

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pemazyre 4,5 mg Tabletten  
Pemazyre 9 mg Tabletten  
Pemazyre 13,5 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Pemazyre 4,5 mg Tabletten  
Jede Tablette enthält 4,5 mg Pemigatinib.

Pemazyre 9 mg Tabletten  
Jede Tablette enthält 9 mg Pemigatinib.

Pemazyre 13,5 mg Tabletten  
Jede Tablette enthält 13,5 mg Pemigatinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Pemazyre 4,5 mg Tabletten  
Runde (5,8 mm), weiße bis cremefarbene Tablette mit „I“-Prägung auf der einen Seite und „4.5“-Prägung auf der anderen Seite.

Pemazyre 9 mg Tabletten  
Ovale (10 x 5 mm), weiße bis cremefarbene Tablette mit „I“-Prägung auf der einen Seite und „9“-Prägung auf der anderen Seite.

Pemazyre 13,5 mg Tabletten  
Runde (8,5 mm), weiße bis cremefarbene Tablette mit „I“-Prägung auf der einen Seite und „13.5“-Prägung auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Pemazyre wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Der Status der FGFR2-Fusionspositivität muss vor der Einleitung der Pemazyre-Therapie bekannt sein. Die Beurteilung auf FGFR2-Fusionspositivität in Tumorproben sollte mit einem geeigneten diagnostischen Test durchgeführt werden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 13,5 mg Pemigatinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Therapie.

Wenn eine Dosis von Pemigatinib um 4 oder mehr Stunden versäumt wird oder Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis auftritt, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden und die Dosierung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt.

Bei allen Patienten sollte eine phosphatarme Diät eingeleitet werden, wenn der Serumphosphatspiegel  $> 5,5$  mg/dl ist, und eine zusätzliche phosphatsenkende Therapie sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Spiegel  $> 7$  mg/dl ist. Die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte angepasst werden, bis der Serumphosphatspiegel wieder  $< 7$  mg/dl beträgt. Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zu Hypokalzämie, Weichteilmineralisation, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervall-Verlängerung und Arrhythmien führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Behandlungspausen mit Pemazyre oder wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich fällt, sollte ein Abbruch der phosphatsenkenden Therapie und Diät erwogen werden. Schwere Hypophosphatämie kann möglicherweise mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

### Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

#### *Gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich Grapefruit-/Pampelmusensaft, sollte während der Behandlung mit Pemigatinib vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### Management von Toxizitäten

Für das Management von Toxizitäten sollten Dosisänderungen oder eine Unterbrechung der Dosierung in Betracht gezogen werden.

Die Dosisreduktionen von Pemigatinib sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionsstufen von Pemigatinib**

Dosis	Dosisreduktionsstufen	
	Zum ersten Mal	Zum zweiten Mal
13,5 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause	9 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause	4,5 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause

Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient 4,5 mg Pemigatinib einmal täglich nicht verträgt.

Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie**

Nebenwirkung	Pemigatinib-Dosisänderung
> 5,5 mg/dl – ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden.</li> </ul>
> 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden, eine phosphatsenkende Therapie sollte eingeleitet werden, das Phosphat im Serum sollte wöchentlich überwacht werden, die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte bei Bedarf angepasst werden, bis der Spiegel wieder &lt; 7 mg/dl beträgt.</li> <li>• Pemigatinib sollte ausgesetzt werden, wenn der Spiegel nicht innerhalb von 2 Wochen nach Beginn einer phosphatsenkenden Therapie auf &lt; 7 mg/dl zurückkehrt. Pemigatinib und die phosphatsenkende Therapie sollten in der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden, wenn der Spiegel auf &lt; 7 mg/dl zurückkehrt.</li> <li>• Bei Wiederauftreten eines Serumphosphatspiegels von &gt; 7 mg/dl unter phosphatsenkender Therapie sollte Pemigatinib um 1 Dosisstufe reduziert werden.</li> </ul>
> 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden, eine phosphatsenkende Therapie sollte eingeleitet werden, das Phosphat im Serum sollte wöchentlich überwacht werden und die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte bei Bedarf angepasst werden, bis der Spiegel wieder &lt; 7 mg/dl beträgt.</li> <li>• Pemigatinib sollte ausgesetzt werden, wenn der Spiegel für 1 Woche &gt; 10 mg/dl bleibt. Pemigatinib und die phosphatsenkende Therapie sollten 1 Dosisstufe niedriger wieder aufgenommen werden, wenn das Phosphat im Serum &lt; 7 mg/dl ist.</li> <li>• Wenn es nach 2 Dosisreduktionen zu einem Wiederauftreten des Serumphosphatspiegels &gt; 10 mg/dl kommt, sollte Pemigatinib dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>

Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Pemigatinib-Dosisänderung</b>
Asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden. Eine Überwachung sollte wie in Abschnitt 4.4 beschrieben durchgeführt werden.</li> </ul>
Mäßige Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe 20/40 oder besser oder $\leq 3$ Zeilen vermindertes Sehvermögen ab Baseline); Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung sollte Pemigatinib in der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden.</li> <li>• Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.</li> </ul>
Deutliche Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe schlechter als 20/40 oder $> 3$ Zeilen vermindertes Sehvermögen ab Baseline bis auf 20/200); Einschränkung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung kann Pemigatinib möglicherweise in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden.</li> <li>• Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.</li> </ul>
Sehschärfe schlechter als 20/200 im betroffenen Auge; Einschränkung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung kann Pemigatinib möglicherweise in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden.</li> <li>• Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.</li> </ul>

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Die Dosis von Pemigatinib ist bei älteren Patienten die gleiche wie bei jüngeren erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) unter Hämodialyse ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pemazyre bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Pemazyre ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten die Tabletten nicht zerdrücken, kauen, teilen oder auflösen. Pemigatinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie ist eine pharmakodynamische Wirkung, die bei der Verabreichung von Pemigatinib zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.1). Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zu Hypokalzämie, Weichteilmineralisation, Anämie, sekundärem Hyperparathyreoidismus, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervall-Verlängerung und Arrhythmien führen können (siehe Abschnitt 4.2). Weichteilmineralisation, einschließlich kutaner Kalzifizierung, Kalzinose und nicht-urämischer Kalziphyloxie, wurde unter der Behandlung mit Pemigatinib beobachtet.

Die Empfehlungen für das Management der Hyperphosphatämie umfassen eine diätetische Phosphatrestriction, die Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie und, falls erforderlich, eine Dosisänderung (siehe Abschnitt 4.2).

Eine phosphatsenkende Therapie wurde von 19 % der Patienten während der Behandlung mit Pemigatinib angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

##### Hypophosphatämie

Während der Behandlungspausen mit Pemigatinib oder wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich fällt, sollte ein Abbruch der phosphatsenkenden Therapie und Diät erwogen werden. Schwere Hypophosphatämie kann möglicherweise mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen (siehe Abschnitt 4.2).

Hypophosphatämie-Reaktionen waren bei 14,3 % der Teilnehmer  $\geq$  Grad 3. Keines der Ereignisse war schwerwiegend, führte zum Abbruch oder zu einer Dosisreduktion. Bei 1,4 % der Teilnehmer kam es zu einer Dosisunterbrechung.

Bei Patienten mit Hyperphosphatämie oder Hypophosphatämie wird eine zusätzliche engmaschige Überwachung und Nachbeobachtung hinsichtlich einer Dysregulation der Knochenmineralisation empfohlen.

