

ROMVIMZA 14 mg/ -20 mg/ -30 mg Hartkapseln

▼ 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

ROMVIMZA 14 mg Hartkapseln
ROMVIMZA 20 mg Hartkapseln
ROMVIMZA 30 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ROMVIMZA 14 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 14 mg Vimseltinib (als Dihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 121,32 mg Lactose-Monohydrat und 0,0855 mg des Azofarbstoffs Gelborange S (E 110).

ROMVIMZA 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Vimseltinib (als Dihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 173,32 mg Lactose-Monohydrat und 0,0075 mg des Azofarbstoffs Gelborange S (E 110) sowie 0,0023 mg Tartrazin (E 102).

ROMVIMZA 30 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 30 mg Vimseltinib (als Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 259,98 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

ROMVIMZA 14 mg Hartkapseln

Die Hartkapseln der Größe 4 (Länge etwa 14 mm) bestehen aus einem orangefarbenen opaken Oberteil und einem weißen opaken Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „DCV14“.

ROMVIMZA 20 mg Hartkapseln

Die Hartkapseln der Größe 2 (Länge etwa 18 mm) bestehen aus einem gelben opaken Oberteil und einem weißen opaken Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „DCV20“.

ROMVIMZA 30 mg Hartkapseln

Die Hartkapseln der Größe 1 (Länge etwa 19 mm) bestehen aus einem hellblauen opaken Oberteil und einem weißen opaken Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „DCV30“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ROMVIMZA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symp-

tomatischen tenosynovialen Riesenzelltumoren (*Tenosynovial Giant Cell Tumours*, TGCT), die mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert sind und bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen ROMVIMZA angezeigt ist.

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis von ROMVIMZA beträgt 30 mg zweimal wöchentlich im Abstand von mindestens 72 Stunden, wobei die Therapie so lange fortgesetzt werden kann, wie der Patient davon einen Nutzen hat und keine inakzeptable Toxizität auftritt.

Wenn der Patient die Einnahme von ROMVIMZA vergessen hat und seit dem vorgesehenen Einnahmezeitpunkt weniger als 48 Stunden verstrichen sind, ist der Patient anzuweisen, die vergessene Dosis so bald wie möglich einzunehmen und die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn der Patient die Einnahme von ROMVIMZA vergessen hat und seit dem vorgesehenen Einnahmezeitpunkt bereits mehr als 48 Stunden verstrichen sind, ist der Patient anzuweisen, die vergessene Dosis auszulassen und die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.

Dosisreduktion

Je nach individueller Therapiesicherheit und Verträglichkeit können Therapieunterbrechungen oder Dosisreduktionen erforderlich sein. Wenn Patienten die 30-mg-Dosis von ROMVIMZA nicht vertragen, sollte die Behandlung mit ROMVIMZA vorübergehend unterbrochen werden. Wenn sich der klinische Zustand des Patienten verbessert, sollte eine reduzierte ROMVIMZA-Dosis gemäß den Angaben in Tabelle 1 angewendet werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktion

Dosisreduktion	Zweimal wöchentlich einzunehmende Dosis
Erste	20 mg
Zweite	14 mg

Bei Patienten, die eine Dosis von 14 mg Vimseltinib nicht vertragen, ist die Behandlung mit ROMVIMZA abzusetzen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Daten für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor. Daher sollte ROMVIMZA bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Dosisreduktionen auf 14 mg zweimal wöchentlich wurden bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht vorgenommen und deren Wirksamkeit ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Daher sollte ROMVIMZA bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht vorgenommen und deren Wirksamkeit ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Daher sollte ROMVIMZA bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten ab 65 Jahren sind keine Dosisanpassungen notwendig (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Körpergewicht

Dosisreduktionen auf 14 mg zweimal wöchentlich wurden bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 115 kg nicht vorgenommen und deren Wirksamkeit ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

ROMVIMZA darf bei Kindern von der Geburt bis vor der Pubertät wegen Sicherheitsbedenken aufgrund präklinischer Daten zur Sicherheit (siehe Abschnitt 5.3) nicht angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROMVIMZA bei Kindern nach der Pubertät bis unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine klinischen Daten vor.

Art der Anwendung

ROMVIMZA ist zum Einnehmen, unabhängig von den Mahlzeiten, vorgesehen.

Verordnende Ärzte sollten die Patienten darauf hinweisen, dass die Hartkapseln im Ganzen zu schlucken sind und nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden dürfen. Patienten dürfen die Hartkapseln nicht einnehmen, wenn diese Risse aufweisen, zerbrochen oder anderweitig nicht intakt sind, da die möglichen Auswirkungen solcher Veränderungen nicht untersucht wurden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Langzeitsicherheit

Die Langzeitsicherheit von ROMVIMZA ist nicht erwiesen. ROMVIMZA besitzt einen neuartigen Wirkmechanismus, der über eine Hemmung des Kolonie-stimulierenden Faktor-1-Rezeptors (CSF1R) erfolgt. Die langfristigen Auswirkungen der daraus resultierenden Makrophagendepletion, insbesondere in Organen wie der Leber, der Haut, des zentralen Nervensystems und des Knochenmarks, sind derzeit mit Unsicherheiten behaftet.

