

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly
ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly
ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 14 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 121,32 mg monohydrátu laktózy a 0,0855 mg azofarbiva žlt' oranžová FCF (E 110).

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 173,32 mg monohydrátu laktózy a 0,0075 mg azofarbiva žlt' oranžová FCF (E 110) a 0,0023 mg tartrazínu (E 102).

ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 30 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 259,98 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly

Kapsula je tvrdá kapsula s nepriehľadným, oranžovým viečkom/nepriehľadným bielym telom veľkosti 4 (približná dĺžka 14 mm), s nápisom „DCV14“ vytlačeným čiernou farbou.

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly

Kapsula je tvrdá kapsula s nepriehľadným, žltým viečkom/nepriehľadným bielym telom veľkosti 2 (približná dĺžka 18 mm), s nápisom „DCV20“ vytlačeným čiernou farbou.

ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly

Kapsula je tvrdá kapsula s nepriehľadným, svetlomodrým viečkom/nepriehľadným bielym telom veľkosti 1 (približná dĺžka 19 mm), s nápisom „DCV30“ vytlačeným čiernou farbou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ROMVIMZA je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so symptomatickým obrovskobunkovým nádorom šľachového puzdra (*Tenosynovial Giant Cell Tumour*, TGCT) spojeným s klinicky významným zhoršením telesnej funkcie, u ktorých boli možnosti chirurgických zákrokov vyčerpané alebo by chirurgický zákrok spôsobil neprijateľnú morbiditu alebo zdravotné postihnutie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v oblasti diagnostiky a liečby ochorení, pre ktoré je ROMVIMZA indikovaná.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka ROMVIMZY je 30 mg užívaných dvakrát týždenne s odstupom najmenej 72 hodín dovtedy, kým sa pozoruje prínos alebo do dosiahnutia neprijateľnej toxicity.

Ak pacient vynechá dávku ROMVIMZY a uplynie menej ako 48 hodín, pacienta treba poučiť, aby užil vynechanú dávku čo najskôr a vrátil sa k obvyklému rozvrhu dávkovania. Ak pacient vynechá dávku ROMVIMZY a uplynie viac ako 48 hodín, pacienta treba poučiť, aby neužil vynechanú dávku a vrátil sa k obvyklému rozvrhu dávkovania.

Zníženie dávky

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie podávania alebo zníženie dávky. Ak pacienti nedokážu tolerovať 30 mg dávku ROMVIMZY, liečba ROMVIMZOU sa má dočasne prerušiť. Ak sa klinický stav pacienta zlepší, má sa podať znížená dávka ROMVIMZY, ako je opísané v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané zníženie dávky

Zníženie dávky	Dávka dvakrát týždenne
Prvá	20 mg
Druhá	14 mg

U pacientov, ktorí nedokážu tolerovať 14 mg dávku vimseltinibu, sa má liečba ROMVIMZOU ukončiť.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Preto sa ROMVIMZA nemá používať u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa neodporúča žiadna úprava dávky. Zníženie dávky na 14 mg dvakrát týždenne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nepoužilo a účinnosť nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa ROMVIMZA nemá používať u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie sú potrebné žiadne úpravy dávky (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Telesná hmotnosť

Zníženie dávky na 14 mg dvakrát týždenne u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 115 kg sa nepoužilo a účinnosť nebola stanovená.

Pediatrická populácia

ROMVIMZA sa nemá používať u detí od narodenia do predpubertálneho veku z dôvodu bezpečnostných rizík zistených na základe predklinických údajov o bezpečnosti (pozri časť 5.3).

Bezpečnosť a účinnosť ROMVIMZY u detí od postpubertálneho veku do menej ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje.

Spôsob podávania

ROMVIMZA sa má užívať perorálne, s jedlom alebo bez jedla.

Predpisujúci lekári majú poučiť pacienta o tom, aby prehltol tvrdé kapsuly celé a aby ich neotváral, nerozlamoval ani nežul. Pacienti nemajú užiť tvrdé kapsuly ak sú zlomené, prasknuté alebo inak poškodené, pretože možné účinky týchto zmien sa nehodnotili.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dlhodobá bezpečnosť

Dlhodobá bezpečnosť ROMVIMZY nebola stanovená. ROMVIMZA má nový mechanizmus účinku sprostredkovaný inhibíciou receptora faktora 1 stimulujúceho kolónie (*colony stimulating factor 1 receptor*, CSF1R). Dlhodobé dôsledky výslednej deplécie makrofágov, najmä v orgánoch ako je pečeň, koža, centrálny nervový systém a kostná dreň, sú v súčasnosti nejasné.

Arteriálna hypertenzia

Liečba ROMVIMZOU v klinických štúdiách bola často spájaná so zvýšeným krvným tlakom.

Zvýšenie hladiny kreatinínu

Liečba ROMVIMZOU v klinických štúdiách bola často spájaná so zvýšením hladiny kreatinínu. Základná príčina nie je v súčasnosti známa.

Embryofetálna toxicita

Na základe štúdií na zvieratách môže vimseltinib pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu (pozri časti 4.6 a 5.3). Ženy treba poučiť, aby sa počas užívania vimseltinibu vyhli otehotneniu. Gravidné ženy majú byť poučené o potenciálnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby vimseltinibom po dobu 30 dní po poslednej dávke. Účinky vimseltinibu na hormonálnu antikoncepciu sa neskúmali. Ak sa používa systémová antikoncepcia, má sa pridať bariérová metóda.

Pruritus

U pacientov, ktorí dostávali vimseltinib, sa hlásil pruritus. V súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti sa pruritus hlásil u 27 % pacientov (pozri časť 4.8). Pruritus sa hlásil aj po jednorazových dávkach vimseltinibu u zdravých účastníkov. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie podávania alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Zvýšené hladiny sérových enzýmov

Vimseltinib sa spájal so zvýšenými hladinami sérových enzýmov, vrátane aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy a kreatínfosfokinázy (*Creatine Phosphokinase*, CPK). Aj keď v súčasnosti nevedli v klinických štúdiách tieto zvýšenia v žiadnom z prípadov k poškodeniu pečene ani rabdomyolýze, nie je možné ich vylúčiť, pretože skúsenosti s týmto zriedkavým klinickým stavom sú veľmi obmedzené. Preto sa treba vyhnúť liečbe ROMVIMZOU u pacientov s existujúcimi zvýšenými hladinami sérových transamináz, zvýšenými hladinami celkového bilirubínu alebo priameho bilirubínu, alebo aktívnym ochorením pečene alebo žlčových ciest.

U pacientov treba sledovať funkciu pečene pred začatím liečby ROMVIMZOU, raz za mesiac počas prvých dvoch mesiacov a raz za každé 3 mesiace počas prvého roku liečby, potom podľa klinickej indikácie.

