deciphera a member of ONO PHARMA

QINLOCK 50 mg Tabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

QINLOCK 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Ripretinib.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 179 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße bis cremefarbene, etwa 9 × 17 mm große, ovale Tablette mit der Prägung „DC1“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

QINLOCK wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

QINLOCK sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verschrieben werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Ripretinib (drei 50 mg-Tabletten) einmal täglich jeweils zur gleichen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit.

Falls der Patient die Einnahme von QINLOCK um bis zu 8 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis um mehr als 8 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis nicht mehr einzunehmen und das gewohnte Einnahmeschema am nächsten Tag einfach fortzusetzen.

Bei Erbrechen nach der Gabe von QINLOCK sollte der Patient keine Ersatzdosis einnehmen und das Dosierungsschema am nächsten Tag zur üblichen Zeit fortsetzen.

Die Behandlung mit QINLOCK sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen

Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen erforderlich sein. Die empfohlene Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 100 mg oral einmal täglich.

QINLOCK sollte bei Patienten, die 100 mg oral einmal täglich nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden. Die empfohlenen Dosisanpassungen für QINLOCK bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Begleitende Arzneimittel

Begleitende Arzneimittel, die starke oder mäßige Induktoren von CYP3A sind, sollten vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Falls ein starker oder mäßiger CYP3A-

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schwere[a]	QINLOCK-Dosismodifikationen
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 2	• Unterbrechen bis Grad ≤ 1 oder Ausgangswert. Bei Erholung innerhalb von 7 Tagen mit derselben Dosis fortfahren; andernfalls mit der reduzierten Dosis fortfahren. • Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang bei Grad ≤ 1 oder Ausgangswert verblieben ist. • Falls das PPES erneut auftritt, bis Grad ≤ 1 oder Ausgangswert unterbrechen und dann mit einer reduzierten Dosis fortfahren, unabhängig von der Zeit bis zur Besserung.
	Grad 3	• Unterbrechen für mindestens 7 Tage oder bis Grad ≤ 1 oder Ausgangswert (maximal 28 Tage). Mit reduzierter Dosis wiederaufnehmen. • Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang bei Grad ≤ 1 oder Ausgangswert verblieben ist.
Hypertonie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 3	• Bei Auftreten von Symptomen ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Symptome abgeklungen sind und der Blutdruck unter Kontrolle ist. • Falls der Blutdruck auf Grad ≤ 1 oder auf den Ausgangswert eingestellt ist, mit derselben Dosis fortfahren; andernfalls mit reduzierter Dosis fortfahren. • Bei Wiederauftreten einer Grad-3-Hypertonie ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Symptome abgeklungen sind und der Blutdruck unter Kontrolle ist. Mit reduzierter Dosis wiederaufnehmen.
	Grad 4	Permanent absetzen.
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 3 oder 4	Permanent absetzen.
Arthralgie oder Myalgie (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 2	• Unterbrechen bis Grad ≤ 1 oder Ausgangswert. Bei Erholung innerhalb von 7 Tagen mit derselben Dosis fortfahren; andernfalls mit der reduzierten Dosis fortfahren. • Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang bei Grad ≤ 1 oder beim Ausgangswert verblieben ist. • Falls die Arthralgie oder Myalgie erneut auftritt, ist bis Grad ≤ 1 oder Ausgangswert zu unterbrechen und dann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis unabhängig vom Zeitpunkt der Besserung fortzusetzen.
	Grad 3	• Unterbrechen für mindestens 7 Tage oder bis Grad ≤ 1 oder Ausgangswert (maximal 28 Tage). Mit reduzierter Dosis wiederaufnehmen. • Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang bei Grad ≤ 1 oder beim Ausgangswert verblieben ist.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung	Schwere[a]	QINLOCK-Dosismodifikationen
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder 4	• Unterbrechen bis Grad ≤ 1 oder Ausgangswert (maximal 28 Tage) und dann mit einer reduzierten Dosis fortfahren; ansonsten endgültige Beendigung der Behandlung. • Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang nicht erneut aufgetreten ist. • Falls Grad 3 oder 4 erneut auftritt, endgültige Beendigung der Behandlung.

[a] Grade gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Induktor gleichzeitig verabreicht werden muss, kann die Dosierungshäufigkeit von QINLOCK während der gleichzeitigen Anwendung erhöht werden. Bei starken Induktoren kann die Dosis von 150 mg einmal täglich auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei Patienten, die QINLOCK zweimal täglich einnehmen, ist der Patient anzuweisen, eine vergessene Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit einzunehmen, wenn der Patient die Einnahme um bis zu 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt. Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis um mehr als 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis nicht nachzuholen und das gewohnte Einnahmeschema einfach fortzusetzen. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Wirksamkeit und Sicherheit empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance (CLcr) < 30 ml/min] liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Eine empfohlene Dosis von QINLOCK wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A), mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor; daher wird bei diesen Patienten eine engmaschige Überwachung der Sicherheit insgesamt empfohlen.