Arterielle Hypertonie

In klinischen Studien ging die Behandlung mit ROMVIMZA häufig mit einem Blutdruckanstieg einher.

ROMVIMZA 14 mg/ -20 mg/ -30 mg Hartkapseln

Kreatininanstieg

In klinischen Studien ging die Behandlung mit ROMVIMZA häufig mit einem Kreatininanstieg einher. Die Ursache ist derzeit nicht bekannt.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf Daten aus tierexperimentellen Studien kann Vimseltinib bei Gabe an Schwangere den Fetus möglicherweise schädigen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Frauen sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Vimseltinib eine Schwangerschaft zu vermeiden. Schwangere sollten über das potenzielle Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Vimseltinib und für 30 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Auswirkungen von Vimseltinib auf hormonelle Kontrazeptiva wurden nicht untersucht. Bei Verwendung systemischer Kontrazeptiva sollte zusätzlich eine Barriereverhütungsmethode angewendet werden.

Pruritus

Bei Patienten, die Vimseltinib erhielten, wurde Pruritus beobachtet. In der gepoolten Sicherheitspopulation wurde Pruritus bei 27 % der Patienten beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Pruritus wurde auch nach Einzeldosen von Vimseltinib bei gesunden Probanden beobachtet. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhung der Serumenzyme

Vimseltinib wurde mit erhöhten Serumenzymen in Verbindung gebracht, darunter Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase und Kreatinphosphokinase (CPK). Obwohl diese Erhöhungen in klinischen Studien bislang zu keinen Fällen von Leberschäden oder Rhabdomyolyse führten, kann dies nicht ausgeschlossen werden, da die Erfahrungen mit diesem seltenen klinischen Krankheitsbild sehr begrenzt sind. Daher sollte eine Behandlung mit ROMVIMZA bei Patienten mit vorbestehenden erhöhten Serumtransaminasen, erhöhtem Gesamtbilirubin oder erhöhtem direktem Bilirubin oder akuter Leber- oder Gallenwegserkrankung vermieden werden.

Die Leberfunktion der Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit ROMVIMZA, einmal monatlich während der ersten zwei Monate und einmal alle drei Monate während des ersten Behandlungsjahres und danach nach klinischer Indikation überwacht werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

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

Gelborange S (E 110)

ROMVIMZA 14 mg und 20 mg Hartkapseln enthalten Gelborange S (E 110). Dieses kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Tartrazin (E 102)

ROMVIMZA 20 mg Hartkapseln enthalten Tartrazin (E 102). Dieses kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Vimseltinib

P-Glycoprotein (P-gp)-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Vimseltinib zusammen mit 200 mg Itraconazol (einem P-gp-Inhibitor) einmal täglich zeigte, dass die maximale Vimseltinib-Exposition (C_{max}) mit der bei alleiniger Gabe vergleichbar war. Die Vimseltinib-Gesamtexposition (AUC_{0-t} und AUC_{0-inf}) war in Gegenwart von Itraconazol etwa 17 % bis 22 % höher. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Protonenpumpenhemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Vimseltinib und Rabeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) 20 mg einmal täglich unter Nüchternbedingungen reduzierte die C_{max} und die AUC_{0-1} und AUC_{0-inf} von Vimseltinib um etwa 21 % bis 26 %, was klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Wirkungen von Vimseltinib auf andere Arzneimittel

Substrate von BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)

Vimseltinib ist *in vitro* ein Inhibitor von BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Vimseltinib und BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin) kann zu einem Konzentrationsanstieg der BCRP-Substrate und einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko durch diese Substrate führen. Klinische Studien wurden mit BCRP-Substraten nicht durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Substraten sollte vermieden werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sind erforderliche Dosisänderungen der Fachinformation des jeweiligen BCRP-Substrats zu entnehmen.

Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2)

Vimseltinib ist *in vitro* ein Inhibitor von OCT2. Die gleichzeitige Anwendung von Vimseltinib und OCT2-Substraten (z. B. Metformin) kann zu einem Konzentrationsanstieg der OCT2-Substrate und einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko durch diese Substrate führen. Klinische Studien wurden mit OCT2-Substraten nicht durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von OCT2-Substraten sollte vermieden werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sind erforderliche Dosisänderungen der Fachinformation des jeweiligen OCT2-Substrats zu entnehmen.

