

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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 <sup>a</sup>	Aggiustamenti della dose di QINLOCK
Eritrodisestesia palmo-plantare (PPES) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere finché la severità scende al grado <math>\leq 1</math> o al basale. Se si risolve entro 7 giorni, riprendere alla stessa dose, altrimenti riprendere alla dose ridotta.</li> <li>Se si mantiene al grado <math>\leq 1</math> o al basale per almeno 28 giorni, considerare l'aumento della dose.</li> <li>Se la PPES si ripresenta, sospendere finché la severità scende al grado <math>\leq 1</math> o al basale e poi riprendere a una dose ridotta, indipendentemente dal tempo necessario per il miglioramento.</li> </ul>
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere per almeno 7 giorni o finché la severità scende al grado <math>\leq 1</math> o al basale (massimo 28 giorni). Riprendere a una dose ridotta.</li> <li>Se si mantiene al grado <math>\leq 1</math> o al basale per almeno 28 giorni, considerare l'aumento della dose.</li> </ul>
Ipertensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>In presenza di sintomi, attendere la scomparsa dei sintomi e il controllo della pressione arteriosa.</li> <li>Se la pressione arteriosa è controllata fino al grado <math>\leq 1</math> o al basale, riprendere alla stessa dose; altrimenti riprendere alla dose ridotta.</li> <li>Se si ripresenta ipertensione di grado 3, attendere la scomparsa dei sintomi e il controllo della pressione arteriosa. Riprendere a una dose ridotta.</li> </ul>
	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere finché la severità scende al grado <math>\leq 1</math> o al basale. Se si risolve entro 7 giorni, riprendere alla stessa dose; altrimenti riprendere alla dose ridotta.</li> <li>Se si mantiene al grado <math>\leq 1</math> o al basale per almeno 28 giorni, considerare l'aumento della dose.</li> <li>Se l'artralgia o la mialgia si ripresenta, sospendere finché la severità scende al grado <math>\leq 1</math> o al basale e poi riprendere a una dose ridotta, indipendentemente dal tempo necessario per il miglioramento.</li> </ul>
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere per almeno 7 giorni o finché la severità scende al grado <math>\leq 1</math> o al basale (massimo 28 giorni). Riprendere a una dose ridotta.</li> <li>Se si mantiene al grado <math>\leq 1</math> o al basale per almeno 28 giorni, considerare l'aumento della dose.</li> </ul>

Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospendere finché la severità scende al grado <math>\leq 1</math> o al basale (massimo 28 giorni) e poi riprendere a una dose ridotta; altrimenti interrompere definitivamente.</li> <li>• Valutare la possibilità di un nuovo aumento della dose se la reazione avversa non si ripresenta per almeno 28 giorni.</li> <li>• In caso di reazione di grado 3 o 4, interrompere definitivamente il trattamento.</li> </ul>
---	-------------	--

<sup>a</sup> 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 severa (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C). I dati nei pazienti con compromissione epatica severa sono limitati; pertanto, in questi pazienti si raccomanda un attento monitoraggio della sicurezza generale.

#### *Anziani*

Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra i pazienti anziani (età >65 anni) e i pazienti più giovani (età  $\leq 65$  e  $\geq 18$  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, incrinare 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 eritrodismetesia 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  $\geq 10$  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 severe ( $\geq 1\%$ ) 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 severo, 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**

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

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

<sup>a</sup>Carcinoma a cellule squamose della cute (carcinoma a cellule squamose della cute, cheratoacantoma, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo)

<sup>b</sup>Insufficienza cardiaca (insufficienza cardiaca, insufficienza acuta del ventricolo sinistro, insufficienza cardiaca acuta, disfunzione diastolica)

<sup>c</sup>Ipertensione (ipertensione, pressione arteriosa aumentata)

#### Descrizione di determinate reazioni avverse

##### Sindrome da eritrodiseestesia 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  $\geq 4$ ) 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  $\geq 75$  anni (non è stato randomizzato nessun paziente di età  $\geq 85$  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)**