Ältere Patienten

In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen älteren Patienten (im Alter von > 65 Jahren) und jüngeren Patienten (im Alter von ≤ 65 und ≥ 18 Jahren) beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von QINLOCK bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

QINLOCK ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sollten jeden Tag zur gleichen Zeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Verschreibende Ärzte müssen die Patienten anweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken und nicht zu kauen, zu teilen oder zu zerdrücken. Patienten sollten die Tabletten nicht einnehmen, wenn sie zerbrochen, gerissen oder anderweitig beschädigt sind, da die möglichen Auswirkungen dieser Veränderungen nicht untersucht wurden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)

Das PPES trat bei Patienten auf, die mit Ripretinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Je nach Schweregrad sollte die Behandlung mit Ripretinib ausgesetzt und dann mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Unter Ripretinib wurde Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Ripretinib darf erst begonnen werden, wenn der Blutdruck angemessen eingestellt ist. Der Blutdruck ist nach klinischer Indikation zu überwachen. Je nach Schweregrad sollte die Behandlung mit Ripretinib ausgesetzt und dann mit derselben oder einer reduzierten Dosis fortgesetzt oder die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz (einschließlich Herzversagen, akutes Herzversagen, akutes linksventrikuläres Versagen und diastolische Dysfunktion) wurde unter Ripretinib beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Ejektionsfraktion sollte je nach klinischer Indikation mittels Echokardiogramm oder MUGA-Scan vor Beginn der Behandlung mit Ripretinib und während der Behandlung beurteilt werden. Bei linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vom Grad 3 oder 4 sollte Ripretinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit von Ripretinib wurde bei Patienten mit einem Ausgangswert für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 50 % nicht untersucht.

Kutane maligne Erkrankungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom (CuSCC) und Melanom wurden bei Patienten berichtet, die Ripretinib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Dermatologische Untersuchungen sollten bei Beginn der Behandlung mit Ripretinib und routinemäßig während der Behandlung durchgeführt werden. Verdächtige Hautläsionen sollten durch Exzision und dermatopathologische Untersuchung behandelt werden. Die Behandlung mit Ripretinib sollte mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Wundheilungsstörungen

Es wurden keine formalen Studien zur Beurteilung der Wirkung von Ripretinib auf die Wundheilung durchgeführt. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die den Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) hemmen, können Wundheilungsstörungen auftreten. Daher hat Ripretinib das Potenzial, die Wundheilung negativ zu beeinflussen.

Die Behandlung mit Ripretinib ist mindestens 3 Tage vor und nach einem kleineren chirurgischen Eingriff und mindestens 5 Tage vor und nach einem größeren chirurgischen Eingriff auszusetzen. Nach der klinischen Beurteilung einer ausreichenden Wundheilung kann die Behandlung mit Ripretinib nach einer Operation wieder aufgenommen werden.

Embryo-fötale Toxizität

Basierend auf Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien kann Ripretinib den Fötus schädigen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Es wird empfohlen, Frauen zu raten, während der Einnahme von Ripretinib eine Schwangerschaft zu vermeiden. Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn und während der Behandlung mit Ripretinib überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Ripretinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Die Wirkungen von Ripretinib auf empfängnisverhütende Steroide wurden nicht untersucht. Wenn systemische kontrazeptive Steroide angewendet werden, sollte zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung angewendet werden.

Fototoxizität

Ripretinib zeigt ein Potenzial für Fototoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es wird empfohlen, Patienten anzuweisen, eine Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht, Solarien und anderen UV-Strahlungsquellen zu vermeiden oder so gering wie möglich zu halten, da das Risiko für Fototoxizität im Zusammenhang mit Ripretinib besteht. Patienten sollten angewiesen werden, Maßnahmen wie schützende Kleidung (lange Ärmel und Hut) und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (SPF) zu verwenden.

CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren

Ripretinib ist ein CYP3A-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Ripretinib mit dem starken CYP3A- und P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitor Itraconazol führte zu einem Anstieg

der Ripretinib-Plasmaexposition (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn Ripretinib zusammen mit Wirkstoffen angewendet wird, die starke CYP3A- und P-gp-Inhibitoren sind.

Die gleichzeitige Anwendung von Ripretinib mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme der Ripretinib-Plasmaexposition. Daher sollte die chronische Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren zusammen mit Ripretinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

QINLOCK enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder der Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sowohl Ripretinib als auch sein aktiver Metabolit DP-5439 werden hauptsächlich durch CYP3A4/5 eliminiert und sind Substrate des P-gp und des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP).

Auswirkung anderer Arzneimittel auf Ripretinib

Auswirkung starker CYP3A-/P-gp-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol (einem starken CYP3A-Inhibitor) und auch einem P-gp-Inhibitor erhöhte die C_{max} von Ripretinib um 36 % und die $AUC_{0-\infty}$ um 99 %. DP-5439 C_{max} blieb unverändert; die $AUC_{0-\infty}$ stieg um 99 %. Starke Inhibitoren von CYP3A/P-gp (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ritonavir, Posaconazol und Voriconazol) sind mit Vorsicht anzuwenden und die Patienten sind zu überwachen. Der Konsum von Grapefruitsaft wird nicht empfohlen.