P-gp-Substrate

Vimseltinib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Vimseltinib und P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran) kann zu einem Konzentrationsanstieg der P-gp-Substrate und einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko durch diese Substrate führen. Klinische Studien wurden mit P-gp-Substraten nicht durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von P-gp-Substraten sollte vermieden werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sind erforderliche Dosisänderungen der Fachinformation des jeweiligen P-gp-Substrats zu entnehmen.

Auswirkungen von Vimseltinib auf andere Substanzen

Hormonelle Kontrazeptiva

Es ist nicht bekannt, ob Vimseltinib die Wirksamkeit systemisch wirksamer hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Daher sollten Frauen, die systemisch wirksame hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barriereverhütungsmethode anwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Vimseltinib und für 30 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Der Schwangerschaftsstatus gebärfähiger Frauen muss vor Beginn und während der Behandlung mit Vimseltinib kontrolliert werden. Die Auswirkungen von Vimseltinib auf hormonelle Kontrazeptiva wurden nicht untersucht. Bei Verwendung hormoneller Kontrazeptiva sollte zusätzlich eine Barriereverhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vimseltinib bei Schwangeren vor. Basierend auf Befunden aus tierexperimentellen Studien kann Vimseltinib bei Gabe an Schwangere den Fetus schädigen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (strukturelle Anomalien und kardiale Fehlbildungen bei den Feten, siehe Abschnitt 5.3). Vimseltinib ist bei Schwangeren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vimseltinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten während der Behandlung mit Vimseltinib nicht stillen.

Fertilität

Basierend auf Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien kann ROMVIMZA die männliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

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

ROMVIMZA hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von ROMVIMZA kann es zu Ermüdung oder verschwommenem Sehen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Angaben zur Sicherheit von ROMVIMZA basieren auf den gepoolten Daten von 184 Patienten mit TGCT, die im Rahmen von

ROMVIMZA 14 mg/ -20 mg/ -30 mg Hartkapseln

2 klinischen Studien ROMVIMZA in einer Dosis von 30 mg zweimal wöchentlich erhielten. In die MOTION-Studie, eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte (2:1), placebokontrollierte Studie der Phase 3, wurden 122 erwachsene Patienten eingeschlossen, die im doppelblinden Behandlungsabschnitt entweder Vimsetinib ($n = 83$) oder Placebo ($n = 39$) erhielten; 35 Patienten wurden im unverblindeten Studienabschnitt von Placebo auf Vimsetinib umgestellt. In die Studie DCC-3014-01-001 der Phase 1/2 wurden insgesamt 66 Patienten mit TGCT eingeschlossen, die Vimsetinib in einer Dosis von 30 mg zweimal wöchentlich erhielten.

Die mediane Behandlungsdauer betrug in der gepoolten Sicherheitspopulation 13 Monate. Das Alter der mit Vimsetinib behandelten Patienten lag im Median bei 44 Jahren (Bereich: 20 bis 78 Jahre) und diese Population bestand zu 60 % aus Frauen und zu 72 % aus Weißen.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (92 %), Periorbitalödem (63 %), erhöhtes Cholesterin (53 %), Ausschlag (51 %), erhöhtes Kreatinin (43 %), erniedrigte Neutrophilenzahl (36 %), Ermüdung (30 %), Gesichtsoedem (28 %), erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (27 %), Pruritus (27 %), peripheres Ödem (22 %) und Hypertonie (21 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren Hypertonie (9 %), Ausschlag (3 %), Pruritus (3 %), erniedrigte Neutrophilenzahl (3 %), Periorbitalödem (2 %), Ermüdung (2 %), erhöhtes Cholesterin (1 %), Neuropathie (0,5 %), Gesichtsoedem (0,5 %), generalisiertes Ödem (0,5 %) und erhöhtes AST (0,5 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren peripheres Ödem (0,5 %) und erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) (0,5 %).

Bei 7 % der Patienten wurde die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen führten, waren Ausschlag (3 %), Periorbitalödem (2 %), Neuropathie (1 %) und Pruritus (1 %).

Bei 59 % der Patienten waren aufgrund von Nebenwirkungen Dosisreduktionen oder Behandlungsunterbrechungen erforderlich. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen oder Behandlungsunterbrechungen führten, waren Ausschlag (21 %), Periorbitalödem (18 %), erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) (17 %), Pruritus (10 %), Gesichtsoedem (7 %), generalisiertes Ödem (7 %), Ermüdung (6 %) und peripheres Ödem (5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet, wobei die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge nach ihrem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kreatinphosphokinase (CPK)

Entsprechend dem Wirkmechanismus wurde in der MOTION-Studie bei mit Vimsetinib behandelten Patienten über erhöhte CPK-Werte berichtet. Die Häufigkeit einer erhöhten CPK lässt sich aus der MOTION-Studie nicht bestimmen, da CPK zu Studienbeginn (*Baseline*) nicht bestimmt wurde. In der Phase-1/2-Studie mit 66 Patienten, die Vimsetinib 30 mg zweimal wöchentlich erhielten, wurden bei allen Patienten erhöhte CPK-Werte beobachtet.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zwischen Patienten ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren wurden insgesamt keine Unterschiede im Hinblick auf die Therapie-sicherheit beobachtet.

