

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid
ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid
ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 14 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 121,32 mg laktoosmonohüdraati ja 0,0855 mg asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110).

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 173,32 mg laktoosmonohüdraati, 0,0075 mg asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110) ja 0,0023 mg tartrasiini (E 102).

ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 30 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 259,98 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid

Oranži läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõvakapsel suurusega 4 (ligikaudne pikkus 14 mm), millel on musta tindiga reljeftrükkis märgistus „DCV14”.

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid

Kollase läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõvakapsel suurusega 2 (ligikaudne pikkus 18 mm), millel on musta tindiga reljeftrükkis märgistus „DCV20”.

ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid

Helesinise läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõvakapsel suurusega 1 (ligikaudne pikkus 19 mm), millel on musta tindiga reljeftrükkis märgistus „DCV30”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ROMVIMZA on näidustatud tenosünoviaalse hiidrakulise kasvaja raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigusega kaasneb kliiniliselt oluline füüsilise funktsiooni halvenemine ja kelle puhul kirurgilised võimalused on ammendatud või põhjustaksid vastuvõetamatut haigestumust või puuet.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama tervishoiutöötaja, kellel on ROMVIMZA'ga ravitavate haigusseisundite diagnoosimise ja ravi kogemus.

Annustamine

Soovitatav annus

ROMVIMZA soovitatav annus on 30 mg kaks korda nädalas, vähemalt 72-tunnise vahega, kuni ravimist on kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Patsienti tuleb juhendada, et kui ROMVIMZA võtmine ununes ja plaanilisest manustamisest on möödunud vähem kui 48 tundi, tuleb vahelejäädud annus võtta niipea kui võimalik ning jätkata tavalise annustamisskeemiga. Patsienti tuleb juhendada, et kui ROMVIMZA võtmine ununes ja plaanilisest manustamisest on möödunud rohkem kui 48 tundi, tuleb annus vahele jätta ning jätkata tavalise annustamisskeemiga.

Annuse vähendamine

Olenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib osutuda vajalikuks manustamise ajutine katkestamine või annuse vähendamine. Kui patsient ei talu ROMVIMZA 30 mg annust, tuleb ravi ROMVIMZA'ga ajutiselt katkestada. Kui patsiendi kliiniline seisund paraneb, tuleb ravi jätkata ROMVIMZA vähendatud annusega, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

Tabel 1. Annuse soovitatav vähendamine

Annuse vähendamine	Kaks korda nädalas manustatav annus
Esimene	20 mg
Teine	14 mg

Patsientidel, kes ei talu vimseltiniibi 14 mg annust tuleb ROMVIMZA'ga ravi lõpetada.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad. Seetõttu ei tohi neil patsientidel ROMVIMZA't kasutada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel ei soovitata annust kohandada. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vähendatud annust 14 mg kaks korda nädalas kasutatud ja selle efektiivsus ei ole tõestatud. Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad. Seetõttu ei tohi neil patsientidel ROMVIMZA't kasutada (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kehakaal

Patsientidel, kelle kehakaal on ≥ 115 kg, ei ole vähendatud annust 14 mg kaks korda nädalas kasutatud ja selle efektiivsus ei ole tõestatud.

Lapsed

Prekliinilistel ohutusandmetel põhinevate ohutusprobleemide tõttu ei tohi ROMVIMZA't kasutada lastel alates sünnist kuni puberteedini (vt lõik 5.3).

ROMVIMZA ohutus ja efektiivsus lastel alates puberteedieast kuni vanuseni alla 18 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Kliinilised andmed puuduvad.

Manustamisviis

ROMVIMZA't manustatakse suukaudselt, koos toiduga või ilma.

Arstid peavad juhendama patsiente kõvakapsleid alla neelama tervelt ja neid mitte avama, purustama ega närima. Patsiendid ei tohi kõvakapsleid alla neelata, kui need on purunenud, möranenud või muul viisil kahjustatud, kuna selliste muutuste võimalikke mõjusid ei ole hinnatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Rasedus (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pikaajaline ohutus

ROMVIMZA pikaajaline ohutus ei ole tõestatud. ROMVIMZA'l on uudne toimemehhanism, mis seisneb kolooniaid stimuleeriva faktori 1 retseptori (*colony stimulating factor 1 receptor*, CSF1R) pärssimises. Sellest tuleneva makrofaagide arvu vähenemise pikaajalised tagajärjed, eriti sellistes elundites nagu maks, nahk, kesknärvisüsteem ja luuüdi, on hetkel ebaselged.

Arteriaalne hüpertensioon

Kliinilistes uuringutes seostati ravi ROMVIMZA'ga sageli vererõhu tõusuga.

Kreatiniinisalduse suurenemine

Kliinilistes uuringutes seostati ravi ROMVIMZA'ga sageli kreatiniinisalduse suurenemisega. Selle algpõhjus on hetkel teadmata.

Embrüofetaalne toksilisus

Loomkatsete andmete põhjal võib rasedale manustatud vimseltiniib kahjustada loodet (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Naistel tuleb soovitada vimseltiniibi võtmise ajal rasestumist vältida. Rasedaid naisi tuleb teavitada võimalikust ohust lootele. Rasestumisvõimelised naised peavad vimseltiniibiga ravi ajal ja 30 päeva pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vimseltiniibi toimet hormonaalsetele rasestumisvastastele vahenditele ei ole uuritud. Süsteemsete rasestumisvastaste vahendite kasutajad peavad lisaks kasutama ka barjäärimeetodit.

Sügelus

Vimseltiniibi saavatel patsientidel on teatatud sügelusest. Ohutuspopulatsiooni koondandmeil teatati sügelusest 27%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Ka tervetel osalejatel on vimseltiniibi ühekordse annuse manustamise järgselt teatatud sügeluse esinemisest. Olenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib vajalikuks osutuda ravi katkestamine või annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Ensüümide aktiivsuse suurenemine seerumis

Vimseltiniibi on seostatud ensüümide, sh aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT), aluselise fosfataasi ja kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemisega seerumis. Ehkki kliinilistes uuringutes ei põhjustanud ensüümide aktiivsuse suurenemine ühtegi maksakahjustuse ega rabdomüolüüsi juhtu, ei ole see välistatud, sest kogemused selle harvaesineva kliinilise seisundiga on väga piiratud. Seega tuleb vältida ROMVIMZA'ga ravi patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine, üldbilirubiini või konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine või aktiivne maksa- või sapiteede haigus.

Patsientidel tuleb jälgida maksafunktsiooni enne ROMVIMZA'ga ravi alustamist, esimese kahe kuu jooksul üks kord kuus ja esimesel raviaastal üks kord iga 3 kuu tagant ning seejärel vastavalt kliinilisele näidustusele.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoos

ROMVIMZA sisaldab laktoosi Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Päikeseloojangukollane FCF (E 110)

ROMVIMZA 14 mg ja 20 mg kõvakapslid sisaldavad päikeseloojangukollast FCF (E 110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Tartrasiin (E 102)

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid sisaldavad tartrasiini (E 102), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide toime vimseltiniibile

P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid

Vimseltiniibi ühekordse annuse manustamine koos 200 mg itrakonasooliga (P-gp tugev inhibiitor) üks kord ööpäevas näitas, et vimseltiniibi maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) oli võrreldav vimseltiniibi eraldi manustamisel saavutatavaga. Vimseltiniibi koguekspositsioon (AUC_{0-t} ja AUC_{0-inf}) oli koos itrakonasooliga manustamisel ligikaudu 17...22% suurem. Annust ei ole vaja kohandada.

