

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule
ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule
ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 14 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 121,32 mg laktoza hidrata i 0,0855 mg azo bojila sunset yellow FCF (E 110).

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 173,32 mg laktoza hidrata i 0,0075 mg azo bojila sunset yellow FCF (E 110) i 0,0023 mg tartrazina (E 102).

ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 30 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 259,98 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule

Kapsula je tvrda kapsula s neprozirnom kapicom narančaste boje i neprozirnim tijelom bijele boje, veličine 4 (dužine otprilike 14 mm), s oznakom „DCV14“ otisnutom crnom tintom.

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule

Kapsula je tvrda kapsula s neprozirnom kapicom žute boje i neprozirnim tijelom bijele boje, veličine 2 (dužine otprilike 18 mm), s oznakom „DCV20“ otisnutom crnom tintom.

ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule

Kapsula je tvrda kapsula s neprozirnom kapicom svijetlo plave boje i neprozirnim tijelom bijele boje, veličine 1 (dužine otprilike 19 mm), s oznakom „DCV30“ otisnutom crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ROMVIMZA je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa simptomatskim tenosinovijalnim tumorom divovskih stanica (engl. *tenosynovial giant cell tumour*, TGCT) udruženog s klinički značajnim pogoršanjem fizikalne funkcije i u kojih su kirurške opcije liječenja iscrpljene ili bi prouzročile neprihvatljivi morbiditet i invalidnost.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik koji ima iskustva u dijagnostici i liječenju stanja za koja je ROMVIMZA indiciran.

Doziranje

Preporučena doza

Preporučena doza ROMVIMZE je 30 mg dva puta tjedno u razmaku od najmanje 72 sata, sve dok se opažaju koristi liječenja ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu ROMVIMZE a proteklo je manje od 48 sati, treba mu savjetovati da uzme propuštenu dozu što prije i da nastavi uzimanje lijeka prema uobičajenom rasporedu doziranja. Ako bolesnik propusti uzeti dozu ROMVIMZE a proteklo je više od 48 sati, treba mu savjetovati da ne uzme propuštenu dozu i da nastavi uzimanje lijeka prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Smanjenje doze

Može biti potreban privremeni prekid primjene ili smanjenje doze ovisno o individualnoj sigurnosti primjene i podnošljivosti. U bolesnika koji ne podnose dozu lijeka ROMVIMZA od 30 mg, liječenje lijekom ROMVIMZA mora se privremeno prekinuti. Nakon što se kliničko stanje bolesnika poboljša, treba dati smanjenu dozu lijeka ROMVIMZA kako je opisano u tablici 1.

Tablica 1: Preporučeno smanjenje doze

Smanjenje doze	Doza dva puta tjedno
prvo	20 mg
drugo	14 mg

Primjena ROMVIMZE mora se trajno prekinuti u bolesnika koji ne mogu podnijeti dozu vimseltiniba od 14 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega. Stoga se ROMVIMZA ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blago oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh A). Smanjenja doze na 14 mg dvaput tjedno u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nisu primjenjivana i njihova djelotvornost nije utvrđena. Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom jetre. Stoga se ROMVIMZA ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

Tjelesna težina

Smanjenja doze na 14 mg dvaput tjedno u bolesnika tjelesne težine ≥ 115 kg nisu primjenjivana i njihova djelotvornost nije utvrđena.

Pedijatrijska populacija

ROMVIMZA se ne smije primjenjivati u djece od rođenja do prepubertetske dobi zbog sigurnosnih pitanja, na temelju nekliničkih podataka o sigurnosti primjene (vidjeti dio 5.3).

Sigurnost i djelotvornost lijeka ROMVIMZA u djece od postpubertetske dobi do 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih kliničkih podataka.

Način primjene

ROMVIMZA se mora uzimati peroralno, sa ili bez hrane.

Liječnici koji propisuju lijek moraju savjetovati bolesniku da tvrde kapsule proguta cijele te da ih ne otvara, lomi ili žvače. Bolesnici ne smiju progutati tvrde kapsule ako su prelomljene, napuknute ili na drugi način nisu cjelovite jer mogući učinci takvih promjena još nisu procijenjeni.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost dugotrajne primjene

Sigurnost dugoročne primjene lijeka ROMVIMZA nije utvrđena. ROMVIMZA ima novi mehanizam djelovanja inhibicijom receptora faktora stimulacije kolonija 1 (engl. *colony stimulating factor 1 receptor*, CSF1R). Dugoročne implikacije posljedične deplecije makrofaga, osobito u organima poput jetre, kože, središnjeg živčanog sustava i koštane srži, trenutačno nisu poznate.

Arterijska hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima liječenje ROMVIMZOM često je bilo povezano s povišenjem krvnog tlaka.

Porast razine kreatinina

U kliničkim ispitivanjima liječenje ROMVIMZOM često je bilo povezano s porastom razine kreatinina. Uzrok ove pojave trenutačno nije poznat.

Embriofetalna toksičnost

Na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima na životinjama, vimseltinib može uzrokovati oštećenje fetusa ako se primijeni trudnicama (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Ženama se mora savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju vimseltinib. Trudnice se mora upozoriti na potencijalne rizike za fetus. Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja vimseltinibom i još 30 dana nakon posljednje doze. Učinci vimseltiniba na hormonska kontracepcijska sredstva nisu ispitani. Ako se koriste sistemska kontracepcijska sredstva potrebno je uvesti i barijernu metodu zaštite od začeća.

Pruritus

Pruritus je zabilježen u bolesnika koji su primali vimseltinib. U objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti, pruritus je zabilježen u 27 % bolesnika (vidjeti dio 4.8). Pruritus je zabilježen i nakon

primjene jednokratne doze vimseltiniba u zdravih ispitanika. Privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze može biti potrebno prema individualnoj sigurnosti i podnošljivosti lijeka (vidjeti dio 4.2).

Porast razine serumskih enzima

Vimseltinib je bio povezan s porastom razine serumskih enzima, uključujući aspartat aminotransferazu (AST), alanin aminotransferazu (ALT), alkalinu fosfatazu i kreatin fosfokinazu (CPK). Iako trenutačno ovi porasti razine enzima u kliničkim ispitivanjima nisu imali za posljedicu slučajeve oštećenja jetre ili rhabdomiolize, to se ne može isključiti jer su iskustva s ovim rijetkim kliničkim stanjem vrlo ograničena. Stoga, liječenje ROMVIMZOM u bolesnika u kojih već postoje povišene razine serumskih transaminaza, ukupnog bilirubina, direktnog bilirubina ili u bolesnika s aktivnom jetrenom bolesti ili bolesti žučnih putova mora se izbjegavati.

U bolesnika je potrebno nadzirati funkciju jetre prije početka primjene ROMVIMZE, jedanput mjesečno tijekom prva dva mjeseca primjene i jedanput svaka 3 mjeseca tijekom prve godine liječenja, te nakon toga prema kliničkim indikacijama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

ROMVIMZA sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sunset yellow FCF (E 110)

ROMVIMZA 14 mg i 20 mg tvrde kapsule sadrže bojilo sunset yellow FCF (E 110), koje može izazvati alergijske reakcije.