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>

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

Bei Verdacht auf eine Überdosierung umfasst die Behandlung die Beobachtung des betroffenen Patienten und gegebenenfalls die Einleitung allgemein unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX29

Wirkmechanismus

Vimsetinib ist ein selektiver kleinmolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor, der am Rezeptor CSF1R (*Colony Stimulating Factor 1 Receptor*) angreift. Die CSF1/CSF1R-Signaltransduktionsachse spielt bei der Entstehung von TGCT eine entscheidende Rolle. *In vitro* durchgeführte enzym- und zellbasierte Assays haben gezeigt, dass Vimsetinib eine Hemmung der CSF1R-Autophosphorylierung und der durch CSF1-Ligandenbindung induzierten Signaltransduktion sowie der zellulären Funktion und Proliferation CSF1R-exprimierender Zellen bewirkt. Vimsetinib hemmt zudem CSF1R-exprimierende Zellen und blockierte nachgeschaltete Signaltransduktionsvorgänge in präklinischen *In-vivo*-Modellen.

Tabelle 2: Beobachtete Nebenwirkungen in den Studien MOTION und DCC-3014-01-001

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Neuropathie ¹
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Periorbitalödem ² , Tränensekretion verstärkt
	Häufig	Trockenes Auge, Sehen verschwommen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ³ , Pruritus, trockene Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Peripheres Ödem, Ermüdung, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem
Untersuchungen⁴	Sehr häufig	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ⁵ , Aspartataminotransferase erhöht, Cholesterin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Neutrophilenzahl erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

¹ Neuropathie umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, periphere sensorische Neuropathie.

² Periorbitalödem umfasst Augenödem, Augenlidödem, Schwellung des Augenlids, Periorbitalödem, Schwellung um die Augenhöhle.

³ Ausschlag umfasst Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruriginöser Ausschlag, Dermatitis akneiform, Erythem.

⁴ Begriffe basieren auf Laborparametern.

⁵ Die Häufigkeitsangabe für Kreatinphosphokinase im Blut erhöht basiert ausschließlich auf Labor-daten aus Studie DCC-3014-01-001.

ROMVIMZA 14 mg/-20 mg/-30 mg Hartkapseln

Vimseltinib entfaltet seine Antitumorwirkung über eine Depletion der CSF1R-abhängigen Makrophagen und Entzündungszellen.

Eine durch die CSF1R-Hemmung verursachte Abnahme der Zahl der hepatischen Kupfer-Zellen führt zu einer verminderten Clearance von Serumenzymen wie AST, ALT und CPK. Dies führt zu einem Anstieg der Serumspiegel dieser Enzyme.

Pharmakodynamische Wirkungen

Expositions-Wirkungs-Beziehung

Es wurden positive Expositions-Wirkungs-Beziehungen zwischen der Vimseltinib-Exposition und allen Schweregraden von Ödemen, Pruritus, Ausschlag sowie Anstiegen von AST, ALT, CPK und Kreatinin beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

In der MOTION-Studie, einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten (2:1), placebokontrollierten Studie der Phase 3, wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Vimseltinib bei Patienten mit symptomatischen TGCT mit mindestens mäßig starken Schmerzen oder mindestens mäßig stark ausgeprägter Steifheit untersucht, bei denen eine chirurgische Resektion möglicherweise zu einer Verschlechterung der funktionellen Einschränkungen oder einer schweren Morbidität geführt hätte. Patienten, welche die Eignungskriterien für die Studienteilnahme erfüllten, wiesen eine gesicherte TGCT-Diagnose mit messbarer Erkrankung gemäß den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST v1.1) mit mindestens einer Läsion mit einer Mindestgröße von 2 cm auf. Die Patienten erhielten 24 Wochen lang randomisiert entweder Placebo oder Vimseltinib 30 mg zweimal wöchentlich. In Woche 25 kamen diejenigen Patienten, die den doppelblinden, randomisierten Teil der Studie abgeschlossen hatten, für die Übernahme in eine laufende, unverblindete Verlängerungsstudie in Frage, in der alle Patienten Vimseltinib erhielten.

Insgesamt wurden 123 Patienten randomisiert: während dem doppelblinden Behandlungsabschnitt der Studie wurden 40 Patienten auf Placebo und 83 auf Vimseltinib randomisiert. Das mediane Alter betrug 44 Jahre (Bereich: 20 bis 78 Jahre, wobei 7 % der Patienten $\geq$ 65 Jahre waren); 59 % waren Frauen; 65 % waren Weiße.