Prootonpumba inhibiitorid

Vimseltiniibi samaaegne manustamine rabeprasooliga (prootonpumba inhibiitor) annuses 20 mg üks kord ööpäevas tühja kõhuga vähendas vimseltiniibi C_{max} -i, AUC_{0-t} -d ja AUC_{0-inf} -i ligikaudu 21...26%, mis ei ole kliiniliselt oluline. Annust ei ole vaja kohandada.

Vimseltiniibi toime teistele ravimpreparaatidele

Rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) substraadid

In vitro on vimseltiniib BCRP inhibiitor. Vimseltiniibi samaaegne kasutamine BCRP substraatidega (nt rosuvastatiin) võib suurendada BCRP substraatide kontsentratsiooni ning nende substraatidega seotud kõrvaltoimete tekkeriski. BCRP substraatidega ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Samaaegset kasutamist BCRP substraatidega tuleb vältida. Kui samaaegset kasutamist ei saa vältida, lugege annuse kohandamise kohta BCRP substraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Orgaaniliste katioonide transporter 2 (organic cation transporter, OCT2) substraadid

In vitro on vimseltiniib OCT2 inhibiitor. Vimseltiniibi samaaegne kasutamine OCT2 substraatidega (nt metformiin) võib suurendada OCT2 substraatide kontsentratsiooni ning nende substraatidega seotud kõrvaltoimete tekkeriski. OCT2 substraatidega ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Samaaegset kasutamist OCT2 substraatidega tuleb vältida. Kui samaaegset kasutamist ei saa vältida, lugege annuse kohandamise kohta OCT2 substraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

P-gp substraadid

In vitro on vimseltiniib P-gp inhibiitor. Vimseltiniibi samaaegne kasutamine P-gp substraatidega (nt digoksiin, dabigatraan) võib suurendada P-gp substraatide kontsentratsiooni ning nende substraatidega seotud kõrvaltoimete tekkeriski. P-gp substraatidega ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Samaaegset kasutamist P-gp substraatidega tuleb vältida. Kui samaaegset kasutamist ei saa vältida, lugege annuse kohandamise kohta P-gp substraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vimseltiniibi toime teistele ainetele

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Ei ole teada, kas vimseltiniib võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust ja seetõttu peavad süsteemselt toimivaid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama ka barjäärimeetodit.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad vimseltiniibiga ravi ajal ja 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Enne vimseltiniibiga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb rasestumisvõimelisi naisi raseduse suhtes kontrollida.

Vimseltiniibi toimet hormonaalsetele rasestumisvastastele vahenditele ei ole uuritud. Seetõttu peavad hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutajad lisaks kasutama ka barjäärimeetodit.

Rasedus

Vimseltiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes täheldatud leidude põhjal võib rasedale manustatud vimseltiniib kahjustada loodet (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (loote struktuursed kõrvalekalded ja südame väärarendid, vt lõik 5.3). Vimseltiniib on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas vimseltiniib eritub rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Vimseltiniibiga ravitavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemuste põhjal võib ROMVIMZA kahjustada isasloomade viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ROMVIMZA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast ROMVIMZA manustamist võib tekkida väsimus või nägemise hägustumine (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ROMVIMZA ohutus põhineb kahe kliinilise uuringu koondandmetel: 184 tenosünoviaalse hiidrakulise kasvajaga patsienti said ravi ROMVIMZA'ga annuses 30 mg kaks korda nädalas. Topeltpime mitmekeskuseline randomeeritud (2 : 1), platseebokontrolliga III faasi uuring MOTION hõlmas 122 täiskasvanud patsienti, kes said topeltpimedal perioodil vimseltiniibi (n = 83) või platseebot (n = 39); avatud perioodil viidi 35 patsienti platseebolt üle vimseltiniibile. I/II faasi uuringus DCC-3014-01-001 osales kokku 66 tenosünoviaalse hiidrakulise kasvajaga patsienti, kes said vimseltiniibi annuses 30 mg kaks korda nädalas.

Ohutuspopulatsiooni koondandmeil oli ravi kestuse mediaan 13 kuud. Vimseltiniibi saanud patsientide vanuse mediaan oli 44 aastat (vahemikus 20...78 aastat); 60% populatsioonist olid naissoost ja 72% valgenahalised.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine (92%), periorbitaalne ödeem (63%), kolesteroolisisalduse suurenemine (53%), lööve (51%), kreatiniinisalduse suurenemine (43%), neutrofiilide arvu vähenemine (36%), väsimus (30%), näo ödeem (28%),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine (27%), sügelus (27%), perifeerne ödeem (22%) ja hüpertensioon (21%).

III/IV astme kõrvaltoimed olid hüpertensioon (9%), lööve (3%), sügelus (3%), neutrofiilide arvu vähenemine (3%), periorbitaalne turse (2%), väsimus (2%), kolesteroolisisalduse suurenemine (1%), neuropaatia (0,5%), näoturset (0,5%), generaliseerunud ödeem (0,5%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine (0,5%). Tõsised kõrvaltoimed olid perifeerne ödeem (0,5%) ja kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (0,5%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi jäädavalt 7% patsientidest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mis viisid ravi jäädava lõpetamiseni, olid lööve (3%), periorbitaalne ödeem (2%), neuropaatia (1%) ja sügelus (1%).

Kõrvaltoimete tõttu vähendati annust või katkestati ajutiselt ravi 59%-l patsientidest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mis viisid annuse vähendamise või ravi ajutise katkestamiseni, olid lööve (21%), periorbitaalne ödeem (18%), kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (17%), sügelus (10%), näo ödeem (7%), generaliseerunud ödeem (7%), väsimus (6%) ja perifeerne ödeem (5%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis loetletud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi ning määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Uuringutes MOTION ja DCC-3014-01-001 täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	väga sage	neuropaatia ¹
Silma kahjustused	väga sage	periorbitaalne ödeem ² , suurenenud pisaravool
	sage	kuiva silma sündroom, nägemise hägustumine

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Vaskulaarsed häired	väga sage	hüpertensioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	lööve ³ , sügelus, kuiv nahk
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	perifeerne ödeem, väsimus, näo ödeem, generaliseerunud ödeem
Uuringud ⁴	väga sage	kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres ⁵ , aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, kreatiniinisalduse suurenemine veres, neutrofiilide arvu vähenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine

¹ Neuropaatia hõlmab perifeerset neuropaatiat, paresteesiat, hüpoesteasiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat.

² Periorbitaalne ödeem hõlmab silma ödeemi, silmalau ödeemi, silmalau paistetust, periorbitaalset ödeemi ja periorbitaalset paistetust.

³ Lööve hõlmab löövet, erütematoosset löövet, makulaarset löövet, makulopapuloosset löövet, papuloosset löövet, sügelevat löövet, aknelaadset dermatiiti, erüteemi.

⁴ Laboriparameetritel põhinevad terminid.