##### Seröse Netzhautablösung

Pemigatinib kann Reaktionen einer serösen Netzhautablösung verursachen, die möglicherweise mit Symptomen wie verschwommenem Sehen, Glaskörperflusen oder Photopsie auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mäßig beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Ophthalmologische Untersuchung, einschließlich optischer Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT), sollte vor Beginn der Therapie und alle 2 Monate während der ersten 6 Monate der Behandlung, danach alle 3 Monate und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Bei Reaktionen einer serösen Netzhautablösung sollten die Richtlinien zur Dosisänderung beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Durchführung der klinischen Studie gab es keine routinemäßige Überwachung, einschließlich OCT, um asymptomatische seröse Netzhautablösungen zu erkennen; daher ist die Inzidenz asymptomatischer seröser Netzhautablösungen unter Pemigatinib nicht bekannt.

Bei Patienten mit klinisch bedeutsamen medizinischen Augenerkrankungen, wie z. B. Erkrankungen der Retina, unter anderem zentrale seröse Retinopathie, Makula-/Netzhautdegeneration, diabetische Retinopathie und frühere Netzhautablösung, sollte eine sorgfältige Abwägung erfolgen.

#### Trockene Augen

Pemigatinib kann trockene Augen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten je nach Bedarf okuläre Demulzenzien zur Vorbeugung oder Behandlung von trockenen Augen verwenden.

#### Embryofetale Toxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Ergebnissen einer tierexperimentellen Reproduktionsstudie (siehe Abschnitt 5.3) kann Pemigatinib, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Schwangere sollten hinsichtlich des potenziellen Risikos für den Fötus beraten werden. Gebärfähigen Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Pemigatinib und für 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Pemigatinib und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Erhöhter Kreatininwert im Blut

Pemigatinib kann möglicherweise das Kreatinin im Serum erhöhen, indem es die renale tubuläre Sekretion von Kreatinin vermindert; dies könnte aufgrund einer Hemmung der renalen Transporter OCT2 und MATE1 auftreten und beeinflusst möglicherweise nicht die glomeruläre Funktion. Innerhalb des ersten Zyklus stieg das Kreatinin im Serum an (mittlerer Anstieg von 0,2 mg/dl) und erreichte am 8. Tag den Steady-State, um dann während der 7 therapiefreien Tage zu sinken (siehe Abschnitt 4.8). Alternative Marker der Nierenfunktion sollten in Betracht gezogen werden, wenn anhaltende Erhöhungen des Kreatinins im Serum beobachtet werden.

#### Kombination mit Protonenpumpenhemmern

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit Protonenpumpenhemmern sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren erfordert eine Dosisanpassung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während der Einnahme von Pemigatinib keine Grapefruits/Pampelmusen essen oder Grapefruit-/Pampelmusensaft trinken dürfen.

#### Kombination mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### ZNS-Metastasen

Da unbehandelte oder fortgeschrittene Hirn-/ZNS-Metastasen in der Studie nicht zugelassen waren, wurde die Wirksamkeit in dieser Population nicht untersucht und es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden, jedoch wird erwartet, dass die Penetration der Blut-Hirn-Schranke von Pemigatinib gering ist (siehe Abschnitt 5.3).

#### Empfängnisverhütung

Basierend auf den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie und seinem Wirkmechanismus kann Pemazyre, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Pemazyre behandelt werden, sollte geraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Pemazyre behandelt werden, sollte geraten werden, während der

Behandlung kein Kind zu zeugen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte während der Behandlung mit Pemazyre und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Pemigatinib

##### Starke CYP3A4-Inhibitoren

Ein starker CYP3A4-Inhibitor (Itraconazol 200 mg einmal täglich) erhöhte den geometrischen Mittelwert der AUC von Pemigatinib um 88 % (90 %-KI: 75 %, 103 %), was möglicherweise die Inzidenz und den Schweregrad von Nebenwirkungen von Pemigatinib erhöhen kann. Bei Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, sollte die Dosis auf einmal täglich 9 mg und bei Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, sollte die Dosis auf einmal täglich 4,5 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### CYP3A4-Induktoren

Ein starker CYP3A4-Induktor (Rifampin 600 mg einmal täglich) verringerte den geometrischen Mittelwert der AUC von Pemigatinib um 85 % (90 %-KI: 84 %, 86 %), was möglicherweise die Wirksamkeit von Pemigatinib verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin) sollte während der Behandlung mit Pemigatinib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls erforderlich, sollten andere Enzyminduktoren (z. B. Efavirenz) unter engmaschiger Überwachung eingesetzt werden.