Der Wirksamkeitsnachweis erfolgte anhand der Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) in Woche 25, ermittelt durch eine verblindete unabhängige radiologische Überprüfung (*Independent Radiological Review*, IRR) gemäß RECIST v1.1. Weitere in Woche 25 erhobene Wirksamkeitszielgrößen umfassen die ORR gemäß Tumolvolumen-Score (TVS, definiert als geschätztes Volumen des maximal erweiterten Gelenkspalts oder der entsprechend betroffenen Sehnen-scheide, gemessen in 10 % Schritten), aktiver Bewegungsumfang des betroffenen Gelenks sowie von den Patienten berichtete Behandlungsergebnisse (*Patient Reported Outcomes*). Alle Wirksamkeitseindpunkte der MOTION-Studie erreichten statistische Signifikanz.

Gesamtansprechrate (ORR)

Bei den auf Vimseltinib randomisierten Patienten zeigte sich eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserung der ORR gemäß RECIST v1.1- und TVS-Kriterien, ermittelt durch IRR. Die in der MOTION-Studie für die ORR erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Weitere wichtigste sekundäre Endpunkte

Aktiver Bewegungsumfang

Die Bestimmung des aktiven Bewegungsumfangs (*Range of Motion*, ROM) erfolgte mittels eines Goniometers, um die mittlere Veränderung gegenüber Baseline relativ zu einem Referenzstandard in Woche 25 zu ermitteln. Die Messungen des aktiven ROM zeigten in Woche 25 eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung und sind in Tabelle 3 dargestellt.

Von den Patienten berichtete Behandlungsergebnisse

Zusätzliche Wirksamkeitsparameter, die in Woche 25 bewertet wurden, umfassten die körperliche Funktionsfähigkeit (bestimmt mittels *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function* [PROMIS-PF]), schlimmste Steifheit (anhand der numerischen Bewertungsskala *Worst Stiffness Numeric Rating Scale* [NRS] erhoben), Lebensqualität (mittels der visuellen Analogskala *EuroQol Visual Analogue Scale* [EQ-VAS] bestimmt) sowie Ansprechen bezüglich der schlimmsten Schmerzen (*Worst Pain Responder*) (anhand des Fragebogens *Brief Pain Inventory* [BPI] erhoben). Die Ergebnisse der *Patient Reported Outcomes* zeigten in Woche 25 bei allen Wirksamkeitsparametern klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserungen und sind in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bewertet in Woche 25

Wirksamkeitsparameter	Vimseltinib N = 83	Placebo N = 40
Primärer Endpunkt		
Gesamtansprechrate gemäß RECIST v1.1		
Mittlere (SD) Summe der längsten Durchmesser bei Baseline, mm	69,1 (42,6)	64,5 (30,8)
ORR (95 %-KI)	40 % (29 %; 51 %)	0 % (0 %; 9 %)
Vollständiges Ansprechen	5 %	0 %
Partielles Ansprechen	35 %	0 %
p-Wert	< 0,0001	
Ansprechdauer, Medianwert (Bereich), Monate ^{1,2}	n. e. (2,5+; 30,9+)	n. z.
Wichtige sekundäre Endpunkte		
Gesamtansprechrate gemäß Tumolvolumen-Score³		
Mittlerer (SD) Tumolvolumen-Score bei Baseline	10,4 (14,2)	12,8 (17,7)
ORR (95 %-KI)	67 % (56 %; 77 %)	0 % (0 %; 9 %)
p-Wert	< 0,0001	
Ansprechdauer, Medianwert (Bereich), Monate ^{1,2}	n. e. (2,5+; 33,1+)	n. z.
Aktiver ROM⁴		
Mittlerer (SD) aktiver ROM bei Baseline, Prozentpunkte ⁵	63,0 (29,4)	62,9 (32,2)
Nach der Methode der kleinsten Quadrate bestimmte (<i>Least Squares</i> , LS) mittlere Veränderung des aktiven ROM gegenüber Baseline (95 %-KI) ⁵	18,4 (5,6; 31,2)	3,8 (-10,5; 18,0)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 %-KI)	14,6 (4,0; 25,3)	
p-Wert	0,0077	
PROMIS-PF		
Mittlere (SD) PROMIS-PF-Punktzahl bei Baseline ⁵	39,0 (6,1)	38,5 (6,0)
LS mittlere Veränderung der PROMIS-PF-Punktzahl gegenüber Baseline (95 %-KI) ⁵	4,6 (2,7; 6,5)	1,3 (-0,5; 3,0)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 %-KI)	3,3 (1,4; 5,2)	
p-Wert	0,0007	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Wirksamkeitsparameter	Vimseltinib N = 83	Placebo N = 40
Worst Stiffness NRS		
Mittlere (SD) <i>Worst Stiffness NRS</i> -Punktezahl bei Baseline ⁵	5,1 (2,0)	5,2 (1,8)
LS mittlere Veränderung der <i>Worst Stiffness NRS</i> -Punktezahl gegenüber Baseline (95 %-KI) ⁵	-2,1 (-2,5; -1,6)	-0,3 (-0,8; 0,3)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 %-KI)	-1,8 (-2,5; -1,1)	
p-Wert	< 0,0001	
EQ-VAS		
Mittlere (SD) EQ-VAS-Punktezahl bei Baseline ⁵	61,4 (19,5)	60,2 (20,6)
LS mittlere Veränderung der EQ-VAS-Punktezahl gegenüber Baseline (95 %-KI) ⁵	13,5 (8,9; 18,2)	6,1 (0,5; 11,8)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 %-KI)	7,4 (1,4; 13,4)	
p-Wert	0,0155	
BPI-30-Ansprechen⁶		
Ansprechrate (95 %-KI)	48,2 % (37,1 %; 59,4 %)	22,5 % (10,8 %; 38,5 %)
Differenz der Responderraten (95 %-KI) ⁷	26,2 % (9,5 %; 42,8 %)	
p-Wert	0,0056	