Tartrazin (E 102)

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule sadrže tartrazin (E 102), koji može izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na vimseltinib

Inhibitori P-glikoproteina (P-gp)

Istodobna primjena jednokratne doze vimseltiniba s 200 mg itrakonazola (inhibitor P-gp-a) jedanput dnevno pokazala je vršnu izloženost (C_{max}) vimseltinibu koja je bila usporediva s onom kada se vimseltinib primjenjivao sam. Ukupna izloženost vimseltinibu (AUC_{0-t} i AUC_{0-inf}) bila je približno 17 % do 22 % viša u prisutnosti itrakonazola. Prilagodba doze nije potrebna.

Inhibitori protonske pumpe

Istodobna primjena vimseltiniba i rabeprazola (inhibitora protonske pumpe) u dozi od 20 mg jedanput dnevno u stanju natašte snizila je C_{max} i AUC_{0-t} i AUC_{0-inf} vimseltiniba za približno 21 % do 26 %, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze nije potrebna.

Učinak vimseltiniba na druge lijekove

Supstrati proteina za rezistenciju tumora dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP)

Vimseltinib je *in vitro* inhibitor BCRP-a. Istodobna primjena vimseltiniba sa supstratima BCRP-a (npr. rosuvastatinom) može povišiti koncentraciju supstrata BCRP-a i povećati rizik od nuspojava povezanih s tim supstratima. Nisu provedena klinička ispitivanja sa supstratima BCRP-a.

Istodobnu primjenu supstrata BCRP-a mora se izbjegavati. Ako se istodobna primjena supstrata BCRP-a ne može izbjeći, u sažetku opisa svojstava lijeka supstrata BCRP-a potražite kako prilagoditi dozu.

Supstrati organskog kationskog prijenosnika 2 (engl. organic cation transporter 2, OCT2)

Vimseltinib je *in vitro* inhibitor OCT2. Istodobna primjena vimseltiniba sa supstratima OCT2 (npr. metforminom) može povisiti koncentraciju supstrata OCT2 i povećati rizik od nuspojava povezanih s tim supstratima. Nisu provedena klinička ispitivanja sa supstratima OCT2.

Istodobnu primjenu supstrata OCT2 mora se izbjegavati. Ako se istodobna primjena supstrata OCT2 ne može izbjeći, u sažetku opisa svojstava lijeka supstrata OCT2 potražite kako prilagoditi dozu.

Supstrati P-gp-a

Vimseltinib je *in vitro* inhibitor P-gp-a. Istodobna primjena vimseltiniba sa supstratima P-gp-a (npr. digoksinom, dabigiratanom) može povisiti koncentracije supstrata P-gp-a i povećati rizik od nuspojava povezanih s tim supstratima. Nisu provedena klinička ispitivanja sa supstratima P-gp-a.

Istodobnu primjenu supstrata P-gp-a mora se izbjegavati. Ako se istodobna primjena supstrata P-gp-a ne može izbjeći, u sažetku opisa svojstava lijeka supstrata P-gp-a potražite kako prilagoditi dozu.

Učinci vimseltiniba na druge tvari

Hormonska kontracepcijska sredstva

Nije poznato može li vimseltinib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontracepcijskih sredstava, stoga žene koje uzimaju sistemska hormonska kontracepcijska sredstva moraju primijeniti i barijernu metodu sprječavanja začeća.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja vimseltinibom i još 30 dana nakon posljednje doze. Mogućnost trudnoće u žena reproduktivne dobi mora se provjeriti prije početka i tijekom liječenja vimseltinibom.

Učinci vimseltiniba na hormonska kontracepcijska sredstva nisu ispitani. Stoga, ako žena uzima hormonska kontracepcijska sredstva, uz njih mora primjenjivati i barijerne metode zaštite od začeća.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni vimseltiniba u trudnica. Na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima na životinjama, vimseltinib može uzrokovati oštećenje fetusa ako se primijeni trudnicama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (fetalne strukturalne nepravilnosti i malformacije srca, vidjeti dio 5.3). Vimseltinib je kontraindiciran u trudnica (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vimseltinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Žene ne smiju dojit za vrijeme liječenja vimseltinibom.

Plodnost

Na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima na životinjama, ROMVIMZA može oštetiti plodnost u muškaraca (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ROMVIMZA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka ROMVIMZA mogu nastupiti umor i zamagljen vid (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene ROMVIMZE temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 184 bolesnika s TGCT-om koji su primali ROMVIMZU u dozi od 30 mg dvaput tjedno u 2 klinička ispitivanja. Ispitivanje MOTION, dvostruko slijepo, multicentrično, randomizirano (2:1), placebo kontrolirano ispitivanje faze 3, uključilo je 122 odraslih bolesnika koji su primali vimseltinib (n = 83) ili placebo (n = 39) u razdoblju dvostruko slijepog ispitivanja; 35 bolesnika koji su primali placebo prebačeni su u skupinu koja je primala vimseltinib u razdoblju otvorenog ispitivanja. Ispitivanje DCC-3014-01-001 faze 1/2 uključilo je ukupno 66 bolesnika s TGCT-om koji su primali vimseltinib u dozi od 30 mg dvaput tjedno.

Medijan trajanja liječenja u objedinjenoj populaciji za procjenu sigurnosti bio je 13 mjeseci. Medijan dobi bolesnika koji su primali vimseltinib bio je 44 godine (u rasponu od 20 do 78 godina), a populacija se sastojala od 60 % žena i 72 % bijelaca.

Najčešće zabilježene nuspojave bile su povišene razine aspartat aminotransferaze (AST) (92 %), periorbitalni edem (63 %), povišena razina kolesterola (53 %), osip (51 %), povišena razina kreatinina (43 %), snižen broj neutrofila (36 %), umor (30 %), edem lica (28 %), povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) (27 %), pruritus (27 %), periferni edem (22 %) i hipertenzija (21 %).

Nuspojave 3./4. stupnja težine bile su hipertenzija (9 %), osip (3 %), pruritus (3 %), snižen broj neutrofila (3 %), periorbitalni edem (2 %), umor (2 %), povišena razina kolesterola (1 %), neuropatija (0,5 %), edem lica (0,5 %), generalizirani edem (0,5 %) i povišena razina AST-a (0,5 %). Ozbiljne nuspojave bile su periferni edem (0,5 %) i povišena razina kreatin fosfokinaze (CPK) (0,5 %).

Do trajnog prekida primjene zbog nuspojava došlo je u 7 % bolesnika. Najčešće zabilježene nuspojave koje su dovele do trajnog prekida primjene bile su osip (3 %), periorbitalni edem (2 %), neuropatija (1 %) i pruritus (1 %).

Do smanjenja doze ili privremenog prekida primjene zbog nuspojava došlo je u 59 % bolesnika. Najčešće zabilježene nuspojave koje su dovele do smanjenja doze ili privremenog prekida primjene bile su osip (21 %), periorbitalni edem (18 %), povišena razina kreatin fosfokinaze (CPK) (17 %), pruritus (10 %), edem lica (7 %), generalizirani edem (7 %), umor (6 %) i periferni edem (5 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti definiranim kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti, nuspojave se navode prema ozbiljnosti, od onih ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 2: Nuspojave zabilježene u ispitivanjima MOTION i DCC-3014-01-001

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Neuropatija ¹
Poremećaji oka	Vrlo često	Periorbitalni edem ² , pojačano suženje
	Često	Suho oko, zamagljen vid
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipertenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip ³ , pruritus, suha koža

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Periferni edem, umor, edem lica, generalizirani edem
Pretrage⁴	Vrlo često	Povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi ⁵ , povišene razine aspartat aminotransferaze, povišene razine kolesterola u krvi, povišene razine kreatinina u krvi, snižen broj neutrofila, povišene razine alanin aminotransferaze, povišene razine alkalne fosfataze

¹ Neuropatija uključuje perifernu neuropatiju, paresteziju, hipoesteziju, perifernu senzoričku neuropatiju.