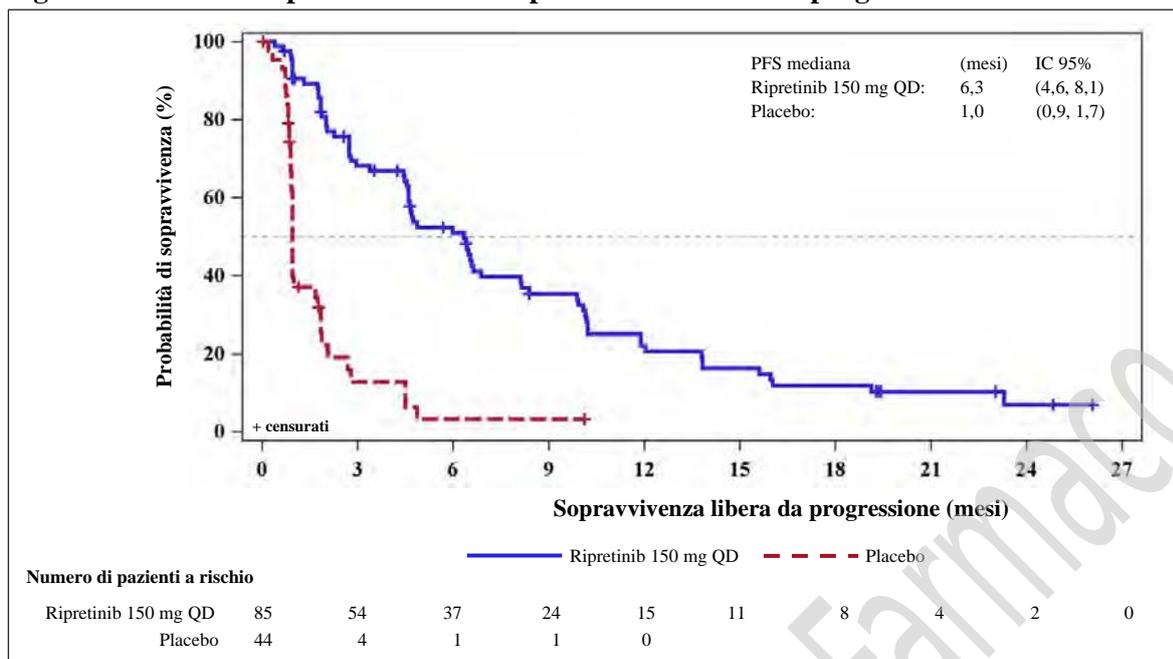
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
<b>PFS<sup>a</sup></b>		
Numero di eventi (%)	68 (80)	37 (84)
Progressione di malattia	62 (73)	32 (73)
Decessi	6 (7)	5 (11)
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
HR (IC 95%) <sup>b</sup>	0,16 (0,10, 0,27)	
<b>ORR<sup>a</sup></b>		
ORR (%)	11,8	0
(IC 95%)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
<b>OS</b>		
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%) <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> Valutata dalla BICR.