n. e. = nicht erreicht; n. z. = nicht zutreffend; BPI = *Brief Pain Inventory*; KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; N = Stichprobenumfang; PROMIS-PF = *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function*; ROM = *Range of Motion* (Bewegungsumfang); SD = Standardabweichung.

- Die mediane Ansprechdauer (*Duration of Response*, DOR) wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. „+“ gibt an, dass der betreffende Patient bei der letzten Erhebung zum Daten-Stichtag nach wie vor auf die Behandlung ansprach. Die DOR-Ergebnisse basieren auf einem Beobachtungszeitraum von weiteren 18 Monaten ab dem Zeitpunkt der ORR-Auswertung.
- Stichtag der Daten 22. Februar 2025.
- Der TVS war definiert als geschätztes Volumen des maximal erweiterten Gelenkspalts oder der entsprechend betroffenen Sehnhenscheide, gemessen in 10%-Schritten.
- Die Bestimmung des aktiven ROM erfolgte mittels eines Goniometers und auf einen Referenzstandard normiert.
- Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline wurde für jeden entsprechenden Endpunkt anhand des gemischten Modells mit Messwiederholungen (*Mixed Model of Repeated Measures*, MMRM) geschätzt. Die dargestellten Baseline-Mittelwerte berücksichtigen alle Teilnehmer und nicht nur diejenigen mit Daten bei Studienbeginn und in Woche 25.
- BPI-Ansprechen hinsichtlich der schlimmsten Schmerzen ist definiert als eine mindestens 30%ige Verbesserung der mittleren *BPI Worst Pain NRS*-Punktezahl ohne einen 30%igen oder größeren Anstieg der Anwendung von narkotischen Analgetika in Woche 25.
- 95 %-KI der Differenz der Ansprechraten, ermittelt nach der stratifizierten Mantel-Haenszel-Methode.

In einer in Woche 97 im unverblindeten Teil der Studie vorgenommenen deskriptiven Analyse wiesen 19 der 83 auf Vimseltinib randomisierten Patienten (23 %) als bestes Gesamtansprechen ein vollständiges Ansprechen gemäß RECIST v1.1 auf, ermittelt durch verblindete IRR, wobei die Zeit bis zum vollständigen Ansprechen im Median bei 11,5 Monaten lag.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Vimseltinib erreicht maximale Plasmakonzentrationen im Median 1 Stunde nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 30 mg Vimseltinib unter Nüchternbedingungen. Die pharmakokinetischen (PK) Parameter von Vimseltinib, die anhand eines Populations-PK-Modells (popPK) geschätzt und als geometrischer Mittelwert (Variationskoeffizient [%]; VK%) angegeben wurden, wurden nach einer Einzeldosis von 30 mg oral oder im Steady State nach wiederholter Gabe von 30 mg zweimal wöchentlich bei TGCT-Patienten bestimmt. Die C_{max} von Vimseltinib beträgt 283 ng/ml (36 %) nach einer Einzeldosis von 30 mg bzw. 747 ng/ml (39 %) im Steady State. Die AUC_{0-12h} beträgt 46,9 $\mu g \cdot h/ml$ (45 %) nach einer Einzeldosis und die AUC_{0-24h} beträgt 13,4 $\mu g \cdot h/ml$ (45 %) im Steady State. Die Plasmakonzentrationen im Steady State waren bei Patienten und gesunden Probanden ähnlich und wurden

nach etwa 5 Wochen mit einem Akkumulationsverhältnis von 2,6 erreicht.

Nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit wurden im Vergleich zu Nüchternbedingungen keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Vimseltinib beobachtet.