⁵ Vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemise esinemissageduse kategooria põhineb ainult uuringus DCC-3014-01-001 kogutud laboriandmetel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kreatiini fosfokinaas

Kooskõlas ravimi toimemehhanismiga teatati uuringus MOTION vimseltiniibiga ravitud patsientidel kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemisest. Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemise esinemissagedust ei saa määrata uuringu MOTION andmete põhjal, sest selle uuringu alguses kreatiini fosfokinaasi ei hinnatud. I/II faasi uuringus, kus 66 patsiendile manustati vimseltiniibi 30 mg kaks korda nädalas, täheldati kõigil patsientidel kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemist.

Muud patsientide erirühmad

Eakad

≥ 65-aastaste ja < 65-aastaste patsientide võrdluses üldiseid ohutuslaseid erinevusi ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kahtluse korral seisneb ravi jälgimises ja vajaduse korral üldiste toetavate meetmete võtmises.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX29

Toimemehhanism

Vimseltiniib on selektiivne väikesemolekuline türosiinkinaasi inhibiitor, mille sihtmärk on kolooniaid stimuleeriva faktori 1 retseptor (*colony stimulating factor 1 receptor*, CSF1R). CSF1/CSF1R-i signaaliteljel on tenosünoviaalse hüdrakulise kasvaja moodustumises kriitiline roll. *In vitro* ensüümi- ja rakupõhised analüüsid on näidanud, et vimseltiniib inhibeerib nii CSF1R-i autofosforüülimist ja CSF1 ligandi seondumisest indutseeritud signaaliülekannet kui ka CSF1R-i ekspresseerivate rakkude rakufunktsiooni ja proliferatsiooni. Vimseltiniib inhibeeris ka CSF1R-i ekspresseerivaid rakke ja blokeeris *in vivo* prekliinilistes mudelites allasuunalist signaaliülekannet. Vimseltiniibi kasvavastane toime seisneb CSF1R-ist sõltuvate makrofaagide ja põletikurakkude arvu vähendamises.

CSF1R-i inhibeerimise tagajärjel väheneb Kupfferi rakkude arv maksas, mis omakorda aeglustab seerumi ensüümide, sealhulgas ASAT-i, ALAT-i ja kreatiini fosfokinaasi kliirensit. Selle tagajärjel suureneb nende ensüümide aktiivsus seerumis.

Farmakodünaamilised toimed

Ekspositsiooni ja reaktsiooni suhe

Vimseltiniibi ekspositsiooni ning mis tahes raskusastmega ödeemide, sügeluse ja löövete tekkeriski ning ASAT-i/ALAT-i ja kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse ja kreatiniinisalduse suurenemise vahel täheldati ekspositsiooni/reaktsiooni korrelatsiooni.

Kliiniline efektiivsus

Topeltpimedas mitmekeskuselise rändeeringu (2 : 1), platseebokontrolliga III faasi uuringu MOTION käigus hinnati vimseltiniibi efektiivsust ja ohutust sümptomaatilise tenosünoviaalse hüdrakulise kasvajaga patsientidel, kellel haigus põhjustas vähemalt mõõdukat valu või vähemalt mõõdukat jäikust ja kellel kirurgiline reseksioon võinuks põhjustada funktsionaalsete piirangute süvenemist või tervises seisundi tõsiselt halvenemist. Uuringusse sobivatel patsientidel oli tenosünoviaalse hüdrakulise kasvaja kinnitatud diagnoos ja nende haigust oli võimalik hinnata soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumide (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1) järgi ning vähemalt üks haiguskolle oli minimaalselt 2 cm. Patsiendid rändeeringu saama platseebot või vimseltiniibi 30 mg kaks korda nädalas 24 nädala jooksul. 25. nädalal jätkasid uuringu topeltpimedas rändeeringu osa läbinud patsiendid osalemist käimasolevas avatud jätku-uuringus, kus kõik patsiendid said vimseltiniibi.

Kokku rändeeringu 123 patsienti: uuringu topeltpimedas perioodi jooksul rändeeringu 40 patsienti platseeborühma ja 83 patsienti vimseltiniibi rühma. Vanuse mediaan oli 44 aastat (vahemikus 20...78 aastat, 7% patsientidest olid ≥ 65 -aastased); 59% patsientidest olid naissoost; 65% olid valgenahalised.

Efektiivsuse tõestamisel lähtuti üldise ravivastuse määra, mida hinnati 25. nädalal pimedatud sõltumatu radioloogilise hinnangu (*independent radiological review*, IRR) põhjal RECIST v1.1 järgi. 25. nädalal mõõdetud täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid erinevaid üldise ravivastuse määrasid, mille hindamisel lähtuti tumori mahu skoorist (määratletud kui haigusest kahjustatud sünoviaalõõne või kõõlustupe maksimaalse laienemise hinnanguline määr, mõõdetuna 10% sammude kaupa), kahjustatud liigese aktiivsest liikumisulatuses ja patsiendi teatatud tulemustest. Uuringu MOTION olid kõik efektiivsuse tulemusnäitajad statistiliselt olulised.

Üldine ravivastuse määr

Võrreldes platseeborühma randomeeritud patsientidega täheldati vimseltiniibi rühma randomeeritud patsientidel üldise ravivastuse määra statistiliselt olulist paranemist (IRR-i hinnangu põhjal, RECIST v1.1 ja tuumori mahu skoori järgi). Kliinilise uuringu MOTION tulemused üldise ravivastuse määra kohta on kokku võetud tabelis 3.

Muud olulised teisesed tulemusnäitajad

Aktiivne liikumisulatus

Aktiivset liikumisulatus hinnati 25. nädalal goniomeetriga, millega määrati keskmine muutus algväärtusest võrreldes võrdlusstandardiga. Aktiivse liikumisulatus mõõtmistulemused näitasid kliiniliselt tähenduslikku ja statistiliselt olulist paranemist 25. nädalal ning need on esitatud tabelis 3.

Patsiendi teatatud tulemused

25. nädalal hinnatud täiendavad efektiivsusnäitajad hõlmasid füüsilise funktsiooni (kasutades patsiendi teatatud tulemuste hindamise teabesüsteemi füüsilise funktsiooni skaalat [*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function*, PROMIS-PF]), raskeima jäikuse (kasutades raskeima jäikuse numbrilist hindamiskaalat [*Numeric Rating Scale*, NRS]), elukvaliteedi (kasutades Euroopa elukvaliteedi visuaalset analoogiskaalat [*EuroQol Visual Analogue Scale*, EQ-VAS] ja tugevaima valu leevenemise (kasutades lühikest valuküsimustikku [*Brief Pain Inventory*, BPI]) hindamist. Patsientide teatatud tulemuste hindamised näitasid kõigis efektiivsusparameetrites kliiniliselt tähenduslikku ja statistiliselt olulist paranemist 25. nädalal ning need on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Efektiivsustulemused, hinnatud 25. nädalal