² Periorbitalni edem uključuje edem oka, edem vjeđa, oticanje vjeđa, periorbitalni edem, periorbitalno oticanje.

³ Osip uključuje osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, akneiformni dermatitis, eritem.

⁴ Na temelju laboratorijskih parametara.

⁵ Kategorija učestalosti za povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi temelji se na laboratorijskim podacima samo iz ispitivanja DCC-3014-01-001.

Opis odabranih nuspojava

Kreatin fosfokinaza (CPK)

U skladu s mehanizmom djelovanja, povišena razina CPK-a zabilježena je tijekom ispitivanja MOTION u bolesnika liječenih vimseltinibom. Učestalost povišene razine CPK-a ne može se utvrditi iz ispitivanja MOTION jer CPK nije procijenjen na početku ispitivanja. U ispitivanju faze 1/2 provedenom u 66 bolesnika koji su primali vimseltinib u dozi od 30 mg dvaput tjedno, povišena razina CPK-a zabilježena je u svih bolesnika.

Druge posebne populacije

Starije osobe

Nisu opažene ukupne razlike u sigurnosti primjene između bolesnika u dobi ≥ 65 godina i bolesnika u dobi < 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju sumnje na predoziranje, liječenje se sastoji od promatranja i uvođenja općih potpornih mjera prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EX29

Mehanizam djelovanja

Vimseltinib je selektivni inhibitor tirozin kinaze, mala molekula koja cilja receptor 1 faktora stimulacije kolonija (CSF1R). Signalna os CSF1/CSF1R ima ključnu ulogu u razvoju TGCT-a. Enzimski i stanični testovi *in vitro* pokazali su da je vimseltinib inhibirao autofosforilaciju CSF1R-a i signalizaciju induciranu vezivanjem liganda CSF1, kao i staničnu funkciju i proliferaciju stanica koje eksprimiraju CSF1R. U nekliničkim *in vivo* modelima, vimseltinib je također inhibirao stanice koje eksprimiraju CSF1R i blokirao nizvodnu (engl. *downstream*) signalizaciju. Vimseltinib ostvaruje svoje antitumorsko djelovanje putem deplecije o CSF1R-u ovisnih makrofaga i upalnih stanica.

Smanjenje broja Kupfferovih stanica u jetri uslijed inhibicije CSF1R-a dovodi do smanjenog klirensa serumskih enzima, uključujući AST, ALT i CPK. To rezultira povećanjem razine tih enzima u serumu.

Farmakodinamički učinci

Odnos izloženost-odgovor

Pozitivan odnos izloženost-odgovor opažen je između izloženosti vimseltinibu i svih stupnjeva edema, pruritusa, osipa i povišenih razina AST-a, ALT-a, CPK-a i kreatinina.

Klinička djelotvornost

Ispitivanje MOTION, dvostruko slijepo, multicentrično, randomizirano (2:1), placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 procijenilo je djelotvornost i sigurnost primjene vimseltiniba u bolesnika sa simptomatskim TGCT-om s barem umjerenim bolom ili barem umjerenom ukočenošću u kojih bi kirurška resekcija mogla pogoršati funkcionalno ograničenje ili uzrokovati teški morbiditet. Bolesnici prikladni za ispitivanje imali su potvrđenu dijagnozu TGCT-a s mjerljivom bolešću prema kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1) s najmanje jednom lezijom veličine minimalno 2 cm. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala placebo ili skupinu koja je primala vimseltinib u dozi od 30 mg dvaput tjedno tijekom 24 tjedna. U 25. tjednu, bolesnici koji su dovršili dvostruko slijepi, randomizirani dio ispitivanja bili su prikladni za prelazak u otvoreni produžetak ispitivanja koji je u tijeku, u kojem su svi bolesnici primali vimseltinib.

Randomizirana su ukupno 123 bolesnika: 40 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala placebo i 83 u skupinu koja je primala vimseltinib tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja. Medijan dobi iznosio je 44 godine (u rasponu od 20 do 78 godina sa 7 % bolesnika u dobi od ≥ 65 godina); 59 % bolesnika bile su žene; 65 % bili su bijelci.

Djelotvornost je utvrđena na temelju ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) procijenjene zaslijepljenim neovisnim radiološkim pregledom (engl. *independent radiological review*, IRR) prema smjernicama RECIST v1.1 u 25. tjednu. Dodatni ishodi djelotvornosti mjereni u 25. tjednu uključivali su ORR prema rezultatu veličine tumora (engl. *tumour volume score*, TVS, definirano kao procijenjeni volumen maksimalno distendiranog sinovijalnog kaviteta ili zahvaćene ovojnice tetive, mjereno u stupnjevima povećanja od 10 %), aktivni opseg pokreta u zahvaćenom zglobu i ishode koje su prijavili bolesnici. Sve mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanju MOTION postigle su razinu statističke značajnosti.

Ukupna stopa odgovora (ORR)

Statistički značajno poboljšanje ORR-a opaženo je u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala vimseltinib u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo mjereno prema smjernicama RECIST v1.1 i TVS-u temeljenom na ocjeni IRR-a. Rezultati za ORR iz kliničkog ispitivanja MOTION sažeti su u tablici 3.

Druge ključne sekundarne mjere ishoda

Aktivni opseg pokreta

Aktivni opseg pokreta (engl. *range of motion*, ROM) procijenjen je u 25. tjednu pomoću goniometra za utvrđivanje srednje vrijednosti promjene od stanja na početku ispitivanja, u odnosu na referentni standard. Mjerenja aktivnog opsega pokreta pokazala su u 25. tjednu klinički i statistički značajno poboljšanje te su prikazana u tablici 3.

Ishodi prema samoprocjeni bolesnika

Dodatne mjere djelotvornosti procijenjene u 25. tjednu uključivale su fizičku funkciju (pomoću informacijskog sustava za mjerenje ishoda prema samoprocjeni bolesnika za fizičku funkciju [engl. *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function*, PROMIS-PF]), najjaču ukočenost (pomoću numeričke ljestvice za ocjenu najjače ukočenosti [engl. *Worst Stiffness Numeric Rating Scale*, NRS]), kvalitetu života (pomoću vizualne analogne ljestvice EuroQol [engl. *EuroQol Visual Analogue Scale*, EQ-VAS]) i upitnik o najjačem bolu (pomoću Kratkog upitnika o bolu (engl. *Brief Pain Inventory*, BPI)). Rezultati za mjere ishoda prema samoprocjeni bolesnika pokazali su u 25. tjednu klinički i statistički značajna poboljšanja u svim parametrima djelotvornosti te su prikazani u tablici 3.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti procijenjeni u 25. tjednu