Pomocné látky so známym účinkom

Laktóza

ROMVIMZA obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Žlt' oranžová FCF (E 110)

ROMVIMZA 14 mg a 20 mg tvrdé kapsuly obsahuje žlt' oranžovú FCF (E 110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

Tartrazín (E 102)

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly obsahuje tartrazín (E 102), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na vimseltinib

Inhibitory P-glykoproteínu (P-gp)

Pri súbežnom podaní jednorazovej dávky vimseltinibu s 200 mg itrakonazolu (inhibitor P-gp) jedenkrát denne sa preukázalo, že maximálna expozícia (C_{max}) vimseltinibu bola porovnateľná s expozíciou pri podaní samostatne, celková expozícia vimseltinibu (AUC_{0-t} a AUC_{0-inf}) bola približne o 17 % až 22 % vyššia v prítomnosti itrakonazolu. Nevyžaduje sa úprava dávky.

Inhibitory protónovej pumpy

Súbežné podávanie vimseltinibu s rabeprazolom (inhibitor protónovej pumpy) 20 mg jedenkrát denne nalačno znížilo hodnoty C_{max} a AUC_{0-t} a AUC_{0-inf} vimseltinibu približne o 21 % až 26 %, čo nie je klinicky významné. Nevyžaduje sa úprava dávky.

Účinky vimseltinibu na iné lieky

Substráty proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

Vimseltinib je inhibitor BCRP *in vitro*. Súbežné používanie vimseltinibu so substrátmi BCRP (napr. rosuvastatín) môže zvýšiť koncentrácie substrátov BCRP a zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s týmito substrátmi. Nevykonali sa žiadne klinické štúdie so substrátmi BCRP.

Súbežnému používaniu substrátov BCRP sa treba vyhnúť. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, informácie ohľadne úpravy dávky nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku substrátu BCRP.

Substráty transportéra organických kationov 2 (Organic Cation Transporter 2, OCT2)

Vimseltinib je inhibítor OCT2 *in vitro*. Súbežné používanie vimseltinibu so substrátmi OCT2 (napr. metformín) môže zvýšiť koncentrácie substrátov OCT2 a zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s týmito substrátmi. Nevykonali sa žiadne klinické štúdie so substrátmi OCT2.

Súbežnému používaniu substrátov OCT2 sa treba vyhnúť. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, informácie ohľadne úpravy dávky nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku substrátu OCT2.

Substráty P-gp

Vimseltinib je inhibítor P-gp *in vitro*. Súbežné používanie vimseltinibu so substrátmi P-gp (napr. digoxín, dabigatran) môže zvýšiť koncentráciu substrátov P-gp a zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s týmito substrátmi. Nevykonali sa žiadne klinické štúdie so substrátmi P-gp.

Súbežnému používaniu substrátov P-gp sa treba vyhnúť. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, informácie ohľadne úpravy dávky nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku substrátu P-gp.

Účinky vimseltinibu na iné látky

Hormonálna antikoncepcia

Nie je známe, či vimseltinib znižuje účinnosť systémovo účinkujúcej hormonálnej antikoncepcie a preto majú ženy, ktoré používajú systémovo účinkujúcu hormonálnu antikoncepciu, pridať bariérovú metódu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby vimseltinibom a 30 dní po poslednej dávke. Pred začatím a počas liečby vimseltinibom sa musí overovať status gravidity žien vo fertilnom veku.

Účinky vimseltinibu na hormonálnu antikoncepciu sa neskúmali. Ak sa používa hormonálna antikoncepcia, má sa preto pridať bariérová metóda.

Tehotenstvo

Nie sú k dispozícii údaje o použití vimseltinibu u gravidných žien. Na základe štúdií na zvieratách môže vimseltinib pri podávaní tehotným ženám spôsobiť poškodenie plodu (pozri časti 4.4 a 5.3). Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (štrukturálne abnormality plodu a srdcové malformácie, pozri časť 5.3). Vimseltinib je kontraindikovaný u tehotných žien (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa vimseltinib vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Ženy nemajú dojčiť počas liečby vimseltinibom.

Fertilita

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže mať ROMVIMZA vplyv na mužskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ROMVIMZA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní ROMVIMZY sa môže vyskytnúť únava alebo rozmazané videnie (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Bezpečnosť ROMVIMZY sa zakladá na súhrnných údajoch získaných od 184 pacientov s TGCT, ktorí dostávali ROMVIMZY v dávke 30 mg dvakrát týždenne v 2 klinických štúdiách. Štúdia MOTION, dvojito zaslepená, multicentrická, randomizovaná (2:1), placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 zahŕňala 122 dospelých pacientov, ktorí dostávali vimseltinib (n = 83) alebo placebo (n = 39) v dvojito zaslepenej časti štúdie, 35 pacientov prešlo z placeba a dostávalo vimseltinib v otvorenej časti. Štúdia fázy 1/2 DCC-3014-01-001 zahŕňala celkom 66 pacientov s TGCT, ktorí dostávali vimseltinib v dávke 30 mg dvakrát týždenne.

Medián trvania liečby v súhrnnej populácii na hodnotenie bezpečnosti bol 13 mesiacov. Medián veku pacientov, ktorí dostávali vimseltinib, bol 44 rokov (v rozsahu od 20 do 78 rokov) a populácia pozostávala zo 60 % žien a 72 % belochov.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami boli zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) (92 %), periorbitálny edém (63 %), zvýšená hladina cholesterolu (53 %), vyrážka (51 %), zvýšená hladina kreatinínu (43 %), znížený počet neutrofilov (36 %), únava (30 %), edém tváre (28 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) (27 %), pruritus (27 %), periférny edém (22 %) a hypertenzia (21 %).

Nežiaduce reakcie 3./4. stupňa boli hypertenzia (9 %), vyrážka (3 %), pruritus (3 %), znížený počet neutrofilov (3 %), periorbitálny edém (2 %), únava (2 %), zvýšená hladina cholesterolu (1 %), neuropatia (0,5 %), edém tváre (0,5 %), generalizovaný edém (0,5 %) a zvýšená hladina AST (0,5 %). Závažné nežiaduce reakcie boli periférny edém (0,5 %) a zvýšená hladina kreatínfosfokinázy (CPK) (0,5 %).

K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 7 % pacientov. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami vedúcimi k trvalému ukončeniu boli vyrážka (3 %), periorbitálny edém (2 %), neuropatia (1 %) a pruritus (1 %).

K zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 59 % pacientov. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami vedúcimi k zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby boli vyrážka (21 %), periorbitálny edém (18 %), zvýšená hladina kreatínfosfokinázy (CPK) (17 %), pruritus (10 %), edém tváre (7 %), generalizovaný edém (7 %), únava (6 %) a periférny edém (5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a kategórií frekvencie definovaných ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách MOTION a DCC-3014-01-001

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Neuropatia ¹
Poruchy oka	Veľmi časté	Periorbitálny edém ² , zvýšené slzenie
	Časté	Suché oči, rozmazané videnie
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka ³ , pruritus, suchá koža

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Periférny edém, únava, edém tváre, generalizovaný edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia⁴	Veľmi časté	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi ⁵ , zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížený počet neutrofilov, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy

¹ Neuropatia pozostáva z periférnej neuropatie paraestézie, hypoestézie, periférnej senzorickej neuropatie.

² Periorbitálny edém pozostáva z očného edému, edému očných viečok, opuchu očných viečok, periorbitálneho edému, periorbitálneho opuchu.

