grave (CL_{cr} da 15 a 29 mL/min stimata secondo Cockcroft-Gault) sono limitati. Non è possibile formulare raccomandazioni posologiche nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione epatica

Negli studi clinici non sono state osservate differenze rilevanti nell'esposizione tra pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale ≤ limite superiore della norma (ULN) e AST > ULN o bilirubina totale da > ULN a ≤1,5 × ULN e qualsiasi AST) e funzionalità epatica normale. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. La farmacocinetica e la sicurezza di QINLOCK nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave non sono state studiate; in questo sottogruppo non è possibile formulare raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza preclinico di ripretinib è stato valutato nei ratti e nei cani per una durata massima di 13 settimane. Nei ratti sono state registrate risposte infiammatorie correlate ad alterazioni della cute (alterazione di colore, lesioni; circa 1,12 volte l'esposizione umana alla dose di 150 mg una volta al giorno). È stato segnalato un aumento dell'attività degli enzimi epatici in entrambe le specie (circa 1,12 e 1,3 volte l'esposizione umana alla dose di 150 mg una volta al giorno per ratti e cani, rispettivamente). I cani hanno presentato effetti gastrointestinali (emesi e/o feci anormali; circa 1,3 volte l'esposizione umana alla dose di 150 mg una volta al giorno) e risposte infiammatorie manifestatesi con lesioni cutanee avverse (circa 0,14 volte l'esposizione umana alla dose di 150 mg una volta al giorno).

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con ripretinib.

Genotossicità

Ripretinib è risultato positivo in un saggio del micronucleo *in vitro*. Ripretinib non è risultato mutageno in un saggio di retromutazione batterica *in vitro* (Ames), né in un saggio del micronucleo nel midollo osseo di ratto *in vivo*, a dimostrazione dell'assenza di un rischio genotossico significativo.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità in animali maschi e femmine con ripretinib. Tuttavia, in uno studio di tossicità a dose ripetuta di 13 settimane condotto su ratti maschi sono state rilevate degenerazione dell'epitelio seminifero dei testicoli e detriti cellulari dell'epididimo nei maschi trattati con 30 o 300 mg/kg/giorno, che sono stati però considerati di severità sufficiente a influenzare la riproduzione solo alla dose di 300 mg/kg/giorno (circa 1,4 volte l'esposizione umana alla dose di 150 mg una volta al giorno).

In uno studio registrativo sullo sviluppo embrio-fetale, ripretinib è risultato teratogeno nei ratti, dove ha indotto malformazioni correlate alla dose principalmente dei sistemi viscerali e scheletrici a una dose materna di 20 mg/kg/die (circa 1,0 volte l'esposizione umana alla dose di 150 mg una volta al giorno). Inoltre, sono state osservate variazioni scheletriche già alla dose di 5 mg/kg/giorno. Il NOAEL dello sviluppo per ripretinib è stato quindi stabilito a 1 mg/kg/giorno (circa 0,02 volte l'esposizione umana alla dose di 150 mg una volta al giorno).

Non è stato condotto uno studio sugli effetti di ripretinib sullo sviluppo pre/post-natale.

Fototossicità

Ripretinib mostra un potenziale di fotoirritazione/fototossicità basato sull'assorbimento nell'intervallo degli ultravioletti visibili (superiore a 290 nm). La valutazione della fototossicità *in vitro* in fibroblasti di topo 3T3 suggerisce che ripretinib mostra un potenziale di fototossicità a concentrazioni clinicamente rilevanti a seguito dell'esposizione a raggi UVA e UVB.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Crospovidone (E1202)
Ipromellosa acetato succinato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale idrata (E551)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) con un sigillo antimanomissione in foglio di alluminio/polietilene (PE) e chiusura a prova di bambino in polipropilene bianco (PP), insieme a un contenitore in PE contenente gel di silice come essiccante. Ogni flacone contiene 30 o 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

QINLOCK 50 mg compresse
ripretinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di ripretinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse
90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

QINLOCK 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

QINLOCK 50 mg compresse
ripretinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di ripretinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse
90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1569/001 30 compresse

EU/1/21/1569/002 90 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

QINLOCK 50 mg compresse ripretinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è QINLOCK e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere QINLOCK
3. Come prendere QINLOCK
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare QINLOCK
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è QINLOCK e a cosa serve

QINLOCK è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo ripretinib, un inibitore delle proteinchinasi. Gli inibitori delle proteinchinasi sono utilizzati per il trattamento del cancro perché bloccano l'attività di alcune proteine coinvolte nella crescita e nella diffusione delle cellule tumorali.