Parametar djelotvornosti	Vimseltinib N = 83	Placebo N = 40
Primarna mjera ishoda		
Ukupna stopa odgovora prema RECIST v1.1		
Početna srednja vrijednost (SD) zbroja najdužih promjera, mm	69,1 (42,6)	64,5 (30,8)
ORR (95 % CI)	40 % (29 %; 51 %)	0 % (0 %; 9 %)
Potpuni odgovor	5%	0 %
Djelomični odgovor	35%	0 %
p-vrijednost	< 0,0001	
Medijan (raspon) trajanja odgovora, mjeseci ^{1,2}	NR (2,5+; 30,9+)	N/P
Ključne sekundarne mjere ishoda		
Ukupna stopa odgovora prema rezultatu mjerenja volumena tumora³		
Početna srednja vrijednost (SD) rezultata mjerenja volumena tumora	10,4 (14,2)	12,8 (17,7)
ORR (95 % CI)	67 % (56 %; 77 %)	0 % (0 %; 9 %)
p-vrijednost	< 0,0001	
Medijan (raspon) trajanja odgovora, mjeseci ^{1,2}	NR (2,5+; 33,1+)	N/P
Aktivni ROM⁴		
Početna srednja vrijednost (SD) aktivnog ROM-a, % bodova ⁵	63,0 (29,4)	62,9 (32,2)
Promjena srednje vrijednosti izračunate LS metodom u aktivnom ROM-u u odnosu na početnu vrijednost (95 % CI) ⁵	18,4 (5,6; 31,2)	3,8 (-10,5; 18,0)
Razlika u srednjim vrijednostima izračunatim LS metodom (95 % CI)	14,6 (4,0; 25,3)	
p-vrijednost	0,0077	
PROMIS-PF		
Početna srednja vrijednost (SD) PROMIS-PF ⁵	39,0 (6,1)	38,5 (6,0)
Promjena srednje vrijednosti izračunate LS metodom u PROMIS-PF-u (95 % CI)	4,6 (2,7; 6,5)	1,3 (-0,5; 3,0)

Parametar djelotvornosti	Vimseltinib N = 83	Placebo N = 40
Razlika u srednjim vrijednostima izračunatim LS metodom (95 % CI)	3,3 (1,4; 5,2)	
p-vrijednost	0,0007	
Najjača ukočenost prema NRS-u		
Početna srednja vrijednost (SD) najjače ukočenosti NRS ⁵	5,1 (2,0)	5,2 (1,8)
Promjena srednje vrijednosti izračunate LS metodom u najjačoj ukočenosti (NRS) u odnosu na početnu vrijednost (95 % CI) ⁵	-2,1 (-2,5; -1,6)	-0,3 (-0,8; 0,3)
Razlika u srednjim vrijednostima izračunate LS metodom (95 % CI)	-1,8 (-2,5; -1,1)	
p-vrijednost	< 0,0001	
EQ-VAS		
Početna srednja vrijednost (SD) EQ-VAS ⁵	61,4 (19,5)	60,2 (20,6)
Promjena srednje vrijednosti izračunate LS metodom u EQ-VAS (95 % CI) (95 % CI) ⁵	13,5 (8,9; 18,2)	6,1 (0,5; 11,8)
Razlika u srednjim vrijednostima izračunatima LS metodom (95 % CI)	7,4 (1,4; 13,4)	
p-vrijednost	0,0155	
BPI-30 odgovor⁶		
Stopa odgovora (95 % CI)	48,2 % (37,1 %; 59,4 %)	22,5 % (10,8 %; 38,5 %)
Razlika u stopi odgovora (95 % CI) ⁷	26,2 % (9,5 %; 42,8 %)	
p-vrijednost	0,0056	

NR = nije postignuto; N/P = nije primjenjivo; BPI = Kratki upitnik o bolu (engl. *Brief Pain Inventory*); CI = interval pouzdanosti; LS = najmanji kvadrati; N = veličina uzorka; PROMIS-PF = informacijski sustav za mjerenje ishoda prema samoprocjeni bolesnika za fizičku funkciju (engl. *Patient-reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function*); ROM = opseg pokreta (engl. *Range of Motion*); SD = standardna devijacija.

¹ Medijan trajanja odgovora (DOR) procijenjen je pomoću Kaplan-Meierove metode. „+“ označava da je bolesnikov odgovor bio prisutan pri posljednjoj procjeni na datum završetka prikupljanja podataka. Rezultati trajanja odgovora (DOR) temelje se na dodatnih 18 mjeseci praćenja od trenutka analize ukupne stope odgovora (ORR).

² Datum završetka prikupljanja podataka: 22. veljače 2025.

³ TVS je definiran kao procijenjeni volumen maksimalno distendiranog sinovijalnog kaviteta ili zahvaćene ovojnice tetive, mjereno u stupnjevima od 10 %.

⁴ Aktivni opseg pokreta (ROM) procijenjen je pomoću goniometra i normaliziran prema referentnom standardu.

⁵ Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost procijenjena je pomoću mješovitog modela ponovljenih mjerenja (engl. *mixed model of repeated measures*, MMRM) za svaku odgovarajuću mjeru ishoda. Srednje početne vrijednosti uključuju sve sudionike u ispitivanju, a ne samo one s podacima na početku ispitivanja i u 25. tjednu.

⁶ Odgovor na BPI-ju o najjačem bolu definiran je kao najmanje 30 % poboljšanja u srednjoj vrijednosti najjačeg bola prema rezultatu NRS u BPI-ju bez povećanja upotrebe narkotičkih analgetika za 30 % ili više u 25. tjednu.

⁷ 95 % CI za razliku u stopama odgovora temeljen na stratificiranoj Mantel-Haenszelovoj metodi.

U deskriptivnoj analizi provedenoj u 97. tjednu tijekom otvorene faze ispitivanja, 19 od 83 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala vimseltinib (23 %) imalo je najbolji ukupni odgovor u obliku potpune remisije prema kriterijima RECIST v1.1, prema procjeni zaslijepljenog IRR-a, s medijanom vremena do postizanja potpune remisije od 11,5 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ROMVIMZA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju tenosinovijalnog tumora divovskih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U stanju natašte vimseltinib postiže vršnu koncentraciju u plazmi s medijanom vremena od 1 sat nakon peroralne primjene jednokratne doze od 30 mg. Farmakokinetički parametri vimseltiniba procijenjeni su na modelu populacijske farmakokinetike i prikazani kao srednja geometrijska vrijednost (koeficijent varijacije [%]; CV%), određeni su nakon jednokratne peroralne doze od 30 mg ili u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih doza od 30 mg dvaput tjedno u bolesnika s TGCT-om. C_{max} vimseltiniba iznosio je 283 ng/ml (36 %) odnosno 747 ng/ml (39 %) nakon jednokratne doze od 30 mg ili u stanju dinamičke ravnoteže, AUC_{0-inf} je bio 46,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (45 %) nakon jednokratne doze, a $AUC_{0-24\text{ h}}$ je bio 13,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (45%) u stanju dinamičke ravnoteže. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke u bolesnika i u zdravih dobrovoljaca bile su slične i dostignute su nakon približno 5 tjedana, s omjerom akumulacije od 2,6.

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici vimseltiniba nakon primjene uz obrok s visokim udjelom masti u usporedbi s primjenom natašte.

Distribucija

Geometrijska sredina (CV%) prividnog volumena distribucije (V_z/F) vimseltiniba iznosi 90 l (16 %). *In vitro* je 96,5 % vimseltiniba vezano za ljudske proteine plazme.

Biotransformacija

Vimseltinib nema značajnih cirkulirajućih metabolita. Primarni metabolizam odvija se oksidacijom, N-demetilacijom i N-dealkilacijom, dok sekundarni biotransformacijski putevi uključuju N-demetilaciju, dehidrogenaciju i oksidaciju.