³ Vyrážka pozostáva z vyrážky, eritematóznej vyrážky, makulárnej vyrážky, makulopapulárnej vyrážky, papulárnej vyrážky, svrbivej vyrážky, akneiformnej dermatitídy, erytému.

⁴ Termíny na základe laboratórných parametrov.

⁵ Kategória frekvencie pre zvýšenú hladinu kreatínfosfokinázy v krvi sa zakladá len na laboratórných údajoch zo štúdie DCC-3014-01-001.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Kreatínfosfokináza (Creatine phosphokinase, CPK)

V súlade s mechanizmom účinku sa počas štúdie MOTION hlásila u pacientov liečených vimseltinibom zvýšená hladina CPK. Frekvenciu zvýšenej hladiny CPK nie je možné stanoviť zo štúdie MOTION, pretože sa nehodnotili počiatočné hladiny CPK. V štúdiu fázy 1/2 vykonanej u 66 pacientov, ktorí dostávali vimseltinib 30 mg dvakrát týždenne, sa u všetkých pacientov pozorovala zvýšená hladina CPK.

Ďalšie osobitné populácie

Starší pacienti

Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade podozrenia na predávkovanie pozostáva liečba z pozorovania a zavedenia všeobecných podporných opatrení podľa potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX29

Mechanizmus účinku

Vimseltinib je selektívny malomolekulový inhibítor tyrozínkinázy cielený na receptor faktora 1 stimulujúceho kolónie (CSF1R). Signalizačná os CSF1/CSF1R hrá kritickú úlohu pri rozvoji TGCT. *In vitro* enzýmové analýzy a analýzy založené na bunkách preukázali, že vimseltinib inhiboval autofosforyláciu CSF1R a signalizáciu indukovanú viazaním ligandu CSF1, ako aj bunkovú funkciu a proliferáciu buniek exprimujúcich CSF1R. Vimseltinib tiež inhiboval bunky exprimujúce CSF1R a blokoval „downstream“ signalizáciu v predklinických modeloch *in vivo*.

K protinádorovým účinkom vimseltinibu dochádza prostredníctvom odčerpávania makrofágov a zápalových buniek závislých od CSF1R.

Zníženie počtu pečeňových Kuppferových buniek spôsobený inhibíciou CSF1R vedie k zníženému klírensu sérových enzýmov vrátane AST, ALT a CPK. To vedie k zvýšeniu sérových hladín týchto enzýmov.

Farmakodynamické účinky

Vzťah expozície a odpovede

Pozoroval sa pozitívny vzťah expozície a odpovede medzi expozíciou vimseltinibu a všetkými stupňami edému, pruritu, vyrážky a zvýšením hladín AST, ALT, CPK a kreatinínu.

Klinická účinnosť

V štúdiu MOTION, dvojito zaslepenej, multicentrickej, randomizovanej (2:1), placebom kontrolovanej štúdiu fázy 3 sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť vimseltinibu u pacientov so symptomatickým TGCT s najmenej stredne silnou bolesťou alebo najmenej stredne závažným stuhnutím, u ktorých by chirurgická resekcia mohla spôsobiť zhoršenie obmedzenia funkčnosti alebo závažnú morbiditu. Spôsobili pacienti mali potvrdenú diagnózu TGCT s merateľným ochorením podľa kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1) s najmenej jednou léziou s minimálnou veľkosťou 2 cm. Pacienti boli randomizovaní na placebo alebo vimseltinib 30 mg dvakrát týždenne po dobu 24 týždňov. V 25. týždni mohli pacienti, ktorí ukončili dvojito zaslepenú, randomizovanú časť skúšania, postúpiť do pokračujúcej, otvorenej predlžovacej štúdie, v ktorej dostávali všetci pacienti vimseltinib.

Celkovo bolo randomizovaných 123 pacientov: 40 pacientov bolo randomizovaných na placebo a 83 bolo randomizovaných na vimseltinib počas dvojito zaslepenej fázy štúdie. Medián veku bol 44 rokov (v rozsahu 20 až 78 rokov so 7 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov), 59 % pacientov boli ženy, 65 % pacientov boli belosi.

Účinnosť sa stanovila na základe miery celkovej odpovede (*Overall Response Rate*, ORR) hodnotenej zaslepeným rádiologickým hodnotením (*Independent Radiological Review*, IRR) podľa RECIST v1.1 v 25. týždni. Dodatočné výsledky účinnosti merané v 25. týždni zahŕňali ORR podľa skóre nádorového objemu (*Tumour Volume Score*, TVS, definovaného ako odhadovaný objem maximálne rozšírenej postihnutej synoviálnej dutiny alebo šľachového puzdra, meraný v 10 % nárastoch), aktívneho rozsahu pohybu postihnutého kĺbu a výsledkov hlásených pacientom. V štúdiu MOTION dosiahli všetky koncové ukazovatele účinnosti štatistický význam.

Miera celkovej odpovede (ORR)

U pacientov randomizovaných na vimseltinib sa v porovnaní s placebom preukázalo štatisticky významné zlepšenie ORR merané podľa RECIST v1.1 a TVS na základe hodnotenia IRR. Výsledky pre ORR z klinickej štúdie MOTION sú zhrnuté v tabuľke 3.

Ďalšie kľúčové sekundárne koncové ukazovatele

Aktívny rozsah pohybu

Aktívny rozsah pohybu (*Active Range of Motion*, ROM) sa hodnotil v 25. týždni použitím goniometra na stanovenie priemernej zmeny od počiatočnej hodnoty vo vzťahu k referenčnej štandardnej hodnote.

Merania aktívneho ROM preukázali klinicky významné a štatisticky významné zlepšenia v 25. týždni a sú uvedené v tabuľke 3.

Výsledky hlásené pacientom

Dodatočné merania účinnosti hodnotené v 25. týždni zahŕňali fyzickú funkciu (použitím informačného systému merania podľa výsledkov fyzickej funkcie hlásených pacientom [*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function*, PROMIS-PF]), najhoršie stuhnutie (použitím numerickej hodnotiacej škály najhoršieho stuhnutia [*Worst Stiffness Numeric Rating Scale*, NRS]), kvalitu života (použitím analógovej vizuálnej škály EuroQol (*EuroQol Visual Analogue Scale*, EQ-VAS)) a pacientov s odpoveďou najhoršej bolesti (použitím stručného dotazníka bolesti [*Brief Pain Inventory*, BPI]). Merania výsledkov hlásených pacientom preukázali klinicky významné a štatisticky významné zlepšenia v 25. týždni vo všetkých parametroch účinnosti a sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti hodnotené v 25. týždni