QINLOCK è indicato per il trattamento di **adulti** affetti da **tumore stromale gastrointestinale (GIST)**, un raro tipo di **cancro dell'apparato digerente, compresi stomaco e intestino**, che:

- si è diffuso ad altre parti del corpo o non può essere rimosso chirurgicamente
- è stato trattato con almeno 3 medicinali antitumorali precedenti, incluso imatinib.

Se ha domande sull'azione di QINLOCK o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere QINLOCK

Non prenda QINLOCK se è allergico a ripretinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Prima di prendere QINLOCK, si rivolga al medico o al farmacista se ha o ha avuto:

- la pressione alta. Il medico monitorerà la pressione arteriosa prima e durante il trattamento con QINLOCK e, se necessario, potrà somministrarle un medicinale per il trattamento della pressione alta

- problemi cardiaci. Il medico può eseguire ulteriori esami per valutare le funzioni cardiache prima e durante il trattamento con QINLOCK
- disturbi del fegato o dei reni.

Quando prende QINLOCK, si rivolga al medico o al farmacista se:

- nota arrossamento, dolore, tumefazione o vescicole sul palmo delle mani o sulla pianta dei piedi. Si tratta di un disturbo della pelle chiamato sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (PPES). Il medico può proseguire il trattamento, modificare la dose o sospendere il trattamento finché le sue condizioni non miglioreranno (vedere paragrafo 4)
- nota alterazioni inattese della pelle, come una verruca, una ferita aperta o una protuberanza rossastra che non era presente prima e che sanguina o non guarisce, oppure un cambiamento delle dimensioni o del colore di un neo. QINLOCK può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle (vedere paragrafo 4). Il medico le controllerà la pelle quando inizierà il trattamento con QINLOCK e periodicamente durante il trattamento. È importante controllare regolarmente la pelle
- ha delle ferite causate da un intervento chirurgico recente che non guariscono nei tempi previsti. QINLOCK può influire sulla guarigione delle ferite. Il medico può decidere di sospendere temporaneamente il trattamento con QINLOCK alcuni giorni prima dell'intervento e fino alla guarigione della ferita dopo l'intervento. Il medico deciderà quando riprendere il trattamento con QINLOCK. È importante che informi il medico se in futuro deve sottoporsi a un intervento chirurgico programmato
- si sente stanco, ha il respiro affannoso, nota vene sporgenti nel collo o gonfiore dell'addome, delle caviglie o della parte inferiore delle gambe durante l'assunzione di QINLOCK; possono essere sintomi di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4)
- la pelle o gli occhi diventano più sensibili alla luce solare o ad altre forme di luce. Non si esponga alla luce solare diretta, a lampade solari e ad altre fonti di radiazioni ultraviolette quando assume questo medicinale. Deve indossare indumenti protettivi e applicare creme solari con un elevato fattore di protezione in caso di esposizione alla luce solare intensa.

Informazioni importanti sulla contraccezione per uomini e donne

QINLOCK può causare danni al feto. **Non** inizi una gravidanza durante l'assunzione di QINLOCK. Utilizzi un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di QINLOCK se è una donna in età fertile o se è un uomo con una partner di sesso femminile in età fertile. Se utilizza un contraccettivo ormonale, usi anche un contraccettivo di barriera (come il preservativo). Vedere il paragrafo "Contraccezione, gravidanza, allattamento e fertilità".

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e QINLOCK

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

QINLOCK può influenzare l'azione di alcuni medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare l'azione di QINLOCK.

In particolare, **informi il medico** se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per il trattamento delle infezioni fungine (ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo)
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni batteriche (come eritromicina, claritromicina, rifampicina)

- medicinali usati per il trattamento dell'HIV (come ritonavir, efavirenz, etravirina)
- medicinali usati per l'epilessia o le convulsioni (come fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
- medicinali usati per trattare il battito cardiaco irregolare (come digossina)
- medicinali usati per prevenire ictus o coaguli di sangue pericolosi (come dabigatran etexilato)
- medicinali usati per abbassare il colesterolo alto (come rosuvastatina)
- medicinali usati per ridurre il glucosio nel sangue o per trattare il diabete (come repaglinide o metformina)
- medicinali usati per il trattamento dell'infiammazione grave dell'intestino e delle articolazioni reumatiche (come sulfasalazina)
- medicinali usati per il trattamento del cancro (come paclitaxel o irinotecan)
- medicinali usati per prevenire il rigetto d'organo (come ciclosporina, tacrolimus)
- medicinali usati per il trattamento di un basso numero di piastrine nel sangue (come eltrombopag)
- medicinali usati per il trattamento degli spasmi muscolari (come tizanidina)
- medicinali utilizzati per alleviare l'ansia prima delle procedure (come midazolam)
- preparati vegetali usati nel trattamento della depressione e dell'ansia contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