Wirkung von CYP3A-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von QINLOCK mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin senkte die C_{max} von Ripretinib um 18 % und die $AUC_{0-\infty}$ um 61 %, senkte die $AUC_{0-\infty}$ von DP-5439 um 57 % und erhöhte die C_{max} von DP-5439 um 37 %.

Die gleichzeitige Anwendung von QINLOCK mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital und Johanniskraut) und moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Efavirenz und Etravirin) muss daher vermieden werden. Wenn ein starker oder mäßiger CYP3A-Induktor gleichzeitig angewendet werden muss, kann die Dosierungshäufigkeit von QINLOCK während der gleichzeitigen Anwendung erhöht werden. Bei starken Induktoren kann die Dosis von 150 mg einmal täglich auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei Patienten, die QINLOCK zweimal täglich einnehmen und falls der Patient die Einnahme um bis zu 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist der Patient anzuweisen, eine vergessene Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit einzunehmen. Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis um mehr als 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis nicht nachzuholen und das gewohnte Einnahmeschema einfach fortzusetzen. Klinisches Ansprechen und Verträglichkeit sind zu überwachen.

Wirkung säurereduzierender Wirkstoffe
Bei gleichzeitiger Anwendung von QINLOCK und Pantoprazol (einem Protonenpumpenhemmer) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Plasmaexposition von Ripretinib und DP-5439 beobachtet.

Wirkstofftransporter-Systeme
Basierend auf *In-vitro*-Daten sollten Arzneimittel, die BCRP-Inhibitoren sind (z. B. Cyclosporin A, Eltrombopag), in Kombination mit QINLOCK mit Vorsicht angewendet werden, da erhöhte Plasmakonzentrationen von Ripretinib oder DP-5439 möglich sein können.

Wirkung von Ripretinib auf andere Arzneimittel

CYP-Isoform-selektive Substrate
Ripretinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8. Die gleichzeitige Anwendung von QINLOCK mit Repaglinid (einem empfindlichen Index-Substrat für CYP2C8) erhöhte die $AUC_{0-\infty}$ von Repaglinid um 26 %. Die C_{max} von Repaglinid blieb unverändert; eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

Der *In-vivo*-Nettoeffekt der Hemmung von CYP3A4 im Darm und der systemischen CYP3A4-Induktion ist nicht bekannt. Vorsicht ist geboten, wenn Ripretinib gleichzeitig mit empfindlichen CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) oder mit solchen angewendet wird, die überwiegend im Darm metabolisiert werden (z. B. Midazolam).
Ripretinib und DP-5439 induzierten in vitro CYP2B6. Die gleichzeitige Anwendung von Ripretinib und CYP2B6-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Efavirenz) kann zum Verlust ihrer Wirksamkeit führen.
Ripretinib und DP-5439 regulierten CYP1A2 in vitro herunter. Die gleichzeitige Anwendung von Ripretinib und CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Tizanidin) kann zu erhöhten Konzentrationen führen, und eine Überwachung wird empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Ripretinib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva reduziert; daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, diese durch eine Barrieremethode ergänzen.

UGT1A-Substrate
In-vitro-Studien legen nahe, dass Ripretinib ein Inhibitor von UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A7 und UGT1A8 ist. QINLOCK ist in Kombination mit klinischen Substraten von UGT1A-Enzymen (z. B. Bictegravir, Cabotegravir, Dolutegravir, Raltegravir, Lamotrigin) mit Vorsicht anzuwenden, da die gleichzeitige Anwendung zu einer erhöhten Exposition dieser Substrate führen kann. Es wurden keine klinischen Studien mit UGT1A-Substraten durchgeführt.

Wirkstofftransporter-Systeme
In-vitro-Studien legen nahe, dass Ripretinib ein Inhibitor von P-gp und BCRP ist. DP-5439 ist ein Substrat für P-gp und BCRP. DP-5439 ist ein Inhibitor von BCRP und MATE-1 (Multidrug And Toxin Protein 1).

Arzneimittel, die P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Breite sind (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat), sollten in Kombination mit QINLOCK aufgrund der Wahrscheinlichkeit erhöhter Plasmakonzentrationen dieser Substrate mit Vorsicht angewendet werden.

QINLOCK ist in Kombination mit BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Sulfasalazin und Irinotecan) und MATE-1-Substraten (z. B. Metformin) mit Vorsicht anzuwenden, da die gleichzeitige Anwendung von QINLOCK mit BCRP- und MATE-1-Substraten zu einem Anstieg ihrer Exposition führen kann. Es wurden keine klinischen Studien mit BCRP- oder MATE-1-Substraten durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass QINLOCK den Fötus schädigen kann. Während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von QINLOCK muss eine wirksame Empfängnisverhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Beginn und während der Behandlung mit QINLOCK muss der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter überprüft werden.