Parameter účinnosti	Vimseltinib N = 83	Placebo N = 40
Primárny koncový ukazovateľ		
Miera celkovej odpovede podľa RECIST v1.1		
Počiatočný priemerný (SD) súčet najdlhších priemerov, mm	69,1 (42,6)	64,5 (30,8)
ORR (95 % IS)	40 % (29 %, 51 %)	0 % (0 %, 9 %)
Úplná odpoveď	5 %	0 %
Čiastočná odpoveď	35 %	0 %
Hodnota p	< 0,0001	
Medián trvania odpovede (rozsah), mesiace ^{1,2}	NR (2,5+; 30,9+)	N/A
Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele		
Miera celkovej odpovede podľa skóre nádorového objemu³		
Počiatočné priemerné (SD) skóre nádorového objemu	10,4 (14,2)	12,8 (17,7)
ORR (95 % IS)	67 % (56 %, 77 %)	0 % (0 %, 9 %)
Hodnota p	< 0,0001	
Medián trvania odpovede (rozsah), mesiace ^{1,2}	NR (2,5+; 33,1+)	N/A
Aktívny ROM⁴		
Počiatočný priemerný (SD) aktívny ROM, % body ⁵	63,0 (29,4)	62,9 (32,2)
Priemerná zmena LS od počiatočného ROM (95 % IS) ⁵	18,4 (5,6; 31,2)	3,8 (-10,5; 18,0)
Rozdiel v priemeroch LS (95 % IS)	14,6 (4,0; 25,3)	
Hodnota p	0,0077	
PROMIS-PF		
Počiatočný priemer (SD) PROMIS-PF ⁵	39,0 (6,1)	38,5 (6,0)
Priemerná zmena LS od počiatočnej hodnoty v PROMIS-PF (95 % IS) ⁵	4,6 (2,7; 6,5)	1,3 (-0,5; 3,0)
Rozdiel v priemeroch LS (95 % IS)	3,3 (1,4; 5,2)	
Hodnota p	0,0007	
Najhoršie stuhnutie NRS		
Počiatočný priemer (SD) najhoršieho stuhnutia NRS ⁵	5,1 (2,0)	5,2 (1,8)
Priemerná zmena LS od počiatočnej hodnoty najhoršieho stuhnutia NRS (95 % IS) ⁵	-2,1 (-2,5; -1,6)	-0,3 (-0,8; 0,3)
Rozdiel v priemeroch LS (95 % IS)	-1,8 (-2,5; -1,1)	

Parameter účinnosti	Vimseltinib N = 83	Placebo N = 40
Hodnota p	< 0,0001	
EQ-VAS		
Počiatkový priemer (SD) EQ-VAS ⁵	61,4 (19,5)	60,2 (20,6)
Priemerná zmena LS od počiatkovej hodnoty v EQ-VAS (95 % IS) ⁵	13,5 (8,9; 18,2)	6,1 (0,5; 11,8)
Rozdiel v priemeroch LS (95 % IS)	7,4 (1,4; 13,4)	
Hodnota p	0,0155	
Odpoveď BPI-30⁶		
Miera odpovede (95 % IS)	48,2 % (37,1 %; 59,4 %)	22,5 % (10,8 %; 38,5 %)
Rozdiel v miere pacientov s odpoveďou (95 % IS) ⁷	26,2 % (9,5 %; 42,8 %)	
Hodnota p	0,0056	

NR (*Not Reached*) = nedosiahol sa, N/A = nepalikovateľné, BPI (*Brief Pain Inventory*) = stručný dotazník bolesti, IS = interval spoľahlivosti, LS (*least squares*) = najmenšie štvorce, N = veľkosť vzorky, PROMIS-PF (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function*) = informačný systém merania podľa výsledkov fyzickej funkcie hlásených pacientom, ROM (*Range Of Motion*) = rozsah pohybu, SD (*Standard Deviation*) = štandardná odchýlka.

¹ Medián trvania odpovede (*Duration Of Response*, DOR) sa odhadol pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy. „+“ ukazuje, že pacientova odpoveď prebiehala pri poslednom hodnotení v čase ukončenia zhromažďovania údajov. Výsledky DOR sa zakladajú na dodatočných 18 mesiacoch sledovania od času analýzy ORR.

² Dátum ukončenia zhromažďovania údajov 22. februára 2025.

³ TVS bolo definované ako odhadovaný objem maximálne rozšírenej postihnutej synoviálnej dutiny alebo šľachového puzdra meraný v 10 % nárastoch.

⁴ Aktivný ROM bol hodnotený použitím goniometra a normalizovaný na referenčnú štandardnú hodnotu.

⁵ Priemerná zmena oproti počiatkovej hodnote sa odhadla zo zmiešaného modelu opakovaných meraní (*Mixed Model of Repeated Measures*, MMRM) pre každý príslušný koncový ukazovateľ. Priemerné počiatkové hodnoty zahŕňajú všetkých účastníkov a nie len tých s údajmi na začiatku štúdie a v 25. týždni.

⁶ Odpoveď BPI najhoršej bolesti je definovaná ako aspoň 30 % zlepšenie priemerného BPI NRS najhoršej bolesti bez 30 % alebo väčšieho zvýšenia používania narkotických analgetík v 25. týždni.

⁷ 95 % IS pre rozdiel v mierach odpovedí na základe stratifikovanej Mantelovej-Haenszelovej metódy.

V popisnej analýze vykonanej v 97. týždni otvorenej fázy štúdie malo 19 z 83 pacientov randomizovaných na vimseltinib (23 %) najlepšiu celkovú odpoveď CR (*Complete Response*, úplná odpoveď) podľa RECIST v1.1 hodnotenú zaslepeným IRR, s mediánom času do CR 11,5 mesiaca.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ROMVIMZA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe obrovskobunkového nádoru šľachového puzdra (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vimseltinib dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie za medián času 1 hodiny po perorálnom podaní jednorazovej 30 mg dávky vimseltinibu nalačno. Farmakokinetické parametre vimseltinibu odhadované z populačného farmakokinetického modelu (popPK) a uvádzané ako geometrický priemer (koeficient variácie [%]; CV %) boli stanovené po jednorazovej perorálnej dávke 30 mg alebo v rovnovážnom stave po opakovanom podaní dávok 30 mg dvakrát týždenne pacientom s TGCT. Hodnota C_{max} vimseltinibu je 283 ng/ml (36 %) po jednorazovej dávke 30 mg alebo 747 ng/ml (39 %) v rovnovážnom stave, hodnota AUC_{0-inf} je 46,9 $\mu g \cdot h/ml$ (45 %) po jednorazovej dávke a $AUC_{0-24 h}$ je 13,4 $\mu g \cdot h/ml$ (45 %) v rovnovážnom stave. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave boli

podobné u pacientov a zdravých dobrovoľníkov a dosahovali sa približne po 5 týždňoch s pomerom nahromadenia 2,6.

Nepozorovali sa žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach vimseltinibu po podaní jedla s vysokým obsahom tuku v porovnaní so stavom nalačno.

Distribúcia

Geometrický priemer (CV %) zjavného objemu distribúcie (V_z/F) vimseltinibu je 90 l (16 %). Vimseltinib sa z 96,5 % viaže na ľudské plazmatické proteíny *in vitro*.

Biotransformácia

Vimseltinib nemá žiadny významný cirkulujúci metabolit. Primárny metabolizmus bol sprostredkovaný oxidáciou, *N*-demetyláciou a *N*-dealkyláciou. Dráhy sekundárnej biotransformácie zahŕňali *N*-demetyláciu, dehydrogenáciu a oxidáciu.

Nepredpokladá sa, že CYP hrajú dôležitú úlohu v metabolizme vimseltinibu.

Eliminácia

Geometrický priemerný (geometrický CV%) zjavný klírens (CL/F) vimseltinibu je 0,5 l/h (23 %) s polčasom eliminácie približne 6 dní po podaní jednorazovej dávky.