QINLOCK con cibo e bevande

Il succo di **pompelmo** può modificare la quantità di QINLOCK presente nell'organismo. Si sconsiglia di bere succo di pompelmo o mangiare pompelmo durante il trattamento con questo medicinale.

Contraccezione, gravidanza, allattamento e fertilità

Contraccezione

Sia le donne in età fertile sia gli uomini devono usare contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo la sua conclusione. Se si utilizza un contraccettivo ormonale, bisogna aggiungere anche un metodo di barriera (come il preservativo).

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, non deve assumere questo medicinale, a meno che il medico non abbia stabilito con certezza che il trattamento con QINLOCK è necessario. Consulti il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non inizi una gravidanza durante il trattamento con QINLOCK.

Se è un paziente di sesso maschile con una partner in stato di gravidanza o in età fertile, deve utilizzare un metodo di barriera (come il preservativo) durante i rapporti sessuali, durante il trattamento e per almeno una settimana dopo la sua conclusione. Questo medicinale può danneggiare il feto.

Se è un uomo e la sua partner di sesso femminile inizia una gravidanza durante il trattamento con QINLOCK, informi immediatamente il medico.

Le donne in età fertile dovranno eseguire test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento con QINLOCK e durante il trattamento.

Allattamento

Non allatti il bambino con latte materno durante il trattamento con QINLOCK e per almeno una settimana dopo la conclusione del trattamento, poiché questo medicinale può causare **gravi effetti indesiderati** nel bambino. Informi il medico se sta allattando o prevede di allattare con latte materno.

Fertilità

QINLOCK può influire sulla fertilità negli uomini e nelle donne. Consulti il medico prima di prendere QINLOCK.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

QINLOCK non compromette direttamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se si sente male o si sente molto stanco durante il trattamento con QINLOCK, non deve guidare o usare macchinari finché non si sentirà in grado di farlo.

QINLOCK contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere QINLOCK

QINLOCK le sarà prescritto da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose giornaliera raccomandata è di **tre compresse da 50 mg** (150 mg) una volta al giorno. **Prenda** le compresse alla **stessa ora ogni giorno** durante o fuori dai pasti. Deglutisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua, senza masticarle, dividerle o frantumarle. Non prenda compresse rotte, incrinatesi o danneggiate in altro modo, poiché sono noti solo gli effetti dell'assunzione delle compresse intere. Se deve assumere altri medicinali specifici contemporaneamente a QINLOCK, il medico può aumentare la dose a tre compresse da 50 mg (150 mg) due volte al giorno.

In genere il trattamento con QINLOCK dura finché lei ne trae beneficio e non manifesta effetti indesiderati inaccettabili (vedere paragrafo 4), ma il medico può ridurre la dose o decidere di sospendere o interrompere il trattamento temporaneamente o definitivamente, se necessario.

Se ha problemi al fegato o ai reni

Durante il trattamento con QINLOCK il medico controllerà più attentamente la funzionalità del fegato e dei reni.

Se prende più QINLOCK di quanto deve

Se prende accidentalmente un numero eccessivo di compresse, **consulti immediatamente il medico**.

Se dimentica di prendere QINLOCK

Ciò che deve fare se dimentica di prendere questo medicinale dipende da quando si accorge di aver dimenticato una dose. Se se ne accorge:

- non più di 8 ore (non più di 4 ore per le dosi da 150 mg due volte al giorno) dopo l'orario in cui avrebbe dovuto prenderla, prenda la dose dimenticata non appena se ne accorge. Quindi prenda la dose successiva all'orario abituale
- più di 8 ore (più di 4 ore per le dosi da 150 mg due volte al giorno) dopo l'orario in cui avrebbe dovuto prenderla, salti la dose. Quindi prenda la dose successiva all'orario abituale.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se si sente male durante l'assunzione di QINLOCK

Se si sente male (vomita) dopo aver preso questo medicinale, **non** prenda un'altra dose, ma prosegua normalmente il trattamento. Prenda la dose successiva il giorno successivo all'orario abituale e informi il medico che è stato male.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Consulti immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti **effetti indesiderati gravi** (vedere paragrafo 2):

- **disturbi della pelle** (chiamati PPES)

La PPES è un effetto indesiderato molto comune quando si assume questo medicinale. Se sviluppa:

- arrossamento, dolore, gonfiore o vescicole sul palmo delle mani o sulla pianta dei piedi,

il medico può proseguire il trattamento, modificare la dose o sospendere il trattamento finché le sue condizioni non miglioreranno.