Die Wirkungen von QINLOCK auf kontrazeptive Steroide wurden nicht untersucht. Bei Anwendung systemischer Steroide zur Empfängnisverhütung ist ergänzend eine Barrieremethode einzusetzen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ripretinib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus wird vermutet, dass Ripretinib bei Gabe während der Schwangerschaft fetale Schäden verursacht, und Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). QINLOCK darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ripretinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ripretinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit QINLOCK und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ripretinib auf die menschliche Fertilität vor. Basierend auf Ergebnissen von Tierstudien kann die männliche und weibliche

Fertilität durch die Behandlung mit QINLOCK beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

QINLOCK hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Anwendung von QINLOCK über Müdigkeit berichtet. Wenn ein Patient an Müdigkeit leidet, kann dies Einfluss auf seine Verkehrstüchtigkeit oder seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der doppelblinden, randomisierten (2:1), placebokontrollierten Phase-3-Studie (INVICTUS) wurden 129 Teilnehmer mit der Diagnose fortgeschrittener GIST, bei denen mindestens 3 zugelassene vorherige Therapielinien versagt hatten, auf QINLOCK (n = 85) oder Placebo (n = 44) randomisiert (siehe Abschnitt 5.1). In die Phase-1-Studie DCC-2618-01-001 wurden insgesamt 277 Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen aufgenommen, und 218 Patienten wurden mit der empfohlenen Phase-2-Dosis von 150 mg QINLOCK einmal täglich behandelt.

Die mediane Behandlungsdauer mit QINLOCK in der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie betrug 5,49 Monate.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥ 25 %) bei mit QINLOCK behandelten Patienten in der gepoolten Sicherheitspopulation (n = 392) waren Müdigkeit (51,0 %), Alopezie (50,8 %), Übelkeit (39,8 %), Myalgie (37,8 %), Verstopfung (37,2 %), Diarrhö (32,7 %), PPES (29,8 %), Gewichtsabnahme (26,5 %) und Erbrechen (25,8 %).

Die Nebenwirkungen (≥ 10 bis < 25 %), die bei mit QINLOCK behandelten Patienten in der gepoolten Sicherheitspopulation (n = 392) beobachtet wurden, waren erhöhte Lipasewerte (23,7 %), Muskelkrämpfe (23,7 %), Arthralgie (21,2 %), Kopfschmerzen (20,7 %), Dyspnoe (20,2 %), Hypertonie (19,4 %), trockene Haut (17,6 %), Rückenschmerzen (15,6 %), Husten (15,6 %), erhöhte Bilirubinwerte im Blut (14,0 %), periphere Ödeme (13,8 %), Hypophosphatämie (12,2 %), Schmerzen in den Extremitäten (12,0 %), Pruritus (11,0 %) und seborrhoische Keratose (11,0 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3/4 (≥ 2 %), die bei mit QINLOCK behandelten Patienten in der gepoolten Sicherheitspopulation (n = 392) beobachtet wurden, waren erhöhte Lipasewerte (14,8 %), Anämie (14,0 %), Bauchschmerzen (8,2 %), Hypertonie (6,9 %), Müdigkeit (4,1 %), Hypophosphatämie (4,1 %), Erbrechen (2,6 %), Dyspnoe (2,0 %), Diarrhö (2,0 %) und erhöhtes Bilirubin im Blut (2,0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥ 1 %), die bei mit QINLOCK behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Anämie (3,8 %), Dyspnoe (2,3 %), Erbrechen (2,0 %), Übelkeit (1,8 %), Müdigkeit (1,5 %), erhöhte Bilirubinwerte im Blut (1,3 %), Verstopfung (1,0 %) und Muskelschwäche (1,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Gesamtsicherheitsprofil von QINLOCK basiert auf gepoolten Daten von 392 Patienten (gepoolte Sicherheitspopulation), die mindestens 1 Dosis QINLOCK erhalten haben. Zwei klinische Studien mit QINLOCK bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen wurden durchgeführt und bilden die primäre Grundlage für die Gesamtbewertung der Sicherheit: eine Pivotstudie der Phase 3 bei erwachsenen Patienten mit GIST, Studie DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (siehe Abschnitt 5.1) und eine offene, erstmalige Studie am Menschen bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen (Studie DCC-2618-01-001).

Die doppelblinde Phase der INVICTUS-Studie bildete die primäre Grundlage für die Bestimmung der Nebenwirkungen. Die während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, die in der QINLOCK-Gruppe mindestens 5 % höher waren als in der Placebo-Gruppe, und diejenigen, die in der QINLOCK-Gruppe mindestens 1,5-mal größer waren als in der Placebo-Gruppe in INVICTUS, wurden als unerwünschte Arzneimittelwirkungen betrachtet. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die in der INVICTUS-Studie identifiziert wurden, wurden auch in der gepoolten Sicherheitspopulation (n = 392) bewertet. Diese Ereignisse wurden gemäß der Beurteilung des Sponsors als unerwünschte Arzneimittelwirkungen betrachtet. Sie sind nach Systemorganklasse klassifiziert, und es wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme sowie verwandten Erkrankungen zu beschreiben.

Die Schwere der Nebenwirkungen wurde auf der Grundlage der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) mit folgenden Definitionen beurteilt: Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittelschwer, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) und in Tabelle 2 angegeben. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)

In der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie wurde PPES bei 19 von 85 (22,4 %) Patienten in der QINLOCK-Gruppe und bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. PPES führte bei 1,2 % der Patienten zum Absetzen der Dosis, bei 3,5 % der Patienten zur Unterbrechung der Behandlung und bei 2,4 % der Patienten zur Dosisreduktion. Alle Ereignisse waren leicht bis mittelschwer (58 % Grad 1 und 42 % Grad 2).