Ne očekuje se da će enzimi CYP-a značajno sudjelovati u metabolizmu vimseltiniba.

Eliminacija

Geometrijska sredina (geometrijski CV%) prividnog klirensa (CL/F) vimseltiniba iznosi 0,5 l/h (23 %), a poluvijek eliminacije iznosi približno 6 dana nakon primjene jedne doze.

Nakon jednokratne peroralne primjene radioaktivno obilježene doze, približno 43 % doze izlučuje se fecesom (9,1 % nepromijenjeno), a 38 % urinom (5,1 % nepromijenjeno).

Proporcionalnost doze

Farmakokinetika vimseltiniba proporcionalna je dozi.

Posebne populacije

Nisu opažene klinički relevantne razlike u farmakokinetici vimseltiniba u odnosu na dob (od 20 do 91 godina), spol, rasu (Azijci, crnci ili Afroamerikanci, bijelci) i tjelesnu težinu (od 43 do 150 kg).

Oštećena funkcija bubrega

Na temelju analize populacijske farmakokinetike nisu opažene značajne razlike u farmakokinetici vimseltiniba u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR \geq 60\text{ ml/min}$) u usporedbi s

ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Na temelju ograničenih podataka, iz analize populacijske farmakokinetike se procjenjuje da su $C_{\max,ss}$ odnosno $C_{\text{avg},ss}$ u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega bile povećane 8 % odnosno 27 %, ali taj porast izloženosti ne smatra se klinički relevantnim. Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećena funkcija jetre

U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A), vrijednost AUC_{inf} bila je smanjena za 24 %, a $C_{\max}$ za 41,5 % u usporedbi s podudarnom skupinom zdravih ispitanika. Ovo smanjenje izloženosti ne smatra se klinički relevantnim. Analiza populacijske farmakokinetike i farmakokinetički/farmakodinamički modeli procijenili su da smanjenje doze na 14 mg dvaput tjedno u bolesnika s blago oštećenom funkcijom jetre može rezultirati smanjenim odgovorom. Nema dostupnih kliničkih podataka. Učinak umjerenog do teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh B i C) na farmakokinetiku vimseltiniba nije poznat.

Tjelesna težina

Analiza populacijske farmakokinetike i farmakokinetički/farmakodinamički modeli procijenili su da smanjenje doze na 14 mg dvaput tjedno u bolesnika tjelesne težine ≥ 115 kg može rezultirati smanjenim odgovorom. Nema dostupnih kliničkih podataka.

Nalazi *in vitro* povezani s metabolizmom

Podaci dobiveni *in vitro* na ljudskim hepatocitima pokazali su da je vimseltinib uzrokovao o koncentraciji ovisno smanjenje ekspresije CYP1A2 mRNA za > 50 %, što upućuje na fenomen regulacije naniže. Klinička relevantnost ovog nalaza trenutno je nepoznata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Vimseltinib nije pokazao karcinogeni učinak u 6-mjesečnoj studiji karcinogenosti na transgeničnim miševima pri peroralnoj primjeni, pri sistemskoj izloženosti do 7,6 puta većoj od izloženosti vimseltinibu u preporučenoj dozi za ljude na temelju AUC-a.

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti na štakorima pri peroralnoj primjeni, kod 2 od 60 mužjaka u skupini koja je primala visoku dozu utvrđena je prisutnost histomorfološki različitih sarkoma u sinoviji femorotibijalnog zgloba, pri izloženosti približno < 1 i 1,4 puta većoj (nevezanom odnosno ukupnom vimseltinibu) od one kod primjene preporučene doze za ljude na temelju AUC-a. Oba slučaja klasificirana su kao sarkom, nespecificirani. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata, no uzimajući u obzir sve dostupne kliničke i nekliničke podatke, karcinogeni rizik nakon primjene vimseltiniba smatra se niskim.

Razvojna i reproduktivna toksičnost

Toksičnost vimseltiniba opažena je u ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u ženki štakora pri približnoj izloženosti nevezanom vimseltinibu 1,6 puta većoj od one kod preporučene doze za ljude na temelju AUC-a. Gubitak zametka nakon implantacije i povećanje težine uterusa zabilježeni su pri približno 6 puta većoj izloženosti nevezanom vimseltinibu u odnosu na preporučenu dozu za ljude na temelju AUC-a. Nisu opaženi učinci povezani s liječenjem na parenje, plodnost, trudnoću ili estrusni ciklus pri bilo kojoj ispitivanoj dozi. U mužjaka štakora zabilježena je smanjena težina epididimisa i testisa pri približno 3,6 puta većoj izloženosti nevezanom vimseltinibu u odnosu na preporučenu dozu za ljude na temelju AUC-a, ali nisu uočeni učinci na parenje, plodnost ili parametre sperme povezani s liječenjem pri bilo kojoj ispitivanoj dozi.

Primjena vimseltiniba u štakora dovela je do fetalnih abnormalnosti kardiovaskularnog (malformacije) i skeletnog sustava (varijacije), kao i drugih pokazatelja razvojne toksičnosti, pri majčinoj izloženosti nevezanom vimseltinibu približno 7 puta i 0,9 puta izloženost pri preporučenoj dozi za ljude na temelju AUC-a.

U ispitivanju prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti zabilježeni su smrtnost majke, potpuni gubitak legla, smanjena fetalna tjelesna težina i niža stopa preživljenja mladunaca pri izloženosti nevezanom vimseltinibu približno 1,7 puta većoj od one pri preporučenoj dozi za ljude na temelju AUC-a. Potpuni gubitak legla zabilježen je u skupinama tretiranim dozama koje su odgovarale izloženostima nevezanom vimseltinibu nižim od onih pri preporučenim dozama u ljudi.

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od 26 tjedana, mužjaci štakora u fazi oporavka koji su primali 2,5 ili 5 mg/kg/dan imali su umjereno do izrazito smanjenje broja spermija te izraženu atrofiju testisa (1 od 5, odnosno 2 od 5 životinja), što odgovara približno 1,8 odnosno 3,6 puta većoj izloženosti nevezanom vimseltinibu u usporedbi s preporučenom dozom za ljude, temeljeno na AUC. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od 39 tjedana, minimalna do umjerena mineralizacija epididimisa zabilježena je u mužjaka pasa koji su primali ≥ 4 mg/kg/dan, što odgovara izloženosti nižoj od one koja se postiže preporučenom dozom za ljude, temeljeno na AUC.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 26 tjedana na štakorima opaženi su oticanje glave i/ili ekstremiteta te abnormalnosti zuba pri dozama od 1 mg/kg na dan (približno 0,96 puta veća izloženost nevezanom vimseltinibu u odnosu na preporučenu dozu za ljude na temelju AUC-a). Učinci na zube pri dozama od 5 mg/kg na dan kod mužjaka štakora povezani su sa smanjenim unosom hrane i smanjenjem tjelesne težine. Kronična progresivna nefropatija pojavila se kod životinja koje su primale $\geq 2,5$ mg/kg na dan (približno $\geq 1,8$ puta veća izloženost nevezanom vimseltinibu u odnosu na preporučenu dozu za ljude na temelju AUC-a). Degeneracija krvnih žila u mnogim tkivima i povećana debljina fize (ploče rasta) zabilježeni su kod štakora koji su primali 5 mg/kg na dan (približno 4 puta veća izloženost nevezanom vimseltinibu u odnosu na preporučenu dozu za ljude na temelju AUC-a). Niska stopa oporavka ukupne radioaktivnosti u studijama masene ravnoteže te spora eliminacija vimseltiniba upućuju na moguću akumulaciju u tkivima. U ispitivanju distribucije na štakorima uočeno je produljeno zadržavanje vimseltiniba u uvei, očima, staklovini te moždanim ovojnicama, što je povezano s vezanjem za melanin. Kod pasa nisu zabilježeni učinci na središnji živčani sustav pri najvišim ispitivanim dozama do 8 mg/kg, što odgovara izloženosti nižoj od očekivane kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi za ljude. Stoga klinički značaj moguće akumulacije vimseltiniba u moždanim ovojnicama ostaje nepoznat. Periokularno oticanje i epifora zabilježeni u pasa pri dozi od 8 mg/kg, pri kojoj je izloženost bila ispod očekivane kliničke izloženosti u ljudi, mogu biti povezani s produljenim zadržavanjem vimseltiniba u očnim tkivima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat

krospovidon (E 1202)

magnezijev stearat (E 470b)