Po podaní jednorazovej, perorálnej, rádioaktívne označenej dávky sa približne 43 % dávky vylúčilo v stolici (9,1 % v nezmenenej forme) a 38 % v moči (5,1 % v nezmenenej forme).

Úmernosť dávky

Farmakokinetické vlastnosti vimseltinibu sú úmerné dávke.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe veku (20 až 91 rokov), pohlavia, rasovej príslušnosti (Ázijci, černosi alebo Afroameričania, belosi) a telesnej hmotnosti (43 až 150 kg) sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach vimseltinibu.

Porucha funkcie obličiek

Na základe popPK analýzy sa nepozorovali žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach vimseltinibu u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 60$ ml/min) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Na základe obmedzených údajov bola u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek pomocou popPK odhadovaná hodnota $C_{max,ss}$ vyššia o 8 % a hodnota $C_{avg,ss}$ bola vyššia o 27 %, toto zvýšenie expozície sa však nepovažovalo za klinicky významné. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) bola hodnota AUC_{inf} o 24 % nižšia a hodnota C_{max} bola o 41,5 % nižšia ako u zodpovedajúcich zdravých účastníkov. Toto zníženie sa nepovažuje za klinicky významné. PopPK a farmakokinetickým/farmakodynamickým (PKPD) modelovaním sa odhadlo, že zníženie dávky na 14 mg dvakrát týždenne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene môže viesť k zníženej odpovedi. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje. Účinok stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie pečene (Child-Pugh B a C) na farmakokinetické vlastnosti vimseltinibu nie je známy.

Telesná hmotnosť

PopPK a PKPD modelovaním sa odhadlo, že zníženie dávky na 14 mg dvakrát týždenne u pacientov s telenou hmotnosťou ≥ 115 kg môže viesť k zníženej odpovedi. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje.

In vitro zistenia súvisiace s metabolizmom

In vitro údaje v ľudských hepatocytoch preukázali, že vimseltinib spôsobil zníženie expresie CYP1A2 mRNA závislé od dávky o > 50 %, čo naznačuje fenomén *down-regulácie*. Klinický význam tohto zistenia nie je v súčasnosti známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Vimseltinib nebol karcinogénny v 6-mesačnej perorálnej štúdii karcinogenity na transgénnych myšiach pri systémových expozíciách zodpovedajúcich až 7,6-násobku expozície vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC.

V 2-ročnej perorálnej štúdii karcinogenity na potkanoch boli 2 zo 60 samcov dostávajúcich vysoké dávky identifikovaní ako majúci histomorfologicky odlišné sarkómy synoviálnej membrány femorotibiálneho kĺbu pri expozíciách zodpovedajúcich približne < 1 a 1,4-násobku (nenaviazaný a celkový, v uvedenom poradí) odporúčanej dávky u ľudí na základe hodnoty AUC. Oba boli klasifikované ako sarkómy, inak nešpecifikované. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy, avšak pri zohľadnení všetkých dostupných klinických a neklinických údajov týkajúcich sa rizika karcinogenity po podaní vimseltinibu sa považuje za nízky.

Vývojová a reprodukčná toxicita

Toxicita vimseltinibu sa pozorovala v štúdii fertility a skorého embryonálneho vývoja u samíc potkanov pri približne 1,6-násobku expozície nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC. Poimplantačná strata a zvýšená hmotnosť maternice sa pozorovali pri približne 6-násobku expozície nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC. Nevyskytli sa žiadne účinky súvisiace s liečbou na párenie, fertilitu alebo indexy gravidity ani na estrálne cykly pri žiadnej z testovaných úrovní dávky. Samci potkanov mali nižšie hmotnosti nadsemenníkov a semenníkov pri približne 3,6-násobku expozície nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC a nevyskytli sa žiadne účinky súvisiace s liečbou na párenie, fertilitu ani parametre týkajúce sa spermií pri žiadnej z testovaných dávok.

Podávanie vimseltinibu viedlo u potkanov k abnormalitám kardiovaskulárneho (malformácie) a kostrového (variácie) systému plodu, ako aj ďalším náznakom vývojovej toxicity a to pri približne 7- a 0,9-násobku expozície matky nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC.

V pre- a postnátálnej štúdii vývojovej toxicity sa pozorovala mortalita matiek, totálne straty vrhu, znížené telesné hmotnosti plodu a nižšia miera prežívania mláďat pri približne 1,7-násobku expozície nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC. Totálna strata vrhu sa tiež hlásila u skupín dostávajúcich dávky zodpovedajúce expozíciám nenaviazanému vimseltinibu nižším, ako sú expozície pri odporúčanej dávke u ľudí.

V 26-týždňovej štúdii toxicity po opakovanom podaní mali samce potkanov v zotavovacej fáze, ktorým bolo podaných 2,5 alebo 5 mg/kg/deň, stredné až výrazné zníženia počtu spermií a výraznú atrofiu semenníkov (1 z 5 a 2 z 5 zvierat, v uvedenom poradí) čo zodpovedalo približne 1,8 a 3,6-násobku expozície nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC, v uvedenom poradí. V 39-týždňovej štúdii toxicity po opakovanom podaní sa vyskytla minimálna až stredná mineralizácia nadsemenníkov u samcov psov, ktorým bolo podávaných ≥ 4 mg/kg/deň, čo zodpovedá nižšej expozícii ako je expozícia pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC.

Toxicita po opakovanom podaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní trvajúcich až 26 týždňov sa vyskytli nálezy opuchu hlavy a/alebo končatín, abnormálnych zubov pri dávkach 1 mg/kg/deň (približne 0,96-násobok expozície nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC). Účinky na zuby pri dávkach 5 mg/kg/deň u samcov potkanov sa spájali s nižším príjmom potravy a zníženou telesnou hmotnosťou. Chronická progresívna nefropatia u zvierat dostávajúcich $\geq 2,5$ mg/kg/deň (približne $\geq 1,8$ -násobok expozície nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC). Degenerácia krvných ciev v rôznych tkanivách a zvýšená hrúbka rastových platničiek sa pozorovali u potkanov dostávajúcich 5 mg/kg/deň (približne 4-násobok expozície nenaviazanému vimseltinibu pri odporúčanej dávke u ľudí na základe hodnoty AUC).