In der gepoolten Sicherheitspopulation traten PPES bei 29,8 % von 392 Patienten auf, einschließlich Grad 3 Nebenwirkungen bei 0,5 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten und die Dauer des ersten Ereignisses betrug 8,1 Wochen (Spanne: 0,5 Wochen bis 112,1 Wochen) und 24,3 Wochen (Spanne: 0,3 Wochen bis 191,7 Wochen). Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Hypertonie

In der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie gab es eine höhere Inzidenz von Hypertonie (alle Ereignisse unabhängig von der Kausalität) bei mit QINLOCK behandelten Patienten (15,3 %) im Vergleich zu 4,7 % der mit Placebo behandelten Patienten.

In der gepoolten Sicherheitspopulation trat Hypertonie bei 19,4 % von 392 Patienten auf, einschließlich Grad 3 Nebenwirkungen bei 6,9 %. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Herzinsuffizienz

In der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie trat Herzinsuffizienz (alle Ereignisse unabhängig von der Kausalität) bei 1,2 % der 85 Patienten auf, die QINLOCK erhielten. Herzinsuffizienz führte bei 1,2 % der 85 Patienten, die QINLOCK erhielten, zum Absetzen der Dosis.

In der gepoolten Sicherheitspopulation trat Herzinsuffizienz bei 1,5 % von 392 Patienten auf, einschließlich Grad 3 Nebenwirkungen bei 1,0 %.

In der gepoolten Sicherheitspopulation hatten 299 von 392 Patienten einen Ausgangswert und mindestens ein Echokardiogramm nach dem Ausgangswert. Eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vom Grad 3 trat bei 2,0 % der 299 Patienten auf.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

Kutane maligne Erkrankungen

In der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie wurde bei 5,9 % der 85 Patienten, die QINLOCK erhielten, über CuSCC (alle Ereignisse unabhängig von der Kausalität) berichtet. CuSCC der Haut wurde bei den mit Placebo behandelten Patienten nicht berichtet. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

In der gepoolten Sicherheitspopulation traten CuSCC bei 8,7 % von 392 Patienten auf, einschließlich Nebenwirkungen vom Grad 3 bei 0,5 %.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Tabelle 2: In INVICTUS und der Studie DCC-2618-01-001 gemeldete Nebenwirkungen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Sehr häufig	Seborrhoische Keratose
Häufig	Melanozytärer Naevus, Hautpapillom, Plattenepithelkarzinom der Haut[a], fibröses Histiozytom
Gelegentlich	Malignes Melanom
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Periphere sensorische Neuropathie
Herzerkrankungen	
Häufig	Herzinsuffizienz[b], Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie[c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen
Häufig	Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Alopezie, PPES, trockene Haut, Pruritus
Häufig	Hyperkeratose, makulopapulöser Hautausschlag, generalisierter Pruritus, akneiforme Dermatitis
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Sehr häufig	Myalgie, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Häufig	Muskelschwäche, muskuloskelettale Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit, periphere Ödeme
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, Lipase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht

[a] Plattenepithelkarzinom der Haut (Plattenepithelkarzinom der Haut, Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich)
[b] Herzinsuffizienz (Herzversagen, akutes linksventrikuläres Versagen, akutes Herzversagen, diastolische Dysfunktion)
[c] Hypertonie (Hypertonie, erhöhter Blutdruck)

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit QINLOCK bekannt.

Im Falle einer vermuteten Überdosierung muss QINLOCK unverzüglich abgesetzt, eine optimale unterstützende Behandlung durch einen Arzt eingeleitet und der Patient bis zur klinischen Stabilisierung beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01EX19

Wirkmechanismus

Ripretinib ist ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor, der die KIT-Protoonkogen-Rezeptor-Tyrosinkinase und die PDGFRA-Kinase hemmt, einschließlich Wildtyp-, primäre und sekundäre Mutationen. Ripretinib hemmt *in vitro* außerdem andere Kinasen wie PDGFRB, TIE2, VEGFR2 und BRAF.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

INVICTUS (DCC-2618-03-001-Studie)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von QINLOCK wurden in einer randomisierten (2:1), doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (INVICTUS-Studie) bei Patienten mit nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten GIST untersucht, die zuvor mit mindestens drei Krebstherapien, einschließlich der Behandlung mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib, behandelt worden waren oder diese nicht vertragen haben. Die Randomisierung wurde nach vorherigen Therapielinien (3 gegenüber ≥ 4) und Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 gegenüber 1 oder 2) stratifiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) basierend auf der Beurteilung der Erkrankung durch verblindete, unabhängige, zentrale Bewertung (BICR) unter Verwendung der modifizierten RECIST-1.1-Kriterien, bei denen Lymphknoten und Knochenläsionen keine Zielläsionen waren, und ein progressiv wachsender neuer Tumorknoten innerhalb einer bereits bestehenden Tumormasse bestimmte Kriterien erfüllen muss, um als eindeutiger Nachweis einer Progression betrachtet zu werden. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) nach BICR, das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie den von Patienten berichteten Gesundheitszustand, die körperliche Funktionsfähigkeit (physical function, PF) und die Rollenfunktion (function, RF).