Stijenka kapsule

želatina

titanijski dioksid (E 171)

brilliant blue FCF (E 133) – tvrde kapsule od 30 mg

eritrozina (E 127) – tvrde kapsule od 30 mg

sunset yellow FCF (E 110) – tvrde kapsule od 14 mg i 20 mg

tartrazin (E 102) – tvrde kapsule od 20 mg

Tinta za označavanje

šelak (E 904)

propilenglikol (E 1520)

kalijev hidroksid (E 525)

crni željezov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od oPA/aluminijske folije/PVC filma zatvoren aluminijskom folijom u kartonskom ovitku sigurnom za djecu koji sadrži 8 tvrdih kapsula.
Jedna kutija sadrži jedan kartonski ovitak.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. rujna 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Kartica za bolesnika

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svako pakiranje ROMVIMZE bude uključena kartica za bolesnika radi informiranja o važnom potencijalnom riziku od embrio-fetalne toksičnosti.

- Upozorenje da se ROMVIMZA ne uzima u slučaju trudnoće
- Upute o potrebi primjene učinkovite kontracepcijske metode za žene reproduktivne dobi
- Upute koje se odnose na testiranje na trudnoću prije početka i tijekom liječenja
- Informacije o važnosti prijavljivanja trudnoće nadležnom zdravstvenom radniku

Vodič za zdravstvene radnike

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da se u trenutku stavljanja lijeka na tržište vodič za zdravstvene radnike distribuira liječnicima za koje se očekuje da će propisivati lijek ROMVIMZA, kako bi se adresirao važan potencijalni rizik od embriofetalne toksičnosti.

- Detalji o potencijalnom riziku za plod te važnost informiranja bolesnica o potrebi izbjegavanja trudnoće tijekom uzimanja vimseltiniba
- Uputa da je prije započinjanja liječenja vimseltinibom te tijekom terapije potrebno provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi
- Uputa da žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja vimseltinibom te još 30 dana nakon uzimanja posljednje doze
- Preporuka da bolesnice uz sistemsku kontracepciju primjenjuju i barijernu metodu, budući da učinci vimseltiniba na hormonska kontracepcijska sredstva nisu ispitani
- Informacije o važnosti prijavljivanja trudnoće, uključujući detaljne upute o načinu prijave
- Uputa o hitnom prekidu liječenja vimseltinibom ako tijekom terapije ili unutar 30 dana nakon posljednje doze dođe do trudnoće. Zdravstveni radnik mora bolesnicu odgovarajuće savjetovati i/ili uputiti specijalistu za teratogenost.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 14 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i azo bojilo sunset yellow FCF (E 110). Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

8 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Nemojte otvarati, lomiti ili žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET
--

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/25/1968/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Romvimza 14 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 14 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i azo bojilo sunset yellow FCF (E 110). Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

8 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Nemojte otvarati, lomiti ili žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PODIGNUTI OVDJE

Ovaj lijek uzmite **ISTOGA DANA SVAKOGA TJEDNA**.
Nemojte uzimati svaki dan.

1. PRITISNI I DRŽI OVDJE
2. IZVUCI OVDJE

Upute za otvaranje

- 1. korak:** Lagano pritisnite gumb i tako držite
- 2. korak:** Dok držite gumb pritisnut, izvucite karticu s lijekom

UPUTE:

1. doza je dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek. Zabilježite na donjoj crti dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek.

Dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek.

Pogledajte donju shemu i na temelju **1. doze** odredite dan kada ćete uzeti **2. dozu**. (Zaokružite jednu kućicu).

ZAOKRUŽITE JEDNU KUĆICU

1. DOZA: Pon – Uto – Sri – Čet – Pet – Sub – Ned

2. DOZA: Pet – Sub – Ned – Pon – Uto – Sri – Čet

Kućica koju ste zaokružili bit će dani u tjednu kada ćete uvijek uzimati lijek.

1. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

2. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

3. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

4. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/25/1968/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER U KARTONSKOM OVITKU

1. NAZIV LIJEKA

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Deciphera

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i azo bojila sunset yellow FCF (E 110) i tartrazin (E 102).
Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

8 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Nemojte otvarati, lomiti ili žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/25/1968/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Romvimza 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i azo bojila sunset yellow FCF (E 110) i tartrazin (E 102).
Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

8 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Nemojte otvarati, lomiti ili žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PODIGNUTI OVDJE

Ovaj lijek uzmite **ISTOGA DANA SVAKOGA TJEDNA**.
Nemojte uzimati svaki dan.

1. PRITISNI I DRŽI OVDJE
2. IZVUCI OVDJE

Upute za otvaranje

- 1. korak:** Lagano pritisnite gumb i tako držite
- 2. korak:** Dok držite gumb pritisnut, izvucite karticu s lijekom

UPUTE:

1. doza je dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek. Zabilježite na donjoj crti dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek.

Dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek.

Pogledajte donju shemu i na temelju **1. doze** odredite dan kada ćete uzeti **2. dozu**. (Zaokružite jednu kućicu).

ZAOKRUŽITE JEDNU KUĆICU

1. DOZA: Pon – Uto – Sri – Čet – Pet – Sub – Ned

2. DOZA: Pet – Sub – Ned – Pon – Uto – Sri – Čet

Kućica koju ste zaokružili bit će dani u tjednu kada ćete uvijek uzimati lijek.

1. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

2. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

3. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

4. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/25/1968/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER U KARTONSKOM OVITKU

1. NAZIV LIJEKA

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Deciphera

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 30 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

8 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Nemojte otvarati, lomiti ili žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET
--

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/25/1968/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Romvimza 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 30 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

8 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Nemojte otvarati, lomiti ili žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PODIGNUTI OVDJE

Ovaj lijek uzmite **ISTOG DANA SVAKOG TJEDNA**.
Nemojte uzimati svaki dan.

1. PRITISNI I DRŽI OVDJE
2. IZVUCI OVDJE

Upute za otvaranje

- 1. korak:** Lagano pritisnite gumb i tako držite
- 2. korak:** Dok držite gumb pritisnut, izvucite karticu s lijekom

UPUTE:

1. doza je dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek. Zabilježite na donjoj crti dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek.

Dan u tjednu kada ste počeli uzimati lijek.

Pogledajte donju shemu i na temelju **1. doze** odredite dan kada ćete uzeti **2. dozu**. (Zaokružite jednu kućicu).