Efektiivsusnäitaja	Vimseltiniib N = 83	Platseebo N = 40
Esmane tulemusnäitaja		
Üldine ravivastuse määr RECIST v1.1 järgi		
Pikimate läbimõõtude keskmine algväärtus (SD) kokku, mm	69,1 (42,6)	64,5 (30,8)
Üldine ravivastuse määr (95% CI)	40% (29%; 51%)	0% (0%; 9%)
Täielik ravivastus	5%	0%
Osaline ravivastus	35%	0%
p-väärtus	< 0,0001	
Ravivastuse kestuse mediaan (vahemik), kuudes ^{1,2}	ei saavutatud (2,5+; 30,9+)	ei kohaldata
Olulised teisesed tulemusnäitajad		
Üldine ravivastuse määr kasvaja mahu skoori järgi³		
Kasvaja mahu skoori keskmine algväärtus (SD)	10,4 (14,2)	12,8 (17,7)
Üldine ravivastuse määr (95% CI)	67% (56%; 77%)	0% (0%; 9%)
p-väärtus	< 0,0001	
Ravivastuse kestuse mediaan (vahemik), kuudes ^{1,2}	ei saavutatud (2,5+; 33,1+)	ei kohaldata
Aktiivne liikumisulatus⁴		
Aktiivse liikumisulatus keskmine algväärtus (SD), protsendipunktid ⁵	63,0 (29,4)	62,9 (32,2)
Aktiivse liikumisulatus vähimruutude keskmise muutus võrreldes algväärtusega (95% CI) ⁵	18,4 (5,6; 31,2)	3,8 (-10,5; 18,0)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI)	14,6 (4,0; 25,3)	
p-väärtus	0,0077	

Efektiivsusnäitaja	Vimseltiniib N = 83	Platseebo N = 40
PROMIS-PF		
PROMIS-PF-i keskmine algväärtus (SD) ⁵	39,0 (6,1)	38,5 (6,0)
PROMIS-PF-i vähimruutude keskmine muutus võrreldes algväärtusega (95% CI) ⁵	4,6 (2,7; 6,5)	1,3 (–0,5; 3,0)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI)	3,3 (1,4; 5,2)	
p-väärtus	0,0007	
Raskeim jäikus numbrilisel hindamisskaalal		
Raskeima jäikuse keskmine algväärtus (SD) ⁵ numbrilisel hindamisskaalal	5,1 (2,0)	5,2 (1,8)
Raskeima jäikuse vähimruutude keskmise muutus võrreldes algväärtusega (95% CI) ⁵ numbrilisel hindamisskaalal	–2,1 (–2,5; –1,6)	–0,3 (–0,8; 0,3)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI)	–1,8 (–2,5; –1,1)	
p-väärtus	< 0,0001	
EQ-VAS		
EQ-VAS-i keskmine algväärtus (SD) ⁵	61,4 (19,5)	60,2 (20,6)
EQ-VAS-i vähimruutude keskmise muutus võrreldes algväärtusega (95% CI) ⁵	13,5 (8,9; 18,2)	6,1 (0,5; 11,8)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI)	7,4 (1,4; 13,4)	
p-väärtus	0,0155	
BPI-30 ravivastus⁶		
Ravivastuse määr (95% CI)	48,2% (37,1%; 59,4%)	22,5% (10,8%; 38,5%)
Erinevus ravivastusega patsientide määrades (95% CI) ⁷	26,2% (9,5%; 42,8%)	
p-väärtus	0,0056	

BPI (*Brief Pain Inventory*) = lühike valuküsimustik; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; N = valimi suurus; PROMIS-PF (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function*) = patsiendi teatatud tulemuste hindamise teabesüsteemi füüsilise funktsiooni skaala; SD (*standard deviation*) = standardhälve.

¹ Ravivastuse kestuse mediaani prognoosimiseks kasutati Kaplani-Meieri meetodit. „+“ näitab, et andmete esitamise kuupäeva seisuga patsiendi ravivastus püsis. Ravivastuse kestuse tulemused põhinevad üldise ravivastuse määra analüüsile järgnenud täiendava 18-kuulise järelkontrolli tulemustel.

² Andmete esitamise kuupäev 22.02.2025.

³ Tuumori mahu skoor on määratletud kui haigusest kahjustatud sünoviaalõõne või kõõlusetupe maksimaalse laienemise hinnanguline määr, mõõdetuna 10% sammude kaupa.

⁴ Aktiivset liikumisulatust hinnati goniomeetriga ja tulemused normaliseeriti võrdlusstandardi järgi.

⁵ Keskmine muutus algtasemest: hindamisel lähtuti iga vastava tulemusnäitaja korduvate mõõtmiste segamudelilt (*mixed model of repeated measures*, MMRM). Esitatud algväärtused hõlmavad kõiki osalejaid, mitte ainult neid, kelle andmed olid saadaval nii enne uuringu algust kui ka 25. nädalal.

⁶ BPI ravivastus kõige tugevama valu korral oli määratletud kui vähemalt 30-protsendiline paranemine BPI tugevaima valu numbrilise hindamisskaala skooris ilma narkootiliste analgeetikumide kasutamise suurenemiseta $\geq 30\%$ 25. nädalal.

⁷ Stratifitseeritud Manteli-Haenszeli meetodil põhineva ravivastuse määra erinevusele kohaldub 95% usaldusvahemik.

Uuringu avatud faasi 97. nädalal läbi viidud kirjeldavas analüüsis oli 83-st vimseltiniibi rühma randomeeritud patsiendist 19-l (23%) pimendatud IRR-i hinnangu põhjal RECIST v1.1 järgi parim üldine ravivastus – täielik remissioon (*complete remission*, CR); mediaanaeg CR-i saavutamiseni oli 11,5 kuud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ROMVIMZA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta tenosünoviaalse hüdrakulise kasvaja ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Vimseltiniibi maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise kuluva aja mediaan on 1 tund pärast vimseltiniibi ühekordse 30 mg annuse suukaudset manustamist tühja kõhuga. Vimseltiniibi farmakokineetika parameetrid, mida hinnati populatsiooni farmakokineetika parameetrite mudeli abil ja mis esitati geomeetrilise keskmisena (variatsioonikoefitsient [%] – *coefficient of variation*, CV%), määrati pärast ühekordset suukaudset 30 mg annust või tasakaalukontsentratsiooni tingimustes pärast korduvate 30 mg annuste manustamist kaks korda nädalas tenosünoviaalse hüdrakulise kasvajaga patsientidele. Vimseltiniibi C_{max} on pärast 30 mg ühekordset annust või tasakaalukontsentratsiooni tingimustes vastavalt 283 ng/ml (36%) ja 747 ng/ml (39%), AUC_{0-inf} on pärast ühekordse annuse manustamist 46,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (45%) ja AUC_{0-24h} on tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 13,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (45%). Tasakaalukontsentratsioon plasmas oli patsientidel ja tervetel vabatahtlikel sarnane; selle saavutamiseks kulus ligikaudu 5 nädalat ja kuhjumise suhtarv oli 2,6.

Vimseltiniibi farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ravimi manustamisel pärast suure rasvasisaldusega einet võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Vimseltiniibi geomeetriline keskmine (CV%) näiv jaotusruumala (V_z/F) on 90 l (16%). *In vitro* seondub vimseltiniib 96,5% ulatuses inimese plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Vimseltiniibil ei ole olulisi tsirkuleerivaid metaboliite. Primaarne metaboliseerumine toimub oksüdatsiooni, *N*-demetüülimise ja *N*-dealküülimise teel; sekundaarsed biotransformatsioonirajad hõlmavad *N*-demetüülimist, dehüdrogeenimist ja oksüdatsiooni.

Eeldatavasti ei mängi CYP-d vimseltiniibi metabolismis olulist rolli.

Eritumine

Pärast ühekordse annuse manustamist on vimseltiniibi geomeetriline keskmine (geomeetriline variatsioonikoefitsient, %) näiv kliirens 0,5 l/h (23%) ja eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 6 päeva.