Verteilung

Der geometrische Mittelwert (%VK) des scheinbaren Verteilungsvolumens (V_z/F) von Vimseltinib beträgt 90 l (16 %). Vimseltinib wird *in vitro* zu 96,5 % an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Vimseltinib hat keinen zirkulierenden Hauptmetaboliten. Die Verstoffwechselung erfolgt primär durch Oxidation, *N*-Demethylierung und *N*-Dealkylierung; zu den sekundären Metabolisierungswegen gehören *N*-Demethylierung, Dehydrierung und Oxidation.

Es ist nicht zu erwarten, dass CYP-Enzyme bei der Metabolisierung von Vimseltinib eine wesentliche Rolle spielen.

Elimination

Der geometrische Mittelwert (geometrischer %VK) der scheinbaren Clearance (CL/F) von Vimseltinib beträgt 0,5 l/h (23 %) mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 6 Tagen nach Einmalgabe.

Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Einzeldosis wurden etwa 43 % der Dosis in den Fäzes (9,1 % unverändert) und 38 % im Urin (5,1 % unverändert) wiedergefunden.

Dosisproportionalität

Die Pharmakokinetik von Vimseltinib ist dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik basierend auf Alter (20 bis 91 Jahre), Geschlecht, Ethnie (Asiaten, Schwarze oder Afroamerikaner, Weiße) und Körpergewicht (43 bis 150 kg) beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf einer popPK-Analyse wurden bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($eGFR \geq 60$ ml/min) im Vergleich mit Patienten mit normaler Nierenfunktion keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Vimseltinib beobachtet. Aufgrund begrenzter Daten wurde in der popPK bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung eine um 8 % bzw. 27 % höhere $C_{max,ss}$ und $C_{avg,ss}$ geschätzt, aber dieser Anstieg der Exposition wird als klinisch nicht relevant angesehen. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) war die AUC_{inf} um 24 % niedriger und die C_{max} um 41,5 % niedriger als bei den passenden gesunden Probanden. Diese Verringerung der Exposition wird nicht als klinisch relevant angesehen. Basierend auf PopPK- und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PKPD)-Modellierungen wird geschätzt, dass eine Dosisreduktion auf 14 mg zweimal wöchentlich bei Patienten mit leichter Leberfunktions-

ROMVIMZA 14 mg/ -20 mg/ -30 mg Hartkapseln

störung zu einem verminderten Ansprechen führen kann. Es liegen keine klinischen Daten vor. Der Einfluss einer mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B und C) auf die Pharmakokinetik von Vimsetinib ist nicht bekannt.

Körpergewicht

Basierend auf PopPK- und PKPD-Modellierungen wird geschätzt, dass eine Dosisreduktion auf 14 mg zweimal wöchentlich bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 115 kg zu einem verminderten Ansprechen führen kann. Es liegen keine klinischen Daten vor.

In-vitro-Befunde in Bezug auf den Stoffwechsel

In vitro an humanen Hepatozyten erhobene Daten zeigten, dass Vimsetinib eine konzentrationsabhängige Reduktion der CYP1A2 mRNA-Expression um $> 50\%$ bewirkte, was auf eine Downregulation schließen lässt. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist derzeit nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Vimsetinib erwies sich in einer 6-monatigen oralen Kanzerogenitätsstudie an transgenen Mäusen bei systemischen Expositionen, die der bis zu 7,6-fachen Vimsetinib-Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprachen, als nicht kanzerogen.

In einer 2-jährigen oralen Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei 2 von 60 männlichen Ratten der Hochdosisgruppe bei etwa der < 1 -fachen (ungebundene Vimsetinib-Exposition) bzw. 1,4-fachen (Vimsetinib-Gesamtexposition) Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis histomorphologisch unterschiedliche Sarkome in der Synovia des Femorotibialgelenks festgestellt. Beide wurden als nicht näher spezifiziertes Sarkom klassifiziert. Die Relevanz dieses Befundes für den Menschen ist nicht bekannt. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden klinischen und nichtklinischen Daten wird das Kanzerogenitätsrisiko nach Verabreichung von Vimsetinib als gering eingestuft.

Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

In einer Studie zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung an weiblichen Ratten erwies sich Vimsetinib als toxisch, und zwar in etwa bei der 1,6-fachen ungebundenen Vimsetinib Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis. Postimplantationsverluste und erhöhte Uterusgewichte wurden bei in etwa der 6-fachen ungebundenen Vimsetinib-Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis beobachtet. Bei keiner der getesteten Dosierungen traten behandlungsbedingte Effekte auf Paarungsverhalten, Fertilität oder Trächtigkeit und Östruszyklen auf. Männliche Ratten wiesen ein geringeres Nebenhoden- und Hodengewicht auf, und zwar bei in etwa der 3,6-fachen ungebundenen Vimsetinib-Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis. Bei keiner der getesteten Dosierungen traten behandlungsbedingte Effekte auf Paarungsverhalten, Fertilität oder Spermiennparameter auf.