- **pressione del sangue alta**

La pressione del sangue alta è un effetto indesiderato molto comune quando si assume questo medicinale. Se sviluppa:

- mal di testa, sensazione di stordimento o vertigini, questi possono essere sintomi di pressione del sangue alta, per cui

il medico può modificare la dose o sospendere il trattamento finché le sue condizioni non miglioreranno.

- **problemi al cuore (insufficienza cardiaca)**

L'insufficienza cardiaca è un effetto indesiderato comune quando si assume questo medicinale. Se si sente:

- molto stanco o ha il respiro affannoso, se ha i piedi e/o le caviglie gonfi,

questi possono essere sintomi di problemi al cuore.

Si rivolga al medico o al farmacista se sviluppa:

- **Tumore della pelle**

Il trattamento con QINLOCK può causare alcuni tipi di tumore della pelle, come il carcinoma a cellule squamose della cute e il melanoma. Informi il medico se nota qualsiasi cambiamento della pelle durante il trattamento, come una verruca, una ferita aperta o una protuberanza rossastra che non era presente prima e che sanguina o non guarisce, oppure un cambiamento delle dimensioni o del colore di un neo. Il medico le controllerà la pelle quando inizierà il trattamento con QINLOCK e periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 2).

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- sensazione di star male (nausea)
- stitichezza
- diarrea
- malessere (vomito)
- dolore alle articolazioni
- mal di testa
- respiro affannoso
- esami del sangue che mostrano un aumento dei livelli di bilirubina, una sostanza prodotta dal fegato
- esami del sangue che mostrano un aumento dei livelli di lipasi, un enzima coinvolto nella digestione
- esami del sangue che mostrano una diminuzione dei livelli di fosfato
- stanchezza
- perdita dei capelli
- dolore o indolenzimento muscolare
- perdita di peso
- spasmi muscolari
- pelle secca
- mal di schiena
- tosse
- gonfiore alle mani e alla parte inferiore delle gambe

- dolore alle mani o ai piedi
- sensazione di prurito
- lesioni non cancerose della pelle

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- piaghe in bocca
- mal di pancia (dolore addominale)
- disturbi dei nervi periferici (intorpidimento e formicolio ai piedi o alle mani, bruciore, dolore lancinante o acuto nelle zone colpite, perdita di equilibrio e coordinazione e debolezza muscolare, soprattutto nei piedi)
- reazioni della pelle, come desquamazione e infiammazione della pelle, eruzione cutanea caratterizzata da un'area della pelle piatta e rossa coperta da piccole protuberanze o acne
- valori anomali del fegato (possibili danni al fegato evidenziati dagli esami del sangue)
- depressione
- tiroide ipoattiva
- debolezza
- dolore toracico
- battito del cuore accelerato

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare QINLOCK

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene QINLOCK

- Il principio attivo è ripretinib. Ogni compressa contiene 50 mg di ripretinib.
- Gli altri componenti sono cros повідone (E1202), ipromellosa acetato succinato, lattosio monoidrato, magnesio stearato (E470b), cellulosa microcristallina (E460) e silice colloidale idrata (E551) (vedere paragrafo 2 "QINLOCK contiene lattosio").

Descrizione dell'aspetto di QINLOCK e contenuto della confezione

Le compresse di QINLOCK sono di forma ovale, di colore bianco o biancastro, con la scritta impressa "DC1" su un lato.

Ogni flacone è a prova di bambino e contiene 30 o 90 compresse e un essiccante. I flaconi sono muniti di un sigillo antimanomissione in alluminio/polietilene (PE). L'essiccante è un materiale che assorbe l'umidità contenuto in una bustina per proteggere le compresse dall'umidità. Tenere sempre la bustina di essiccante nel flacone e non mangiarla.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per ripretinib, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Alla luce dei dati sul rischio disponibili da studi clinici, letteratura, segnalazioni spontanee, e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra ripretinib e melanoma maligno sia almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti ripretinib devono essere aggiornate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ripretinib il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti ripretinib sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.