Nízka hladina vylučovania celkovej rádioaktivity v štúdiách hmotnostnej bilancie a pomalá eliminácia vimseltinibu naznačujú potenciálnu akumuláciu v tkanive. V štúdii distribúcie na potkanoch sa pozorovalo dlhodobé zadržiavanie vimseltinibu v uveálnom trakte oka, oku(očiach), sklovci oka a mozgových blanách spôsobené väzbou na melanín. Nepozorovali sa žiadne účinky na CNS u psov až do najvyššej testovanej dávky 8 mg/kg, zodpovedajúcej nižšej expozícii, ako je očakávaná klinická expozícia pri odporúčanej dávke u ľudí. Klinický význam potenciálnej akumulácie vimseltinibu v mozgových blanách preto zostáva neznámy. Opuch okolo oka a slzenie u psov pri dávke 8 mg/kg, čo predstavuje nižšie expozície ako je očakávaná expozícia u ľudí, môžu súvisieť s dlhodobým zadržiavaním vimseltinibu v očných tkanivách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Monohydrát laktózy

Krospovidón (E 1202)

Stearát horečnatý (E 470b)

Obal kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E 171)

Brilantná modrá FCF (E 133) – 30 mg tvrdá kapsula

Erytrozín (E 127) – 30 mg tvrdá kapsula

Žlt' oranžová FCF (E 110) – 14 mg a 20 mg tvrdá kapsula

Tartrazín (E 102) – 20 mg tvrdá kapsula

Farba tlačie

Šelak (E 904)

Propylénglykol (E 1520)

Hydroxid draselný (E 525)

Čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z oPA/hliníkovej fólie/PVC filmu s pretlačovacím krytom z hliníkovej fólie zatavený v detskom bezpečnostnom lepenkovom puzdrovom balení obsahujúcom 8 tvrdých kapsúl. Jedna škatuľa obsahuje jedno puzdro.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. septembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Karta pacienta

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby bola na adresovanie dôležitého možného rizika embryofetálnej toxicity súčasťou každého balenia ROMVIMZY karta pacienta.

- Upozornenie neužívať ROMVIMZU počas gravidity
- Pokyny na používanie účinných metód antikoncepcie pre ženy vo fertilnom veku
- Pokyny týkajúce sa vykonávania tehotenských testov pred liečbou a počas liečby
- Informácie o dôležitosti hlásenia gravidity poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby bola v čase uvedenia lieku na trh predpisujúcimi lekármi, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať ROMVIMZU, distribuovaná príručka pre zdravotníckych pracovníkov za účelom adresovania dôležitého potenciálneho rizika embryofetálnej toxicity.

- Informácie týkajúce sa potenciálneho rizika pre plod a dôležitosť informovania pacientov o tom, aby sa počas užívania vimseltinibu vyhli gravidite
- Pokyny o tom, že pred začatím liečby vimseltinibom a počas nej sa musí overovať stav gravidity u žien vo fertilnom veku
- Pokyny o tom, že ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú metódu antikoncepciu počas liečby vimseltinibom a 30 dní po poslednej dávke
- Odporúčania pre pacientov, aby v prípade používania systémovej antikoncepcie pridali bariérovú metódu, pretože účinky vimseltinibu na hormonálnu antikoncepciu sa neskúmali
- Informácia o dôležitosti hlásenia gravidity s informáciami o tom, ako ich hlásiť
- Pokyn na okamžité ukončenie liečby vimseltinibom v prípade výskytu gravidity u žien počas liečby vimseltinibom alebo počas 30 dní po poslednej dávke. Pacientke treba poskytnúť vhodné poradenstvo zdravotníckym pracovníkom a/alebo ju odkázať na špecialistu v oblasti teratogenity.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 14 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a azofarbivo žlt' oranžovú FCF (E 110). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly

8 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Kapsuly neotvárajte, nerozlamujte ani nežujte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1968/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Romvimza 14 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 14 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a azofarbivo žlt' oranžovú FCF (E 110). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

8 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Kapsuly neotvárajte, nerozlamujte ani nežujte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

TU NADVIHNITE

Užívajte tento liek **KAŽDÝ TÝŽDEŇ V ROVNAKÉ DNI**.

Neužívajte každý deň.

1. STLAČTE A PODRŽTE TU

2. TU VYTIAHNITE

Pokyny na otvorenie

Krok 1: Jemne stlačte a podržte gombík.

Krok 2: Počas vyt'ahovania karty s liekom držte gombík stlačený.

POKYNY:

1. dávka je deň v týždni, kedy ste začali užívať liek. Napíšte si deň v týždni, kedy ste začali užívať liek na čiaru nižšie.

Deň v týždni, kedy ste začali užívať liek.

Na základe **1. dávky** si pozrite tabuľku nižšie aby ste určili deň, kedy užijete **2. dávku**. (Zakrúžkujte jedno okienko).

ZAKRÚŽKUJTE JEDNO OKIENKO

1. DÁVKA: Po – Ut – St – Št – Pi – So – Ne

2. DÁVKA: Pi – So – Ne – Po – Ut – St – Št

Okienka, ktoré ste si zakrúžkovali, sú dni v týždni kedy vždy budete užívať váš liek.

1. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

2. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

3. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

4. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ
--

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ
--

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1968/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Deciphera

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a azofarbivá žlt' oranžovú FCF (E 110) a tartrazín (E 102).
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly

8 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Kapsuly neotvárajte, nerozlamujte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1968/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Romvimza 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a azofarbivá žlt' oranžovú FCF (E 110) a tartrazín (E 102).
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly

8 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Kapsuly neotvárajte, nerozlamujte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

TU NADVIHNITE

Užívajte tento liek **KAŽDÝ TÝŽDEŇ V ROVNAKÉ DNI**.
Neužívajte každý deň.

1. STLAČTE A PODRŽTE TU
2. TU VYTIAHNITE

Pokyny na otvorenie

Krok 1: Jemne stlačte a podržte gombík.

Krok 2: Počas vyt'ahovania karty s liekom držte gombík stlačený.

POKYNY:

1. dávka je deň v týždni, kedy ste začali užívať liek. Napíšte si deň v týždni, kedy ste začali užívať liek na čiaru nižšie.

Deň v týždni, kedy ste začali užívať liek.

Na základe **1. dávky** si pozrite tabuľku nižšie aby ste určili deň, kedy užijete **2. dávku**. (Zakrúžkujte jedno okienko).

ZAKRÚŽKUJTE JEDNO OKIENKO

1. DÁVKA: Po – Ut – St – Št – Pi – So – Ne

2. DÁVKA: Pi – So – Ne – Po – Ut – St – Št

Okienka, ktoré ste si zakrúžkovali, sú dni v týždni kedy vždy budete užívať váš liek.

1. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

2. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

3. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

4. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ
--

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ
--

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1968/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Deciphera

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 30 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

8 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Kapsuly neotvárajte, nerozlamujte ani nežujte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1968/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Romvimza 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 30 mg vimseltinibu (ako dihydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly

8 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Kapsuly neotvárajte, nerozlamujte ani nežujte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

TU NADVIHNITE

Užívajte tento liek **KAŽDÝ TÝŽDEŇ V ROVNAKÉ DNI**.

Neužívajte každý deň.

1. STLAČTE A PODRŽTE TU

2. TU VYTIAHNITE

Pokyny na otvorenie

Krok 1: Jemne stlačte a podržte gombík.

Krok 2: Počas vytiahovania karty s liekom držte gombík stlačený.

POKYNY:

1. dávka je deň v týždni, kedy ste začali užívať liek. Napíšte si deň v týždni, kedy ste začali užívať liek na čiaru nižšie.

Deň v týždni, kedy ste začali užívať liek.

Na základe **1. dávky** si pozrite tabuľku nižšie aby ste určili deň, kedy užijete **2. dávku**. (Zakrúžkujte jedno okienko).

ZAKRÚŽKUJTE JEDNO OKIENKO

1. DÁVKA: Po – Ut – St – Št – Pi – So – Ne

2. DÁVKA: Pi – So – Ne – Po – Ut – St – Št

Okienka, ktoré ste si zakrúžkovali, sú dni v týždni kedy vždy budete užívať váš liek.

1. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

2. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

3. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

4. TÝŽDEŇ – 1. DÁVKA – 2. DÁVKA

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ
--

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ
--

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1968/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly
vimseltinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Deciphera

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Karta pacienta
ROMVIMZA
(vimseltinib)

Táto karta obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, o ktorých musíte byť oboznámená predtým, ako začnete užívať ROMVIMZU a počas liečby ROMVIMZOU. Ak týmto informáciám nerozumiete, požiadajte svojho lekára, aby vám ich vysvetlil.

Tehotenstvo

- Neužívajte ROMVIMZU ak ste tehotná. ROMVIMZA môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby ROMVIMZOU a po dobu 30 dní po poslednej dávke používať účinnú metódu antikoncepcie.
- Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať ROMVIMZU.
- Ak môžete otehotnieť, budete musieť absolvovať tehotenské testy predtým, ako začnete liečbu ROMVIMZOU a taktiež počas trvania liečby.
- Ak sa u vás nedostaví menštruácia, ak otehotníete alebo ak si myslíte, že ste tehotná, ihneď sa obráťte na svojho lekára.
- Ak otehotníete alebo plánujete otehotnieť, liečba ROMVIMZOU sa musí ukončiť.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly
ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly
ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly

vimseltinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ROMVIMZA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ROMVIMZU
3. Ako užívať ROMVIMZU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ROMVIMZU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ROMVIMZA a na čo sa používa

ROMVIMZA obsahuje liečivo vimseltinib, inhibitor kinázy.

Používa sa u dospelých na liečbu obrovskobunkových nádorov šľachového puzdra (*Tenosynovial Giant Cell Tumours*, TGCT) v prípade, že spôsobujú problémy s telesnou funkciou a chirurgický zákrok by mohol viesť k závažným komplikáciám alebo postihnutiam.

TGCT sú zriedkavé nádory postihujúce kĺby. Aj keď sú tieto nádory typicky nerakovinového charakteru, lokálne pôsobia agresívne a niekedy môžu rásť a spôsobiť poškodenie kĺbov a tkaniva okolo nich. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže TGCT zmeniť na rakovinový (zhubný) nádor.

Liečivo v ROMVIMZE, vimseltinib, funguje blokovaním aktivity určitých bielkovín zapojených do rastu TGCT.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ROMVIMZU

Neužívajte ROMVIMZU, ak ste:

- alergický na vimseltinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- tehotná (viac informácií nájdete v časti „Tehotenstvo a antikoncepcia“).

Upozornenia a opatrenia

Dlhodobá bezpečnosť

ROMVIMZA je nový liek a dlhodobé účinky sa ešte stále skúmajú. Môže negatívne ovplyvniť pečeň, kožu, mozog a ďalšie časti tela.

Niektoré vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené, zahŕňajú zmeny výsledkov krvných testov, kožné reakcie a zvýšenie krvného tlaku. Môže byť prítomné aj riziko problémov s pamäťou, existujú však nejasnosti ohľadne tohto rizika z dlhodobého hľadiska.

Predtým, ako začnete užívať ROMVIMZU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ak:

- máte vysoký krvný tlak. Liečba ROMVIMZOU môže zvýšiť krvný tlak.
- ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby ROMVIMZOU a 30 dní po poslednej dávke. Viac informácií nájdete v časti „Tehotenstvo a antikoncepcia“.
- vaše obličky alebo pečeň dostatočne nepracujú. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či je tento liek pre vás vhodný. V klinických štúdiách liečba ROMVIMZOU často viedla k vyšším hladinám látky nazývanej kreatinín, čo môže byť prejavom problémov s obličkami. Nie je však ešte k dispozícii dostatok informácií na úplné porozumenie tomu, ako to môže ovplyvniť vaše zdravie.
- ak sa u vás vyskytne závažné svrbenie kože (pruritus). Váš lekár môže dočasne zastaviť liečbu alebo vám dať nižšiu dávku ROMVIMZY.
- viete, že máte vysoké hladiny enzýmov v krvi alebo zvýšené hladiny bilirubínu, alebo ak máte ochorenie pečene alebo žlčových ciest. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či je tento liek pre vás vhodný.

Pravidelné krvné testy

Pred začatím liečby ROMVIMZOU váš lekár skontroluje zdravotný stav vašej pečene prostredníctvom krvných testov. Tieto testy sa budú vykonávať raz za mesiac počas prvých dvoch mesiacov liečby, potom raz za každé tri mesiace počas prvého roku liečby. Následne sa budú testy vykonávať podľa potreby na základe vášho zdravotného stavu. Krvnými testami sa zaisťuje, že počas celej vašej liečby zostane zdravotný stav vašej pečene stabilný. Toto sledovanie pomáha zachytiť akékoľvek skoré prejavy problémov s pečeňou. Ak máte akékoľvek obavy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nesmie podávať deťom ani dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nie sú k dispozícii informácie o jeho používaní v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a ROMVIMZA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky bez predpisu, vitamíny alebo rastlinné doplnky. Je to kvôli tomu, že môžu ovplyvniť spôsob účinku ROMVIMZY alebo spôsobiť vedľajšie účinky.

Oznámte svojmu lekárovi ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov. Užívanie týchto liekov spolu s ROMVIMZOU môže zvýšiť koncentrácie týchto liekov vo vašom tele a zvýšiť riziko vedľajších účinkov súvisiacich s týmito liekmi:

- rosuvastatín (používaný na zníženie hladiny cholesterolu),
- metformín (používaný na liečbu cukrovky typu 2 kontrolou hladín cukru v krvi),
- dabigatran (liek na riedenie krvi používaný na liečbu a prevenciu krvných zrazenín a prevenciu mŕtvice u ľudí s fibriláciou predsiení, bežného problému so srdcovým rytmom),
- digoxín (používaný na liečbu problémov so srdcovým rytmom a srdcového zlyhávania).

Najlepšie je tieto lieky neužívať spolu s ROMVIMZOU. Ak vám však váš lekár povie, že musíte užívať tieto lieky, poraďte sa s ním o tom, ako ich najlepšie užívať.

Tehotenstvo a antikoncepcia

ROMVIMZA môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte ROMVIMZU, ak ste tehotná. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby ROMVIMZOU a 30 dní po poslednej dávke. Ak používate hormonálnu antikoncepciu, pridajte bariérovú antikoncepciu (ako sú kondómy).

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, pred začatím liečby ROMVIMZOU vás požiadajú, aby ste absolvovala tehotenský test.

Plodnosť

V štúdiách na zvieratách sa pre tento liek preukázalo, že znižuje kvalitu spermií. Nie je známe, či k tomuto účinku dochádza aj u ľudí. Ak máte obavy čo sa týka vašej plodnosti, poraďte sa so svojim lekárom.

Dojčenie

Počas užívania ROMVIMZY nedojčíte. Nie je známe, či tento liek prechádza do ľudského mlieka, preto to môže predstavovať riziko pre vaše dojčené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

ROMVIMZA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa u vás vyskytne pocit extrémnej únavy a nedostatku energie alebo rozmazané videnie, nevedzte vozidlá, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje, až kým sa nebudete cítiť lepšie.