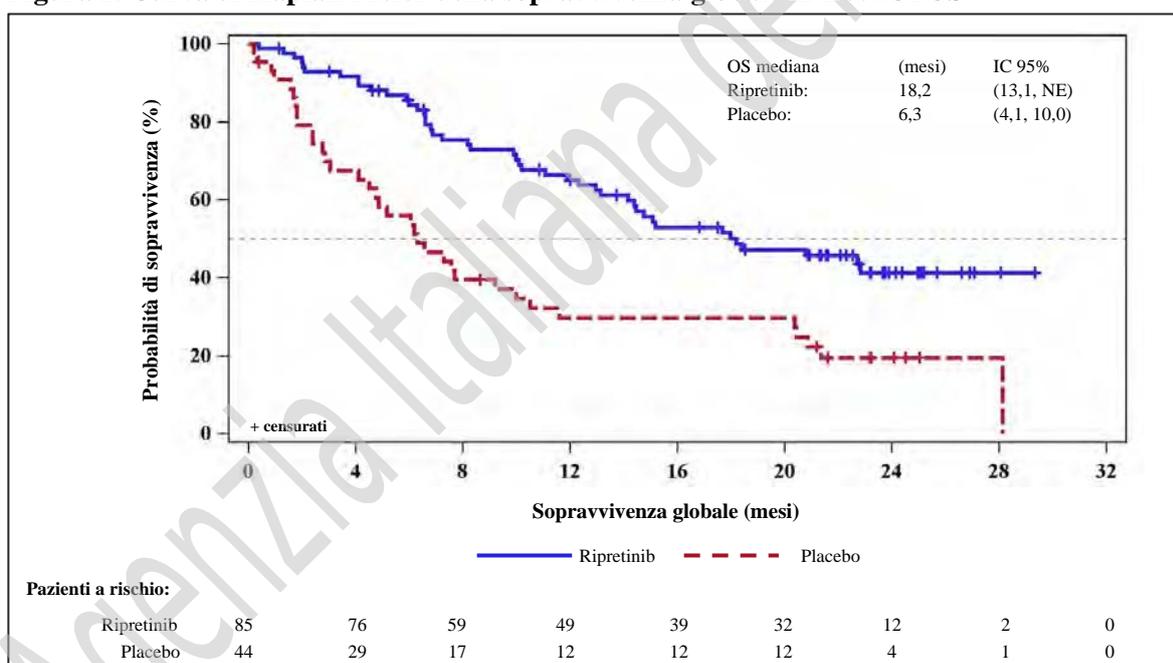
<sup>a</sup> Il rapporto di rischio si basa sul modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox. Questo modello comprende il trattamento e i fattori di stratificazione alla randomizzazione come fattori fissi.

**Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione in INVICTUS<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Giorno di rilevazione dei dati: 10 agosto 2020

**Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale in INVICTUS<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Data di rilevazione dati 10 agosto 2020

### Popolazione pediatrica

L'Agencia 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

compresse da 50 mg ciascuna). L'AUC<sub>0-∞</sub> 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'AUC<sub>0-24</sub> e la C<sub>max</sub> di ripretinib rispettivamente del 30 % e del 22 %. L'AUC<sub>0-24</sub> e la C<sub>max</sub> 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<sub>ss</sub>/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) 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<sub>cr</sub> 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 severa (CL<sub>cr</sub> da 15 a 29 mL/min stimata secondo Cockcroft-Gault) sono limitati. Non è possibile formulare raccomandazioni posologiche nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Gli effetti della compromissione epatica di vario grado, definita in base alla classificazione di Child-Pugh, sulla farmacocinetica di ripretinib e DP-5439, sono stati esaminati in uno studio clinico (studio DCC-2618-01-004). Nei partecipanti con compromissione epatica lieve non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica di ripretinib o DP-5439. Nei partecipanti con compromissione epatica moderata, la AUC<sub>0-tlast</sub> di ripretinib è aumentata del 99% circa, mentre la C<sub>max</sub> è rimasta invariata rispetto ai corrispondenti partecipanti sani. L'AUC<sub>0-tlast</sub> combinata di ripretinib e DP-5439 è aumentata del 51% circa. Nei partecipanti con compromissione epatica severa, l'AUC<sub>0-tlast</sub> di ripretinib è aumentata del

163% circa, la  $C_{max}$  è diminuita del 24% circa e l' $AUC_{0-tlast}$  combinata di ripretinib e DP-5439 è aumentata del 37% circa rispetto ai corrispondenti partecipanti sani. Sulla base del noto profilo di sicurezza di ripretinib, è improbabile che la magnitudine dell'aumento dell'esposizione a ripretinib osservata nello studio sia clinicamente rilevante.

La percentuale di ripretinib e DP-5439 non legato è stata altamente variabile e non si è osservato alcun trend tra legame alle proteine e grado di compromissione epatica.

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C).

### 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**

4 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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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).