Pärast ühekordse suukaudse radioaktiivselt märgistatud annuse manustamist eritus ligikaudu 43% annusest roojaga (9,1% muutumatul kujul) ja 38% uriiniga (5,1% muutumatul kujul).

Annusega proportsionaalsus

Vimseltiniibi farmakokineetika on annusega proportsionaalne.

Patsientide erirühmad

Vimseltiniibi farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse (20...91 aastat), soo, rassi (asiaadid, mustanahalised või afroameeriklased, valgenahalised) ega kehakaalu (43...150 kg) osas.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil ei täheldatud vimseltiniibi farmakokineetikas olulisi erinevusi kerge neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 ml/min) patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi piiratud andmeil suurenesid mõõduka neerukahjustusega patsientidel $C_{\max,ss}$ ja $C_{\text{avg},ss}$ vastavalt 8% ja 27%, kuid seda ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Raske neerukahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel oli AUC_{inf} 24% väiksem ja $C_{\max}$ 41,5% väiksem kui tervetel uuringus osalejatel. Ekspositsiooni vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Populatsiooni farmakokineetika analüüs ja farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitasid, et kerge maksakahjustusega patsientidel võib annuse vähendamine 14 mg-ni kaks korda nädalas vähendada ravivastust. Kliinilised andmed puuduvad. Mõõduka kuni raske maksakahjustuse (Childi-Pugh' klass B ja klass C) mõju vimseltiniibi farmakokineetikale ei ole teada.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüs ja farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitasid, et patsientidel kehakaaluga ≥ 115 kg võib annuse vähendamine 14 mg-ni kaks korda nädalas vähendada ravivastust. Kliinilised andmed puuduvad.

Metabolismiga seotud leiud *in vitro*

In vitro andmed inimese hepatotsüütides näitasid, et vimseltiniib põhjustas CYP1A2 mRNA ekspressiooni kontsentratsioonist sõltuvat vähenemist $> 50\%$, mis viitab allareguleerimisele. Selle leiu kliiniline tähtsus on hetkel teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Transgeensete hiirtega tehtud 6-kuulises kartsinogeensusuuringus, kus uuriti suukaudselt manustatud annuseid, ei olnud vimseltiniibi kartsinogeenne süsteemsete ekspositsioonide juures, mis olid kuni 7,6 korda suuremad kui vimseltiniibi ekspositsioon inimesele soovitatava annuse korral (AUC alusel). Rottidega tehtud 2-aastases kartsinogeensusuuringus, kus uuriti suukaudselt manustatud annuseid, tuvastati 60-st suure annuse saanud isasloomast kahel histomorfoloogiliselt erinevad sarkoomid femorotibiaalliigese sünoviumis, kusjuures ekspositsioon oli ligikaudu < 1 (seondumata ravimi ekspositsioon) ja 1,4 korda (koguekspositsioon) suurem kui inimestele soovitatava annuse korral (AUC alusel). Mõlemad klassifitseeriti kui sarkoomid, neid põhjalikumalt ei täpsustatud. Selle leiu tähtsus inimestele on teadmata, kuid arvestades kõiki olemasolevaid kliinilisi ja mittekliinilisi andmeid, peetakse vimseltiniibi manustamise järgset kartsinogeensusu riski madalaks.

Arengu- ja reproduktsioonitoksilisus

Emaste rottidega tehtud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus oli vimseltiniib toksiline seondumata vimseltiniibi ekspositsiooni korral, mis oli ligikaudu 1,6 korda suurem kui inimestele soovitatava annuse korral (AUC alusel) saavutatav ekspositsioon. Kui seondumata vimseltiniibi ekspositsioon oli ligikaudu 6 korda suurem kui inimesele soovitatava annuse korral (AUC alusel) saavutatav ekspositsioon, täheldati embrüote implantatsioonijärgset suremust ja emaka kaalu suurenemist. Ühegi analüüsitud annuse korral ei ilmnenud raviga seotud toimet paaritumisele, viljakusele, rasedusnäitajatele ega innatsüklitele. Kui seondumata vimseltiniibi ekspositsioon oli ligikaudu 3,6 korda suurem kui inimesele soovitatava annuse korral (AUC alusel) saavutatav ekspositsioon, täheldati isastel rottidel munandimanuste ja munandite kaalu vähenemist. Ühegi analüüsitud annuse korral ei ilmnenud raviga seotud toimet paaritumisele, viljakusele ega sperma parameetritele.

Kui seondumata vimseltiniibi ekspositsioon emastel rottidel oli ligikaudu 7 ja 0,9 korda suurem kui inimesele soovitatava annuse korral (AUC alusel) saavutatav ekspositsioon, põhjustas vimseltiniibi manustamine kõrvalekaldeid loote kardiovaskulaarses süsteemis (vääraarengud) ja luustikus (variatsioonid) ning täiendavaid arengutoksilisuse ilminguid.

Pre- ja postnataalses arengutoksilisuse uuringus täheldati seondumata vimseltiniibi ekspositsioonide korral, mis olid ligikaudu 1,7 korda suuremad kui inimesele soovitatava annuse korral (AUC alusel) saavutatav ekspositsioon, emasloomade suremust, kogu pesakonna suremust, loodete kehakaalu vähenemist ja poegade väiksemat keskmist elulemust. Rühmades, kus loomi raviti annustega, mis vastasid seondumata vimseltiniibi ekspositsioonile, mis oli väiksem kui inimestele soovitatava annuse korral, teatati ka kogu pesakonna hukkumisest.

26-nädalases korduvannuse toksilisuse uuringus täheldati taastuvatel isastel rottidel, kellele manustati 2,5 või 5 mg/kg ööpäevas, sperma hulga mõõdukat kuni märkimisväärset vähenemist ja munandite märkimisväärset atroofiat (vastavalt 1-l loomal 5-st ja 2-l loomal 5-st); see vastab seondumata vimseltiniibi ekspositsioonidele, mis olid vastavalt ligikaudu 1,8 ja 3,6 korda suuremad kui inimesele soovitatava annuse korral (AUC alusel) saavutatav ekspositsioon. 39-nädalases korduvannuse toksilisuse uuringus esines isastel koertel, kellele manustati ravimit annuses ≥ 4 mg/kg ööpäevas, munandimanuste minimaalne kuni mõõdukas mineraliseerumine; see vastab ekspositsioonidele, mis olid väiksemad kui inimesele soovitatava annuse korral (AUC alusel) saavutatav ekspositsioon.

Korduvtoksilisus

Rottidega läbi viidud kuni 26-nädalastes korduvtoksilisuse uuringutes täheldati annuste 1 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 0,96 korda suurem kui seondumata vimseltiniibi ekspositsioon inimesele soovitatava annuse korral [AUC alusel]) kasutamisel pea ja/või jäsemete turset ning hammaste kõrvalekaldeid. Isastel rottidel, kes said ravimit annuses 5 mg/kg ööpäevas, seostati hammastele avaldunud toimet väiksema toidutarbimisega ja kehakaalu vähenemisega. Loomadel, kes said ravimit annuses $\geq 2,5$ mg/kg ööpäevas (ligikaudu $\geq 1,8$ korda suurem kui seondumata vimseltiniibi ekspositsioon inimesele soovitatava annuse korral [AUC alusel]), esines kroonilist progresseeruvat nefropaatiat. Rottidel, kes said ravimit annuses 5 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suurem kui seondumata vimseltiniibi ekspositsioon inimesele soovitatava annuse korral [AUC alusel]), täheldati kasvuplaadi paksenemist ja mitmetes kudedes veresoonte taandarengut.