Die Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten 150 mg QINLOCK (n = 85) oder Placebo (n = 44) oral einmal täglich, verabreicht in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgesetzt. Zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Erkrankung wurden gemäß BICR-Überprüfung einzelne Behandlungsgruppen entblindet, und allen Patienten in der Placebogruppe wurde eine Umstellung auf QINLOCK angeboten.

Die demografischen Merkmale waren ein medianes Alter von 60 Jahren (29 bis 83 Jahre) mit 79 (61,2 %) der Patienten im Alter von 18–64 Jahren, 32 (24,8 %) der Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren und 18 (13,9 %) der Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (keine Patienten ≥ 85 Jahre wurden randomisiert), männlich (56,6 %), weiß (75,2 %) und einem ECOG-Performance-Status von 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) oder 2 (8,5 %). Dreiundsechzig Prozent (63 %) der Patienten erhielten zuvor 3 Therapien und etwa 37 % erhielten 4 oder mehr vorangegangene Therapien. Sechsundsechzig Prozent (66 %) der auf Placebo randomisierten Patienten wechselten während der offenen Phase zu QINLOCK.

In der primären Analyse (Stichtag 31. Mai 2019) wurde QINLOCK in der INVICTUS-Studie mit Placebo verglichen. QINLOCK zeigte einen Nutzen bei allen untersuchten Patienten-Subgruppen für PFS. Das durch BICR (Monate) bestimmte mediane PFS (95 % KI) betrug 6,3 (4,6; 6,9) für QINLOCK gegenüber 1,0 (0,9; 1,7) für Placebo, HR (95 % KI) 0,15 (0,09; 0,25) p-Wert < 0,0001. Der sekundäre Endpunkt ORR (%) betrug 9,4 (4,2, 18) für QINLOCK gegenüber 0 (0, 8) für Placebo, p-Wert 0,0504 und statistisch nicht signifikant. Das mediane OS (Monate)

(95 % KI) betrug 15,1 (12,3; 15,1) für QINLOCK gegenüber 6,6 (4,1; 11,6) für Placebo, nominaler p-Wert 0,0004. Das OS wurde als Ergebnis der sequenziellen Testmethode für die sekundären Endpunkte ORR und OS nicht auf statistische Signifikanz untersucht.

Die Ergebnisse für PFS, ORR und OS nach einem aktuelleren Datengrenzwert (10. August 2020) sind in Tabelle 3 und den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Die PFS-Ergebnisse waren in den Untergruppen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Status und Anzahl der vorherigen Therapielinien ähnlich.

Siehe Tabelle 3 und Abbildungen 1 und 2

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für QINLOCK eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von GIST gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration von Ripretinib wird im Median 4 Stunden nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ripretinib (verabreicht als drei Tabletten mit jeweils 50 mg) erreicht. Die mittlere $AUC_{0-\infty}$ (VK%) nach einer Einzeldosis von 150 mg Ripretinib betrug 9 856 (39 %) bzw. 8 146 (56 %) ng•h/ml für Ripretinib bzw. DP-5439.

Die Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die AUC_{0-24} und C_{max} von Ripretinib um 30 % bzw. 22 %. Die AUC_{0-24} und die C_{max} von DP-5439 waren um 47 % bzw. 66 % höher.

Verteilung

Sowohl Ripretinib als auch sein aktiver Metabolit DP-5439 binden zu ≥ 99 % an Plasmaproteine. Das mittlere (VK%) scheinbare Verteilungsvolumen (Vss/F) beträgt etwa 302 (35 %) l für Ripretinib und 491 (38 %) l für DP-5439.

Biotransformation

CYP3A4/5 ist der Hauptmetabolisator von Ripretinib und seinem aktiven Metaboliten DP-5439, während CYP2C8 und CYP2D6 geringfügig metabolisieren.

Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ripretinib beim Menschen betrug die mittlere (VK %) scheinbare orale Clearance (CL/F) 15,2 (39 %) bzw. 17,9 (56 %) l/h für Ripretinib bzw. DP-5439. Die mittlere (VK %) Halbwertszeit ($t_{½}$) betrug 12,6 (17 %) bzw. 15,6 (23 %) Stunden für Ripretinib bzw. DP-5439.

Die systemische Elimination von Ripretinib wurde nicht primär der Niere zugeschrieben, wobei 0,02 % bzw. 0,1 % der Ripretinib-Dosis als Ripretinib bzw. DP-5439 im Urin und 34 % bzw. 6 % der Ripretinib-Dosis als Ripretinib bzw. DP-5439 im Stuhl ausgeschieden wurden.