ZAOKRUŽITE JEDNU KUĆICU

1. DOZA: Pon – Uto – Sri – Čet – Pet – Sub – Ned

2. DOZA: Pet – Sub – Ned – Pon – Uto – Sri – Čet

Kućica koju ste zaokružili bit će dani u tjednu kada ćete uvijek uzimati lijek.

1. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

2. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

3. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

4. TJEDAN – 1. DOZA – 2. DOZA

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/25/1968/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER U KARTONSKOM OVITKU

1. NAZIV LIJEKA

ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule
vimseltinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Deciphera

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kartica za bolesnika
ROMVIMZA
(vimseltinib)

Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati prije nego započnete uzimati ROMVIMZU i tijekom uzimanja lijeka ROMVIMZA. Ako ne razumijete ove informacije, zamolite svog liječnika da Vam ih pojasni.

Trudnoća

- Nemojte uzimati ROMVIMZU ako ste trudni. ROMVIMZA može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.
- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, za vrijeme liječenja ROMVIMZOM i još 30 dana nakon posljednje doze morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije.
- Ako ste trudni ili planirate imati dijete, prije liječenja ROMVIMZOM, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, prije početka liječenja i tijekom liječenja ROMVIMZOM potrebno je učiniti test na trudnoću.
- Odmah se obratite svome liječniku ako Vam izostane menstruacija, ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni.
- Ako zatrudnite ili planirate trudnoću, liječenje ROMVIMZOM mora se prekinuti.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule

ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule

vimseltinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ROMVIMZA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ROMVIMZU
3. Kako uzimati ROMVIMZU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ROMVIMZU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ROMVIMZA i za što se koristi

ROMVIMZA sadrži djelatnu tvar vimseltinib, inhibitor kinaze.

Primjenjuje se u odraslih za liječenje tenosinovijalnog tumora divovskih stanica (engl. *tenosynovial giant cell tumour*, TGCT) kada on uzrokuje poteškoće u fizikalnoj funkciji i kada kirurško liječenje može imati za posljedicu teške komplikacije ili invalidnost.

TGCT je rijetki tumor koji zahvaća zglobove. Iako najčešće nije zloćudan, lokalno je agresivan te može rasti i uzrokovati oštećenje zglobova i okolnog tkiva. U vrlo rijetkim slučajevima, TGCT može se transformirati u zloćudni tumor (rak).

Djelatna tvar u ROMVIMZI, vimseltinib, djeluje blokiranjem aktivnosti određenih proteina uključenih u rast TGCT-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ROMVIMZU

Nemojte uzimati ROMVIMZU:

- ako ste alergični na vimseltinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni (za više informacija pogledajte dio „Trudnoća i kontracepcija“).

Upozorenja i mjere opreza

Sigurnost dugotrajne primjene

ROMVIMZA je novi lijek i učinci dugotrajne primjene još uvijek se ispituju. Može djelovati na jetru, kožu, mozak i druge dijelove tijela.

Neke prijavljene nuspojave uključuju promjene u laboratorijskim nalazima pretraga krvi, kožne reakcije te povišenje krvnog tlaka. Također je moguća pojava poteškoća s pamćenjem iako su dugoročni rizici u tom pogledu još uvijek nejasni.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ROMVIMZU ako:

- imate visoki krvni tlak. Liječenje ROMVIMZOM može povišiti krvni tlak.
- ste trudni ili planirate trudnoću. Lijek može oštetiti Vaše nerođeno dijete. Žene koje mogu zatrudnjeti moraju upotrebljavati učinkovitu zaštitu (kontracepciju) tijekom liječenja lijekom ROMVIMZA i još 30 dana nakon posljednje doze. Za više informacija pogledajte dio „Trudnoća i kontracepcija“.
- imate oštećenu funkciju bubrega ili jetre. Liječnik će odlučiti je li ovaj lijek prikladan za Vas. U kliničkim ispitivanjima, liječenje ROMVIMZOM često je dovodilo do povišenja razine tvari koju nazivamo kreatinin, što može biti znak problema s bubrezima. Međutim još uvijek nema dovoljno podataka za potpuno razumijevanje može li to utjecati na Vaše zdravlje.
- imate jaki svrbež kože (pruritus). Vaš liječnik Vam može privremeno prekinuti liječenje ili Vam dati nižu dozu ROMVIMZE.
- znate da imate povišene razine enzima u svojoj krvi, povišene razine bilirubina ili bolujete od bolesti jetre i žučnih putova. Vaš će liječnik morati odlučiti je li ovaj lijek prikladan za Vas.

Redovite pretrage krvi

Prije započinjanja liječenja ROMVIMZOM, Vaš će liječnik provjeriti funkciju jetre pomoću laboratorijskih pretraga krvi. Tijekom prva dva mjeseca liječenja, navedene pretrage provodit će se jedanput mjesečno, zatim svaka tri mjeseca tijekom prve godine liječenja. Nakon toga, daljnje pretrage provodit će se prema potrebi, ovisno o Vašem zdravstvenom stanju. Cilj ovih pretraga je osiguravanje da funkcija jetre ostane stabilna tijekom cijelog trajanja liječenja. Ovo praćenje omogućuje otkrivanje ranih znakova eventualnih problema s jetrom. Ako imate bilo kakvih pitanja ili dvojbi, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina jer nema podataka o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i ROMVIMZA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koji se kupuju bez recepta, vitamine i biljne dodatke prehrani jer oni mogu utjecati na način na koji ROMVIMZA djeluje ili uzrokovati nuspojave.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova. Istodobno uzimanje tih lijekova s ROMVIMZOM može povišiti njihovu koncentraciju u tijelu i povećati rizik od nuspojava povezanih s tim lijekovima:

- rosuvastatin (koristi se za snižavanje razine kolesterola)
- metformin (koristi se za liječenje šećerne bolesti tipa 2 kontrolirajući razine šećera u krvi)
- dabigatran (lijek za razrjeđivanje krvi koji se koristi za liječenje i sprječavanje stvaranja ugrušaka te prevenciju moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske, čestim poremećajem srčanog ritma)
- digoksin (koji se koristi za liječenje poremećaja srčanog ritma i srčanog zatajivanja)

Najbolje je da se ti lijekovi ne uzimaju s ROMVIMZOM. Međutim, ako Vam liječnik kaže da morate uzimati te lijekove, upitajte ga kako ih je najbolje uzimati.

Trudnoća i kontracepcija

ROMVIMZA može naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati ROMVIMZU ako ste trudni. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja ROMVIMZOM i još 30 dana nakon

posljednje doze. Ako upotrebljavate hormonalno kontracepcijsko sredstvo, primijenite i barijerne metode kontracepcije (poput kondoma).

Ako ste žena koje može zatrudnjeti, od Vas će se tražiti da učinite test na trudnoću prije nego što započnete liječenje ROMVIMZOM.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da ovaj lijek smanjuje kvalitetu sperme. Nije poznato događa li se ovo i u ljudi. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate dvojbi u vezi s plodnošću.

Dojenje

Nemojte dojit ako uzimate lijek ROMVIMZA. Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko, stoga može postojati rizik za Vaše dijete koje dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

ROMVIMZA malo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjetite prekomjerni umor, nedostatak energije ili zamagljen vid, nemojte upravljati vozilom, koristiti se alatima ili raditi sa strojevima sve dok se ne budete osjećali bolje.