Jaotumisuuringute andmeil eritus koguradioaktiivsus vähesel määral ja vimseltiniib aeglaselt; see viitab võimalikule kuhjumisele kudedes. Rottidega tehtud jaotumisuuringus täheldati vimseltiniibi pikaajalist peetumist silma soonkestas, silma(de)s, silma klaaskehas ja ajukelmetes melaniini seondumise tagajärjel. Koertel ei täheldatud kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid kuni suurima uuritud annuse 8 mg/kg korral, mis vastab väiksemale ekspositsioonile kui inimestele soovitatava annuse korral saavutatav eeldatav kliiniline ekspositsioon. Seetõttu jääb vimseltiniibi potentsiaalse ajukelmes kuhjumise kliiniline tähtsus teadmata. Koertel täheldatud silmaümbruse paistetus ja pisaravool, mis ilmnesid 8 mg/kg kasutamisel (väiksem kui eeldatav ekspositsioon inimestel), võivad olla seotud vimseltiniibi pikaajalise peetumisega silmakudedes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat

Krospovidoon (E 1202)

Magneesiumstearaat (E 470b)

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E 171)

Briljantsinine FCF (E 133) – 30 mg kõvakapslid

Erütroosiin (E 127) – 30 mg kõvakapslid

Päikeseloojangukollane FCF (E 110) – 14 mg ja 20 mg kõvakapslid
Tartrasiin (E 102) – 20 mg kõvakapslid

Trükivärv

Šellak (E 904)

Propüleenglükool (E 1520)

Kaaliumhüdroksiid (E 525)

Must raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

oPA-st, alumiiniumfooliumist ja PVC-kilest blisterpakend, millel on läbipressitav alumiiniumfooliumist kate, lastekindlas papist voldikpakendis, mis sisaldab 8 kõvakapslit. Ühes karbis on üks voldikpakend.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1968/001

EU/1/25/1968/002

EU/1/25/1968/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Patsiendikaart

Müügiloa hoidja tagab, et igas ROMVIMZA pakendis on patsiendikaart, mis käsitleb embrüofetaalse toksilisuse olulist võimalikku riski.

- Hoiatus, et ROMVIMZA't ei tohi võtta raseduse ajal
- Juhised rasestumisvõimelistele naistele efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamiseks
- Juhised rasedustestide tegemiseks enne ravi ja ravi ajal
- Teave, et rasedustestide tulemuste teatamine tervishoiuteenuse osutajale on oluline

Tervishoiutöötaja juhend

Müügiloa hoidja tagab, et ravimi turuletoomise ajal jagatakse ROMVIMZA't eeldatavalt ordineerivatele arstidele tervishoiutöötaja juhend, mis käsitleb embrüofetaalse toksilisuse olulist võimalikku riski.

- Andmed lootele avalduda võiva riski kohta ja patsientide teavitamise tähtsus raseduse vältimiseks vimseltiniibi võtmise ajal

- Juhised, et rasestumisvõimelisi naisi tuleb enne vimseltiniibiga ravi alustamist ja ravi ajal kontrollida rasestumise suhtes
- Juhised, et rasestumisvõimelised naised peavad vimseltiniibiga ravi ajal ja 30 päeva pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit
- Soovitus patsientidele, kes kasutavad süsteemseid rasestumisvastaseid vahendeid, kasutada ka barjäärimeetodit, sest vimseltiniibi toimet hormonaalsetele rasestumisvastastele vahenditele ei ole uuritud
- Teave rasedusest teatamise olulisuse kohta koos üksikasjaliku teabega teatamise kohta
- Juhised lõpetada vimseltiniibiga ravi kohe, kui naine jääb rasedaks vimseltiniibiga ravi ajal või 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist. Tervishoiutöötaja peab patsienti piisavalt nõustama ja/või suunama teratoloogi vastuvõtule.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 14 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110). Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

8 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapsleid ei tohi avada, murda ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1968/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Romvimza 14 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR– INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 14 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110). Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

8 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapsleid ei tohi avada, murda ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

TÕSTKE SIIT

Võtke ravimit **IGA NÄDAL SAMADEL PÄEVADEL**.
Ärge võtke ravimit iga päev.

1. VAJUTAGE JA HOIDKE SIIT
2. VÕTKE SIIT VÄLJA

Avamisjuhised

1. **toiming.** Vajutage kergelt nupule ja hoidke seda all.
2. **toiming.** Nuppu all hoides tõmmake ravimikaart välja.

JUHISED

1. **annus** viitab nädalapäevale, mil hakkate ravimit võtma. Kirjutage allolevale joonele nädalapäev, mil hakkate ravimit võtma.

Nädalapäev, mil hakkate ravimit võtma.

Võttes aluseks **1. annuse** võtmise päeva, leidke allolevast tabelist **2. annuse** võtmise päev. (Tehke ühele ruudule ring ümber.)

TEHKE ÜHELE RUUDULE RING ÜMBER

1. ANNUS: E – T – K – N – R – L – P

2. ANNUS: R – L – P – E – T – K – N

Ringiga märgistatud ruudus on nädalapäevad, mil peate alati ravimit võtma.

1. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

2. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

3. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

4. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1968/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND VOLDIKPAKENDIS**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Deciphera

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110) ja tartrasiini (E 102).
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

8 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapsleid ei tohi avada, murda ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1968/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Romvimza 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110) ja tartrasiini (E 102).
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

8 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapsleid ei tohi avada, murda ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

TÕSTKE SIIT

Võtke ravimit **IGA NÄDAL SAMADEL PÄEVADEL**.
Ärge võtke ravimit iga päev.

1. VAJUTAGE JA HOIDKE SIIT
2. VÕTKE SIIT VÄLJA

Avamisjuhised

1. **toiming.** Vajutage kergelt nupule ja hoidke seda all.
2. **toiming.** Nuppu all hoides tõmmake ravimikaart välja.

JUHISED

1. **annus** viitab nädalapäevale, mil hakkate ravimit võtma. Kirjutage allolevale joonele nädalapäev, mil hakkate ravimit võtma.

Nädalapäev, mil hakkate ravimit võtma.

Võttes aluseks **1. annuse** võtmise päeva, leidke allolevast tabelist **2. annuse** võtmise päev. (Tehke ühele ruudule ring ümber.)

TEHKE ÜHELE RUUDULE RING ÜMBER

1. ANNUS: E – T – K – N – R – L – P

2. ANNUS: R – L – P – E – T – K – N

Ringiga märgistatud ruudus on nädalapäevad, mil peate alati ravimit võtma.

1. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

2. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

3. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

4. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1968/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND VOLDIKPAKENDIS**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Deciphera

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 30 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

8 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapsleid ei tohi avada, murda ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1968/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Romvimza 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 30 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

8 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapsleid ei tohi avada, murda ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

TÕSTKE SIIT

Võtke ravimit **IGA NÄDAL SAMADEL PÄEVADEL**.
Ärge võtke ravimit iga päev.

1. VAJUTAGE JA HOIDKE SIIT
2. VÕTKE SIIT VÄLJA

Avamisjuhised

1. **toiming.** Vajutage kergelt nupule ja hoidke seda all.
2. **toiming.** Nuppu all hoides tõmmake ravimikaart välja.