ROMVIMZA 14 mg, 20 mg a 30 mg tvrdé kapsuly obsahuje monohydrát laktózy

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly obsahuje azofarbivo žlté oranžovú FCF (E 110)

Môže vyvolať alergické reakcie.

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly obsahuje azofarbivo žlté oranžovú FCF (E 110) a tartrazín (E 102)

Môžu vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať ROMVIMZU

Vašu liečbu začne lekár so skúsenosťami v liečbe ochorení, na ktoré je ROMVIMZA indikovaná. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je jedna 30 mg kapsula užívaná dvakrát týždenne, s odstupom najmenej 72 hodín.

Kapsuly možno užiť s jedlom alebo bez jedla.

Prehltnite kapsuly celé s pohárom vody a kapsuly neotvárajte, nerozlamujte ani nežujte. Neužívajte kapsuly ak sú zlomené, prasknuté alebo poškodené. Účinky užitia poškodených kapsúl nie sú známe.

Užitie nižšej dávky

- Ak sa u vás vyskytnú netolerovateľné vedľajšie účinky po 30 mg dávke, váš lekár dočasne preruší liečbu týmto liekom. Ak je váš lekár presvedčený, že sa váš stav zlepšil, dostanete nižšiu dávku (20 mg).
- Ak ste boli poučení, že máte užívať 20 mg dávku, užívajte 20 mg kapsulu dvakrát týždenne s odstupom najmenej 72 hodín, s jedlom alebo bez jedla.
- Ak netolerujete 20 mg dávku, dostanete 14 mg dávku. Užívajte 14 mg kapsulu dvakrát týždenne s odstupom najmenej 72 hodín, s jedlom alebo bez jedla.

- Ak netolerujete najnižšiu 14 mg dávku alebo ak ju pre vás váš lekár nepovažuje za vhodnú, liečba ROMVIMZOU sa natrvalo ukončí.

Ak užijete viac ROMVIMZY, ako máte

Ak vy alebo niekto iný náhodne užije príliš veľa kapsúl, vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc a nezabudnite so sebou vziať obal lieku a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť ROMVIMZU

Čo robiť, ak zabudnete užiť tento liek bude závisieť od toho, kedy si uvedomíte, že ste vynechali dávku. Ak to je:

- menej ako 48 hodín potom, ako ste mali užiť liek: užite zabudnutú dávku hneď, ako si na to spomeniete, potom užite ďalšiu dávku ako obvykle,
- viac ako 48 hodín potom, ako ste mali užiť liek: vynechajte zabudnutú dávku, potom užite ďalšiu dávku ako obvykle.

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať ROMVIMZU

Neprestávajúce užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojim lekárom. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní ROMVIMZY aj keď sa vaše príznaky zlepšia, až kým lekár nerozhodne ukončiť vašu liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- poškodenie nervov (neuropatia) vrátane poškodenia nervov v rukách a nohách spôsobujúce bolesť alebo necitlivosť, pálenie alebo mravčenie, zníženú citlivosť na dotyk, bolesť a teplo,
- opuch okolo oka (očí) (periorbitálny edém) vrátane očného(-ých) viečka(-ok),
- slzenie oka (očí) (zvýšené slzenie),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- vyrážka vrátane vypuklej a/alebo plochej sčervenanej vyrážky, svrbivej vyrážky, malé, vypuklé hrbolčeky podobných akné, sčervenanie kože,
- suchá koža,
- svrbenie kože (pruritus),
- únava,
- opuch (edém) tváre,
- opuch rúk, nôh alebo členkov (periférny edém),
- celkový opuch,
- výsledky krvných testov mimo normy ukazujúce vysoké hladiny kreatínfosfokinázy vo vašej krvi,
- výsledky krvných testov mimo normy ukazujúce vysoké hladiny pečeňových enzýmov vo vašej krvi,
- výsledky krvných testov mimo normy ukazujúce vysoké hladiny kreatinínu vo vašej krvi,
- výsledky krvných testov mimo normy ukazujúce príliš vysoké hladiny mastnej látky nazývanej cholesterol vo vašej krvi,
- krvné testy ukazujúce nízke hladiny bielych krviniek (neutrofilov).

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb):

- suché oči,
- rozmazané videnie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ROMVIMZU

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ROMVIMZA obsahuje

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly

- Liečivo je vimseltinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 14 mg vimseltinibu (ako dihydrát).
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, krospovidón (E 1202) a stearát horečnatý (E 470b). Ohľadne zložiek so známym účinkom pozri časť 2 „ROMVIMZA tvrdé kapsuly obsahuje monohydrát laktózy“.
Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171) a žltá oranžová FCF (E 110). Ohľadne zložiek so známym účinkom pozri časť 2 „ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly obsahuje azofarbivo žltá oranžová FCF (E 110)“. Farba tlačce: šelak (E 904), propylénglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), čierny oxid železitý (E 172).

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly

- Liečivo je vimseltinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg vimseltinibu (ako dihydrát).
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, krospovidón (E 1202) a stearát horečnatý (E 470b). Ohľadne zložiek so známym účinkom pozri časť 2 „ROMVIMZA tvrdé kapsuly obsahuje monohydrát laktózy“.
Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), žltá oranžová FCF (E 110) a tartrazín (E 102). Ohľadne zložiek so známym účinkom pozri časť 2 „ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly obsahuje azofarbivo žltá oranžová FCF (E 110) a tartrazín (E 102)“. Farba tlačce: šelak (E 904), propylénglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), čierny oxid železitý (E 172).

ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly

- Liečivo je vimseltinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 30 mg vimseltinibu (ako dihydrát).
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, krospovidón (E 1202) a stearát horečnatý (E 470b). Ohľadne zložiek so známym účinkom pozri časť 2 „ROMVIMZA tvrdé kapsuly obsahuje monohydrát laktózy“.
Obsah kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), brilantná modrá FCF (E 133) a erytrozín (E 127). Farba tlačce: šelak (E 904), propylénglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), čierny oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá ROMVIMZA a obsah balenia

ROMVIMZA 14 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula má oranžové nepriehľadné viečko a biele nepriehľadné telo. Je dlhá približne 14 mm s nápisom „DCV14“ vytlačeným čiernou farbou. Plastový a hliníkový blister obsahuje 8 kapsúl zatavených v lepenkovom puzdre v škatuli a postačuje na štyri týždne liečby.

ROMVIMZA 20 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula má žlté nepriehľadné viečko a biele nepriehľadné telo. Je dlhá približne 18 mm s nápisom „DCV20“ vytlačeným čiernou farbou. Plastový a hliníkový blister obsahuje 8 kapsúl zatavených v lepenkovom puzdre v škatuli a postačuje na štyri týždne liečby.

ROMVIMZA 30 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula má svetlomodré nepriehľadné viečko a biele nepriehľadné telo. Je dlhá približne 19 mm s nápisom „DCV30“ vytlačeným čiernou farbou. Plastový a hliníkový blister obsahuje 8 kapsúl zatavených v lepenkovom puzdre v škatuli a postačuje na štyri týždne liečby.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.