Tabelle 3: INVICTUS Wirksamkeitsergebnisse (Stand 10. August 2020)

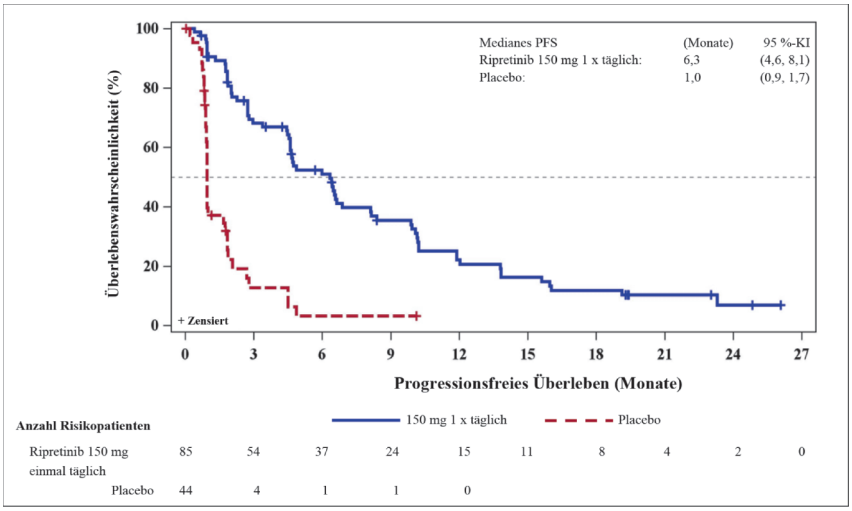
	QINLOCK (n = 85)	Placebo (n = 44)
PFS[a]		
Anzahl der Ereignisse (%)	68 (80)	37 (84)
Progressive Erkrankung	62 (73)	32 (73)
Sterbefälle	6 (7)	5 (11)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	6,3 (4,6, 8,1)	1,0 (0,9, 1,7)
HR (95 % KI)[b]	0,16 (0,10, 0,27)	
ORR[a]		
ORR (%)	11,8	0
(95 %-KI)	(5,8, 20,6)	(0, 8)
OS		
Zahl der Todesfälle (%)	44 (52)	35 (80)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI)	18,2 (13,1, nicht abschätzbar)	6,3 (4,1, 10,0)
HR (95 % KI)[b]	0,42 (0,27, 0,67)	

BICR = verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ORR = objektive Ansprechrate; NE = nicht abschätzbar; PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben

[a] Abschätzung nach BICR.

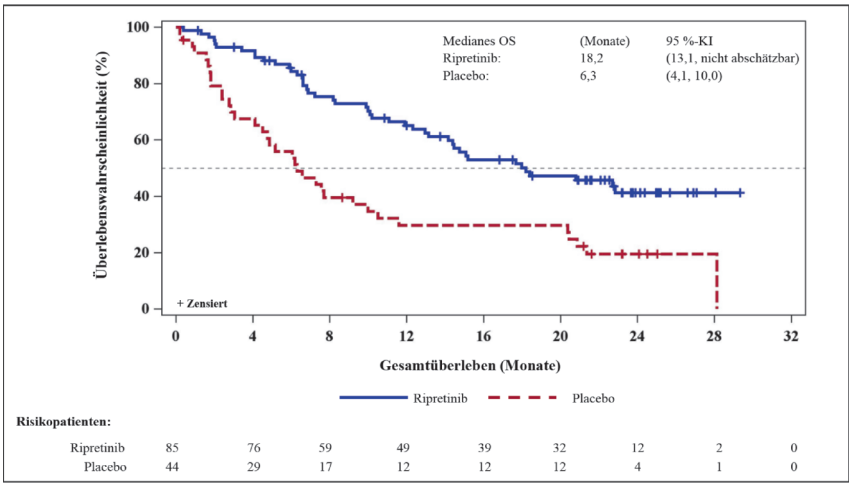
[b] Das Hazard-Ratio basiert auf dem Cox-Proportional-Regression-Modell. Dieses Modell berücksichtigt die Stratifizierungsfaktoren für Behandlung und Randomisierung als feste Faktoren.

Abbildung 1: INVICTUS Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens[a]



[a] Datenschluss 10. August 2020

Abbildung 2: INVICTUS Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens[a]



[a] Datenschluss 10. August 2020

Dosisproportionalität

Im gesamten Dosisbereich von 20 – 250 mg schien die PK von Ripretinib und DP-5439 weniger als dosisproportional zu sein, insbesondere bei Ripretinib-Dosen über 150 mg.