JUHISED

1. **annus** viitab nädalapäevale, mil hakkate ravimit võtma. Kirjutage allolevale joonele nädalapäev, mil hakkate ravimit võtma.

Nädalapäev, mil hakkate ravimit võtma.

Võttes aluseks 1. **annuse** võtmise päeva, leidke all olevast tabelist 2. **annuse** võtmise päev. (Tehke ühele ruudule ring ümber.)

TEHKE ÜHELE RUUDULE RING ÜMBER

1. ANNUS: E – T – K – N – R – L – P

2. ANNUS: R – L – P – E – T – K – N

Ringiga märgistatud ruudus on nädalapäevad, mil peate alati ravimit võtma.

1. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

2. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

3. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

4. NÄDAL – 1 ANNUS – 2. ANNUS

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKकिनUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1968/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND VOLDIKPAKENDIS**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid
vimseltiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Deciphera

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Patsiendikaart
ROMVIMZA
(vimseltiniib)

See kaart sisaldab olulist ohutusalast teavet, millest peate teadlik olema enne ROMVIMZA võtmist ja ROMVIMZA'ga ravi ajal. Kui teile jääb midagi arusaamatuks, paluge oma arstil seda teile selgitada.

Rasedus

- Ärge võtke ROMVIMZA't raseduse ajal. ROMVIMZA võib kahjustada teie sündimata last.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal ROMVIMZA'ga ja 30 päeva pärast viimase annuse manustamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.
- Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne ROMVIMZA'ga ravi alustamist nõu oma arstiga.
- Kui te olete rasestumisvõimeline, peate enne ROMVIMZA'ga ravi alustamist ja ravi ajal tegema rasedusteste.
- Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil jääb menstruatsioon vahele, jääte rasedaks või arvate end olevat rase.
- Kui te jääte rasedaks või kavatsete rasestuda, tuleb ROMVIMZA'ga ravi lõpetada.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid

ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid

vimseltiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ROMVIMZA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ROMVIMZA võtmist
3. Kuidas ROMVIMZA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ROMVIMZA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ROMVIMZA ja milleks seda kasutatakse

ROMVIMZA sisaldab toimeainet vimseltiniibi (kinaasi inhibiitor).

Seda kasutatakse täiskasvanutel tenosünoviaalsete hiidrakuliste kasvajate raviks, kui see põhjustab probleeme füüsilise funktsiooniga ja kui operatsioon võib põhjustada raskeid tüsistusi või puuet.

Tenosünoviaalne hiidrakuline kasvaja kahjustab liigeseid. Kuigi need kasvajad ei ole üldjuhul pahaloomulised, on nad paikselt agressiivsed ja võivad mõnikord kasvada ning kahjustada neid ümbritsevaid liigeseid ja kudesid. Väga harvadel juhtudel võib tenosünoviaalne hiidrakuline kasvaja muutuda vähkkasvajaks (pahaloomuline kasvaja).

ROMVIMZA toimeaine vimseltiniibi toime seisneb tenosünoviaalsete hiidrakuliste kasvajate kasvus osalevate teatud valkude aktiivsuse blokeerimises.

2. Mida on vaja teada enne ROMVIMZA võtmist

ROMVIMZA't ei tohi võtta, kui olete

- vimseltiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- rase (lisateave vt lõik „Rasedus ja rasestumisvastased vahendid“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pikaajaline ohutus

ROMVIMZA on uus ravim ja selle pikaajalisi toimeid alles uuritakse. See võib avaldada toimet maksale, nahale, ajule ja teistele kehaosadele.

Teatatud on kõrvaltoimetest, nagu muutused vereanalüüsides näitajates, nahareaktsioonid ja vererõhu tõus. Võib tekkida ka mäluprobleeme, kuid pikaajalises perspektiivis on selle riskiga seotu veel ebaselge.

Enne ROMVIMZA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on kõrge vererõhk. Ravi ROMVIMZA'ga võib tõsta vererõhku;
- olete rase või kavatsete rasestuda. Ravim võib sünnimata last kahjustada. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ROMVIMZA'ga ravi ajal ja 30 päeva pärast viimase annuse võtmist. Lisateave vt „Rasedus ja rasestumisvastased vahendid“;
- teie neerud või maks ei tööta korralikult. Arst otsustab, kas see ravim sobib teile. Kliinilistes uuringutes viis ravi ROMVIMZA'ga sageli kreatiniinisalduse suurenemiseni, mis võib viidata neeruprobleemidele. Siiski pole veel piisavalt teavet, et täielikult mõista, kuidas see võib teie tervist mõjutada;
- teil on tugev nahasügelus. Arst võib ravi ajutiselt peatada või määrata teile ROMVIMZA väiksema annuse;
- te teate, et ensüümide aktiivsus teie veres on suur või bilirubiinisaldus on suurenenud või teil on maksa- või sapijuhade haigus. Arst otsustab, kas see ravim sobib teile.

Regulaarsed vereanalüüsid

Enne ROMVIMZA'ga ravi alustamist kontrollib arst vereanalüüsides teie maksa tervist. Neid analüüse tehakse esimese kahe kuu jooksul üks kord kuus, seejärel ravi esimesel aastal üks kord iga kolme kuu tagant. Pärast seda tehakse analüüse vastavalt teie tervises seisundile. Vereanalüüsides tagatakse, et teie maksa tervis püsib kogu ravi vältel stabiilsena. Jälgimine aitab tuvastada maksaprobleemide varajasi nähte. Kui teil tekib küsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda lastele ega noorukitele vanuses alla 18 eluaasta, sest selles vanuserühmas kasutamise kohta andmed puuduvad.

Muud ravimid ja ROMVIMZA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid, vitamiine ja taimseid toidulisandeid. Seda seetõttu, et need võivad mõjutada ROMVIMZA toimet või põhjustada kõrvaltoimeid.

Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest. Nende ravimite võtmine samaaegselt ROMVIMZA'ga võib suurendada nende ravimite kontsentratsiooni teie organismis ja suurendada nende ravimitega seotud kõrvaltoimete tekkeriski:

- rosvastatiin (kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- metformiin (kasutatakse II tüüpi suhkurtõve raviks; ravim reguleerib veresuhkru sisaldust);
- dabigatraan (veredeldaja, mida kasutatakse verehüüvete raviks ja ennetamiseks ning insuldi ennetamiseks sageli esineva südame rütmihäire kodade virvendusarütmia inimestel);
- digoksiin (kasutatakse südame rütmihäirete ja südamepuudulikkuse raviks).

Neid ravimeid on parem koos ROMVIMZA'ga mitte võtta. Kui aga arst soovib teil neid ravimeid võtta, pidage nõu oma arstiga, kuidas neid kõige paremini võtta.

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid

ROMVIMZA võib sünnimata last kahjustada. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Ärge võtke ROMVIMZA't, kui olete rase. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate ROMVIMZA'ga ravi ajal ja 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, kasutage lisaks ka barjäärimeetodit (nt kondoom).

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, palutakse teil enne ROMVIMZA'ga ravi alustamist teha rasedustest.

Viljakus

Loomkatsetes on see ravim vähendanud sperma kvaliteeti. Ei ole teada, kas see toime esineb ka inimestel. Kui teil on muresid viljakuse pärast, pidage nõu oma arstiga.