Die Verabreichung von Vimsetinib an Ratten führte zu fetalen Anomalien des Herz-Kreislauf-Systems (Fehlbildungen) und des Skelettsystems (Variationen), sowie zu zusätzlichen Hinweisen auf eine Entwicklungstoxizität bei einer mütterlichen Exposition, die in etwa der 7- und 0,9-fachen ungebundenen Vimsetinib-Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprach.

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität wurden bei einer Exposition, die in etwa der 1,7-fachen ungebundenen Vimsetinib-Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprach, maternale Mortalität, Verlust des gesamten Wurfs, vermindertes fetales Körpergewicht und ein im Mittel geringeres Überleben der Jungtiere beobachtet. Verlust des gesamten Wurfs wurde auch in Gruppen mit ungebundenen Vimsetinib-Expositionen berichtet, die unterhalb der bei der empfohlenen humantherapeutischen Dosis erreichten ungebundenen Vimsetinib-Exposition lagen.

In einer 26-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten männliche Ratten, denen 2,5 oder 5 mg/kg/Tag verabreicht wurden, nach der Erholungsphase eine mäßige bis ausgeprägte Verringerung der Spermienzahl und eine ausgeprägte Hodenatrophie (1 von 5 bzw. 2 von 5 Tieren), was etwa dem 1,8- bzw. 3,6-Fachen der ungebundenen Vimsetinib-Exposition bei der empfohlenen humantherapeutischen Dosis auf AUC-Basis entspricht. In einer 39-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe kam es bei männlichen Hunden, denen ≥ 4 mg/kg/Tag verabreicht wurden, zu einer minimalen bis mäßigen Mineralisierung der Nebenhoden; dies entspricht einer Exposition, die niedriger als die Exposition bei der empfohlenen humantherapeutischen Dosis auf AUC-Basis ist.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von bis zu 26 Wochen an Ratten wurden bei Dosen von 1 mg/kg/Tag (entsprechend in etwa der 0,96-fachen ungebundenen Vimsetinib-Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis) Schwellungen des Kopfes und/oder der Gliedmaßen sowie Zahnanomalien beobachtet. Die dentalen Effekte bei Dosen von 5 mg/kg/Tag bei männlichen Ratten waren mit einer geringeren Futteraufnahme und einem reduzierten Körpergewicht verbunden. Eine chronisch progressive Nephropathie trat bei Tieren auf, die $\geq 2,5$ mg/kg/Tag erhielten (entsprechend in etwa der $\geq 1,8$ -fachen ungebundenen Vimsetinib-Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis). Bei Ratten, die 5 mg/kg/Tag erhielten (entsprechend in etwa der 4-fachen ungebundenen Vimsetinib-Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Dosis), wurde eine Degeneration der Blutgefäße in mehreren Geweben und eine Verdickung der Wachstumsfuge beobachtet.

Die geringe Wiederfindung der Gesamtradioaktivität in Massenbilanzstudien und die langsame Eliminierung von Vimsetinib deuten auf eine mögliche Gewebeatakkumulation hin.

In einer Verteilungsstudie an Ratten wurde eine verlängerte Retention von Vimsetinib im Augen-Uvealtrakt, in den Augen, im Augen-Glaskörper und in den Hirnhäuten aufgrund der Bindung an Melanin beobachtet. Bei Hunden wurden bis zur höchsten getesteten Dosis von 8 mg/kg, die einer Exposition unterhalb der erwarteten klinischen Exposition bei der empfohlenen humantherapeutischen Dosis entspricht, keine Auswirkungen auf das ZNS festgestellt. Daher bleibt die klinische Relevanz einer möglichen Akkumulation von Vimsetinib in den Hirnhäuten unbekannt. Die bei Hunden bei 8 mg/kg bei Expositionen unterhalb der erwarteten Exposition beim Menschen beobachteten periokularen Schwellungen und Epiphora können mit einer verlängerten Retention von Vimsetinib im Augengewebe zusammenhängen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Crospovidon (E 1202)
Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Brillantblau (E 133) – 30 mg Hartkapsel
Erythrosin (E 127) – 30 mg Hartkapsel
Gelborange S (E 110) – 14 mg und 20 mg Hartkapsel
Tartrazin (E 102) – 20 mg Hartkapsel

Druckfarbe

Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Kaliumhydroxid (E 525)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

oPA/Aluminiumfolie/PVC-Film-Blisterpackung mit Durchdrück-Aluminiumdeckfolie, eingeschweißt in einer kindergesicherten Klappkarte aus Pappe mit 8 Hartkapseln. Ein Umkarton enthält eine Klappkarte.

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
1077 ZX, Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1968/001
EU/1/25/1968/002
EU/1/25/1968/003

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**VERKAUFSABGRENZUNG IN
DEUTSCHLAND**

Verschreibungspflichtig

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
IN ÖSTERREICH**

Rezept- und apothekenpflichtig, wieder-
holte Abgabe verboten

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