ROMVIMZA 14 mg, 20 mg i 30 mg tvrde kapsule sadrže laktozu hidrat

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule sadrže azo bojilo sunset yellow FCF (E 110)

Ono može uzrokovati alergijske reakcije.

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule sadrže azo bojila sunset yellow FCF (E 110) i tartrazin (E 102)

Ona mogu uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati ROMVIMZU

Liječenje će započeti Vaš liječnik koji ima iskustva u liječenju stanja za koja je ROMVIMZA indiciran. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna kapsula od 30 mg, koja se uzima dvaput tjedno u razmaku od najmanje 72 sata.

Kapsule se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Kapsule progutajte cijele s čašom vode i nemojte ih otvarati, lomiti ili žvakati. Nemojte uzeti kapsule koje su slomljene, napukle ili oštećene. Učinci uzimanja slomljenih kapsula nisu poznati.

Uzimanje niže doze

- Ako se nakon uzimanja doze od 30 mg pojave nuspojave koje ne možete podnijeti, Vaš će liječnik privremeno prekinuti primjenu lijeka. Kad se liječnik uvjeri da Vam je bolje, dat će Vam nižu dozu (20 mg).
- Ako ste dobili uputu da uzimate dozu od 20 mg, morate uzimati jednu kapsulu od 20 mg dvaput tjedno, u razmaku od najmanje 72 sata, sa ili bez hrane.
- Ako ne podnosite dozu od 20 mg, primat ćete dozu od 14 mg. Uzimat ćete jednu kapsulu od 14 mg dvaput tjedno, u razmaku od najmanje 72 sata, s hranom ili bez nje.
- Ako ne možete podnijeti najnižu dozu od 14 mg ili Vaš liječnik procijeni da ona nije adekvatna za Vaše stanje, liječenje lijekom ROMVIMZA će se potpuno prekinuti.

Ako uzmete više ROMVIMZE nego što ste trebali

Ako Vi ili netko drugi nehotice uzme previše kapsula, potražite hitnu medicinsku pomoć i ne zaboravite sa sobom ponijeti kutiju lijeka i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili uzeti ROMVIMZU

Što učiniti ako zaboravite uzeti ovaj lijek ovisit će o tome kada shvatite da ste propustili dozu lijeka. Ako je:

- prošlo manje od 48 sati od vremena kad ste trebali uzeti lijek, tada uzmite propuštenu dozu čim se sjetite, a sljedeću dozu uzmite kao i obično.
- prošlo više od 48 sati od vremena kad ste trebali uzeti lijek, preskočite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite kao i obično.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati ROMVIMZU

Nemojte prekinuti uzimanje ovog lijeka, a da prethodno o tome ne razgovarate sa svojim liječnikom. Važno je da nastavite uzimati ROMVIMZU čak i ako Vam se simptomi poboljšaju, sve dok Vaš liječnik ne odluči prekinuti liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti tijekom primjene ovog lijeka:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- oštećenje živaca (neuropatija), uključujući oštećenje živaca u rukama i nogama koje uzrokuje bol ili utrnutost, pečenje i bockanje; smanjen osjet dodira, boli i temperature
- oticanje oko oka (očiju) (periorbitalni edem), uključujući vjeđu(e)
- suženje oka (očiju) (pojačana lakrimacija)
- povišeni krvni tlak (hipertenzija)
- osip, uključujući crveni osip iznad razine i/ili u ravnini kože; osip koji svrbi; sitni, izdignuti čvorići nalik aknama; crvenilo kože
- suha koža
- svrbež kože (pruritus)
- umor
- oticanje (edem) lica
- oticanje ruku, nogu ili gležnjeva (periferni edem)
- generalizirano oticanje
- odstupanja rezultata krvnih pretraga koji pokazuju visoke razine kreatin fosfokinaze u krvi
- odstupanja rezultata krvnih pretraga koji pokazuju visoke razine jetrenih enzima u krvi
- odstupanja rezultata krvnih pretraga koji pokazuju visoke razine kreatinina u krvi
- odstupanja rezultata krvnih pretraga koji pokazuju da u krvi imate suviše masne tvari zvane kolesterol
- krvne pretrage koje pokazuju da imate nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila).

Često (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):

- suho oko
- zamagljen vid.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ROMVIMZA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ROMVIMZA sadrži

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule

- Djelatna tvar je vimseltinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 14 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: laktoza hidrat, krospovidon (E 1202) i magnezijev stearat (E 470b). Za sastojke s poznatim učinkom pogledajte dio 2 „ROMVIMZA tvrde kapsule sadrže laktozu hidrat“.
Stijenka kapsule: želatina, titanijev dioksid (E 171) i sunset yellow FCF (E 110). Za sastojke s poznatim učinkom pogledajte dio 2 „ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule sadrže azo bojilo sunset yellow FCF (E 110)“.
Tinta za označavanje: šelak (E 904), propilenglikol (E 1520), kalijev hidroksid (E 525), crni željezov oksid (E 172).

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule

- Djelatna tvar je vimseltinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: laktoza hidrat, krospovidon (E 1202) i magnezijev stearat (E 470b). Za sastojke s poznatim učinkom pogledajte dio 2 „ROMVIMZA tvrde kapsule sadrže laktozu hidrat“.
Stijenka kapsule: želatina, titanijev dioksid (E 171), sunset yellow FCF (E 110) i tartrazin (E 102). Za sastojke s poznatim učinkom pogledajte dio 2 „ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule sadrže azo bojila sunset yellow FCF (E 110) i tartrazin (E 102)“.
Tinta za označavanje: šelak (E 904), propilenglikol (E 1520), kalijev hidroksid (E 525), crni željezov oksid (E 172).

ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule

- Djelatna tvar je vimseltinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 30 mg vimseltiniba (u obliku dihidrata).
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: laktoza hidrat, krospovidon (E 1202) i magnezijev stearat (E 470b). Za sastojke s poznatim učinkom pogledajte dio 2 „ROMVIMZA tvrde kapsule sadrže laktozu hidrat“.
Stijenka kapsule: želatina, titanijev dioksid (E 171), brilliant blue FCF (E 133) i eritrozin (E 127).
Tinta za označavanje: šelak (E 904), propilenglikol (E 1520), kalijev hidroksid (E 525), crni željezov oksid (E 172).

Kako ROMVIMZA izgleda i sadržaj pakiranja

ROMVIMZA 14 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula ima neprozirnu narančastu kavicu i neprozirno bijelo tijelo. Dužine je otprilike 14 mm i ima crnom tintom otisnutu oznaku „DCV14“. Plastično-aluminijski blister sadrži 8 kapsula u kartonskom ovitku u kutiji, što je dovoljno za četiri tjedna terapije.

ROMVIMZA 20 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula ima neprozirnu žutu kapicu i neprozirno bijelo tijelo. Dužine je otprilike 18 mm i ima crnom tintom otisnutu oznaku „DCV20“. Plastično-aluminijski blister sadrži 8 kapsula u kartonskom ovitku u kutiji, što je dovoljno za četiri tjedna terapije.

ROMVIMZA 30 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula ima neprozirnu svijetlo plavu kapicu i neprozirno bijelo tijelo. Dužine je otprilike 19 mm i ima crnom tintom otisnutu oznaku „DCV30“. Plastično-aluminijski blister sadrži 8 kapsula u kartonskom ovitku u kutiji, što je dovoljno za četiri tjedna terapije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Strawinskylaan 3051

1077 ZX, Amsterdam

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.