Imetamine

ROMVIMZA võtmise ajal ei tohi rinnaga toita. Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima, seega riski imikule ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ROMVIMZA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekib äärmine väsimustunne ja energiapuudus või kui teie nägemine hägustub, ärge juhtige autot, kasutage tööriistu ega käsitsege masinaid enne, kui tunnete end paremini.

ROMVIMZA 14 mg, 20 mg ja 30 mg kõvakapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid sisaldavad asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110).

See võib tekitada allergilisi reaktsioone.

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid sisaldavad asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110) ja tartrasiini (E 102).

Need võivad tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas ROMVIMZA't võtta

Ravi alustab arst, kellel on kogemusi selliste haigusseisundite ravis, mille jaoks ROMVIMZA on näidustatud. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitav annus on üks 30 mg kapsel kaks korda nädalas, vähemalt 72-tunnise vahega.

Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.

Neelake kapslid alla tervelt koos klaasi veega; ärge neid avage, purustage ega närige. Ärge võtke kapsleid, kui need on purunenud, mõranenud või kahjustunud. Purunenud kapslite toime ei ole teada.

Väiksema annuse võtmine

- Kui teil tekivad pärast 30 mg annuse manustamist talumatud kõrvaltoimed, katkestab arst ajutiselt teie ravi. Kui arst on veendunud, et teie seisund on paranenud, määrab ta teile väiksema annuse (20 mg).
- Kui teid on juhendatud võtma 20 mg, peate võtma ühe 20 mg kapsli kaks korda nädalas, vähemalt 72-tunnise vahega, koos toiduga või ilma
- Kui te ei talu 20 mg annust, määratakse teile 14 mg annus. Te peate võtma ühe 14 mg kapsli kaks korda nädalas, vähemalt 72-tunnise vahega, koos toiduga või ilma.
- Kui te ei talu ka väikseimat 14 mg annust või kui teie arst peab seda teie haigusseisundi jaoks ebapiisavaks, lõpetatakse ROMVIMZA'ga ravi jäädavalt.

Kui te võtate ROMVIMZA't rohkem, kui ette nähtud

Kui teie võtate või keegi teine võtab kogemata liiga palju kapsleid, pöörduge viivitamatult arsti poole ning ärge unustage kaasa võtta ravimi pakendit ja seda infolehte.

Kui te unustate ROMVIMZA't võtta

Kuidas toimida, kui unustate ravimit võtta, oleneb sellest, millal te märkate, et annus on vahele jäänud. Kui ravimi plaanilise võtmise ajast on möödunud:

- vähem kui 48 tundi: võtke vahelejäänud annus niipea, kui see teile meenub, seejärel võtke järgmine annus nagu tavaliselt;
 - rohkem kui 48 tundi: jätke ununenud annus vahele, seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate ROMVIMZA võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist esmalt arstiga nõu pidamata. On oluline jätkata ROMVIMZA võtmist isegi siis, kui teie sümptomid paranevad. Ravi lõpetamise otsustab teie arst.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Selle ravimiga võivad kaasnedä järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- närvikahjustus (neuropaatia), sh käte ja jalgade närvikahjustus, mis põhjustab valu või tuimust, põletustunnet ja kipitust; puute-, valu- ja temperatuuritundlikkuse vähenemine;
- paistetus silma(de), sh silmalau(gude) ümbruses (periorbitaalne ödeem);
- silma(de) vesisus (suurenenud pisaravool);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- lööve, sh külmuline ja/või nahapinnaga tasa punetav lööve; sügelev lööve; väikesed nahapinnast kõrgemad aknetaolised külmud; nahapunetus;
- kuiv nahk;
- sügelev nahk (sügelus);
- väsimus;
- näo paistetus (näo ödeem);
- käsivarte, jalgade või pahklude paistetus (perifeerne ödeem);
- üldine paistetus;
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis näitavad kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemist teie veres;
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis näitavad maksaensüümide aktiivsuse suurenemist teie veres;
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis näitavad kreatiniinisalduse suurenemist teie veres;
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis näitavad kolesterooli (teatud rasvaine) sisalduse suurenemist teie veres;
- vereanalüüs näitab, et valgeliblede (neutrofiilide) arv teie veres on väike.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kuiva silma sündroom;
- nägemise hägustumine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ROMVIMZA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ROMVIMZA sisaldab

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid

- Toimeaine on vimseltiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 14 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).
- Teised koostisosad on järgmised.
Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, krospovidoon (E 1202) ja magneesiumstearaat (E 470b). Teadaoleva toimega koostisosade kohta vt lõik 2 „ROMVIMZA kõvakapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati”.
Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E 171) ja päikeseloojangukollane FCF (E 110). Teadaoleva toimega koostisosade kohta vt lõik 2 „ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid sisaldavad asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110)”. Trükivärv: šellak (E 904), propüleenglükool (E 1520), kaaliumhüdroksiid (E 525), must raudoksiid (E 172).

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid

- Toimeaine on vimseltiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).
- Teised koostisosad on järgmised.
Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, krospovidoon (E 1202) ja magneesiumstearaat (E 470b). Teadaoleva toimega koostisosade kohta vt lõik 2 „ROMVIMZA kõvakapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati”.
Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E 171), päikeseloojangukollane FCF (E 110) ja tartrasiin (E 102). Teadaoleva toimega koostisosade kohta vt lõik 2 „ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid sisaldavad asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110) ja tartrasiini (E 102). Trükivärv: šellak (E 904), propüleenglükool (E 1520), kaaliumhüdroksiid (E 525), must raudoksiid (E 172).

ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid

- Toimeaine on vimseltiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 30 mg vimseltiniibi (dihüdraadina).
- Teised koostisosad on järgmised.
Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, krospovidoon (E 1202) ja magneesiumstearaat (E 470b). Teadaoleva toimega koostisosade kohta vt lõik 2 „ROMVIMZA kõvakapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati”.
Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E 171), briljantsinine FCF (E 133) ja erütrosiin (E 1127). Trükivärv: šellak (E 904), propüleenglükool (E 1520), kaaliumhüdroksiid (E 525), must raudoksiid (E 172).

Kuidas ROMVIMZA välja näeb ja pakendi sisu

ROMVIMZA 14 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on oranž läbipaistmatu kapslikaas ja valge läbipaistmatu kapslikeha. Kapsel on ligikaudu 14 mm pikk ja sellel on musta tindiga reljeeftrükkis märgistus „DCV14“. Plastist ja alumiiniumist

blisterpakend sisaldab 8 kapslit, mis on pakitud papist voldikpakendisse ja seejärel karpi; sellest piisab 4-nädalaseks raviks.

ROMVIMZA 20 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on kollane läbipaistmatu kapslikaas ja valge läbipaistmatu kapslikeha. Kapsel on ligikaudu 18 mm pikk ja sellel on musta tindiga reljeeftrüki märgistus „DCV20“. Plastist ja alumiiniumist blisterpakend sisaldab 8 kapslit, mis on pakitud papist voldikpakendisse ja seejärel karpi; sellest piisab 4-nädalaseks raviks.

ROMVIMZA 30 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on helesinine läbipaistmatu kapslikaas ja valge läbipaistmatu kapslikeha. Kapsel on ligikaudu 19 mm pikk ja sellel on musta tindiga reljeeftrüki märgistus „DCV30“. Plastist ja alumiiniumist blisterpakend sisaldab 8 kapslit, mis on pakitud papist voldikpakendisse ja seejärel karpi; sellest piisab 4-nädalaseks raviks.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.