Zeitliche Abhängigkeit

Steady-state-Bedingungen werden innerhalb von 14 Tagen erreicht.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf Alter (19 bis 87 Jahre), Geschlecht, Rasse (weiß, schwarz und asiatisch), Körpergewicht (39 bis 138 kg) und Tumor (GIST oder andere solide Tumoren) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von QINLOCK beobachtet.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
In klinischen Studien wurden keine relevanten Unterschiede in der Exposition zwischen Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (nach Cockcroft-Gault geschätzte CLcr 30 bis 89 ml/min) und Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wird bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung empfohlen. Die Pharmakokinetik und Sicherheit von QINLOCK bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 bis 29 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) ist begrenzt. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Die Auswirkungen unterschiedlicher, nach der Child-Pugh-Klassifikation definierter Schweregrade einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Ripretinib und DP-5439 wurden im Rahmen einer klinischen Prüfung untersucht (Studie DCC-2618-01-004). Bei Teilnehmern mit leichter Leberfunktionsstörung fand sich keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Ripretinib oder DP-5439. Bei Teilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung war die $AUC_{0-tlast}$ von Ripretinib im Vergleich zu lebergesunden, ansonsten merkmalsgleichen Teilnehmern etwa 99 % höher, während die C_{max} unverändert war. Die kombinierte $AUC_{0-tlast}$ von Ripretinib und DP-5439 war etwa 51 % höher. Bei Teilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung war die $AUC_{0-tlast}$ von Ripretinib etwa 163 % höher und die C_{max} etwa 24 % niedriger als bei lebergesunden, ansonsten merkmalsgleichen Teilnehmern, während die kombinierte $AUC_{0-tlast}$ von Ripretinib und DP-5439 etwa 37 % höher war. Basierend auf dem bekannten Sicherheitsprofil von Ripretinib ist es unwahrscheinlich, dass das beobachtete Ausmaß des Anstiegs der Ripretinib-Exposition klinisch relevant ist. Die Fraktion von ungebundenem Ripretinib und DP-5439 zeigte eine hohe Variabilität, und es fand sich kein offenkundiger Trend zwischen Proteinbindung und Grad der Leberfunktionsstörung.

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A), mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Ripretinib wurde an Ratten und Hunden über einen Zeitraum von bis zu 13 Wochen untersucht. Die Entzündungsreaktionen korrelierten mit Hautveränderungen (Verfärbungen, Läsionen) bei Ratten (entsprechend ungefähr dem 1,12fachen der Exposition beim Menschen bei 150 mg Gabe einmal täglich). Eine erhöhte Leberenzymaktivität wurde bei beiden Tierarten berichtet (entsprechend ungefähr dem 1,12- bzw. 1,3-Fachen der Humanexposition bei 150 mg Gabe einmal täglich für Ratten bzw. Hunde). Bei Hunden traten gastrointestinale Wirkungen (Erbrechen und/oder abnormaler Stuhl) (entsprechend ungefähr dem 1,3-Fachen der Exposition beim Menschen bei 150 mg Gabe einmal täglich) und entzündliche Reaktionen auf, die sich durch unerwünschte Hautläsionen (entsprechend ungefähr dem 0,14-Fachen der Exposition beim Menschen bei 150 mg einmal täglich) zeigten.

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien wurden mit Ripretinib nicht durchgeführt.

Gentoxizität

In einem *In-vitro*-Mikronukleus-Assay erwies sich Ripretinib als positiv. Ripretinib war weder im *In-vitro*-Test zur bakteriellen Rückmutation (Ames) noch in einem *In-vivo*-Mikronukleustest an Knochenmark von Ratten mutagen, was das Fehlen eines signifikanten genotoxischen Risikos zeigt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Spezielle Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Tieren wurden mit Ripretinib nicht durchgeführt. In einer 13-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an männlichen Ratten wurde jedoch eine Degeneration des Samenepithels der Hoden und von Zelltrümmern der Nebenhoden bei männlichen Ratten, denen 30 oder 300 mg/kg/Tag verabreicht wurden, festgestellt, die jedoch nur bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag (etwa das 1,4-Fache der Humanexposition bei 150 mg einmal täglich) als ausreichend schwerwiegend erachtet wurden, um die Reproduktion zu beeinflussen.

In einer zulassungsrelevanten Studie zur embryofetalen Entwicklung erwies sich Ripretinib bei Ratten als teratogen und führte bei einer maternalen Dosis von 20 mg/kg/Tag (etwa das 1,0-Fache der Humanexposition bei 150 mg einmal täglich) zu dosisabhängigen Missbildungen, die hauptsächlich mit dem viszeralen und skelettalen System assoziiert waren. Zusätzlich wurden bereits bei 5 mg/kg/Tag Skelettveränderungen beobachtet. Der entwicklungsbezogene NOAEL für Ripretinib wurde daher bei 1 mg/kg/Tag (etwa dem 0,02-Fachen der menschlichen Exposition bei 150 mg einmal täglich) ermittelt.

Eine Studie, in der die Wirkungen von Ripretinib auf die prä-/postnatale Entwicklung untersucht werden, wurde nicht durchgeführt.

Fototoxizität

Ripretinib weist auf ein Potenzial für Fotoreizung/Fototoxizität hin, basierend auf der Resorption im UV- und sichtbaren Bereich (über 290 nm). Eine *In-vitro*-fototoxische Bewertung in 3T3-Mäusefibroblastenzellen legt nahe, dass Ripretinib bei klinisch relevanten Konzentrationen nach Exposition gegenüber UVA- und UVB-Strahlung ein Potenzial für Fototoxizität aufweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Crospovidon (E 1202)
Hypromelloseacetatsuccinat
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E 470b)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Siliciumdioxid-Hydrat (E 551)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Originalitätsverschluss aus Aluminiumfolie/Polyethylen (PE) und einem weißen kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP), zusammen mit einem Siliciumdioxid-Gel enthaltenden Trockenmittelbehälter aus PE. Jede Flasche enthält 30 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

18. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

QINLOCK 50 mg Tabletten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

023574-71624-101