##### Protonenpumpenhemmer

Die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) für  $C_{max}$  und AUC von Pemigatinib betragen 65,3 % (54,7; 78,0) bzw. 92,1 % (88,6; 95,8), wenn es bei gesunden Probanden zusammen mit Esomeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) verabreicht wurde, im Vergleich zu Pemigatinib allein. Die gleichzeitige Verabreichung eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) führte nicht zu einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Pemigatinib-Exposition.

Allerdings wurde bei mehr als einem Drittel der Patienten, die Protonenpumpenhemmer (proton pump inhibitors, PPIs) erhielten, eine signifikante Verringerung der Exposition von Pemigatinib beobachtet. PPIs sollten bei Patienten, die Pemigatinib erhalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten

Die gleichzeitige Verabreichung von Ranitidin führte nicht zu einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Pemigatinib-Exposition.

#### Wirkungen von Pemigatinib auf andere Arzneimittel

##### Wirkung von Pemigatinib auf CYP2B6-Substrate

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Pemigatinib CYP2B6 induziert. Die gleichzeitige Verabreichung von Pemigatinib mit CYP2B6-Substraten (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methadon, Efavirenz) kann deren Exposition möglicherweise verringern. Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Pemigatinib zusammen mit diesen Arzneimitteln oder einem CYP2B6-Substrat mit einem engen therapeutischen Index verabreicht wird.

##### Wirkung von Pemigatinib auf P-gp-Substrate

*In vitro* ist Pemigatinib ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Verabreichung von Pemigatinib mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin) kann deren Exposition und damit deren Toxizität möglicherweise erhöhen. Die Verabreichung von Pemigatinib sollte mindestens 6 Stunden

vor oder nach der Verabreichung von P-gp-Substraten mit einem engen therapeutischen Index erfolgen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen/gebärfähigen Frauen

Basierend auf den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie und seinem Wirkmechanismus kann Pemigatinib, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Pemigatinib behandelt werden, sollte geraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Pemigatinib behandelt werden, sollte geraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte während der Behandlung mit Pemigatinib und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden. Da die Wirkung von Pemigatinib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zusätzliche Form der Empfängnisverhütung angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pemigatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Daten und der Pharmakologie von Pemigatinib darf Pemazyre während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Pemigatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frauen erforderlich ist. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pemigatinib bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Pemazyre und für 1 Woche nach Abschluss der Behandlung unterbrochen werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Pemigatinib auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Fertilitätsstudien wurden mit Pemigatinib nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf der Pharmakologie von Pemigatinib kann eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität nicht ausgeschlossen werden.

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

Pemigatinib hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Ermüdung und visuelle Störungen wurden mit Pemigatinib in Verbindung gebracht. Daher wird bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hyperphosphatämie (60,5 %), Alopezie (49,7 %), Diarrhoe (47,6 %), Nageltoxizität (44,9 %), Ermüdung (43,5 %), Übelkeit (41,5 %), Stomatitis (38,1 %), Obstipation (36,7 %), Geschmacksstörung (Dysgeusie) (36,1 %), Mundtrockenheit (34,0 %), Arthralgie (29,9 %), trockenes Auge (27,9 %), Hypophosphatämie (23,8 %), trockene Haut (21,8 %) und palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (16,3 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Hyponatriämie (2,0 %) und ein Anstieg des Kreatinins im Blut (1,4 %). Keine schwerwiegende Nebenwirkung führte zu einer Dosisreduktion von Pemigatinib. Eine schwerwiegende Nebenwirkung von Hyponatriämie (0,7 %) führte zu einer

Dosisunterbrechung. Eine schwerwiegende Nebenwirkung eines Anstiegs des Kreatinins im Blut (0,7 %) führte zum Absetzen der Dosis.

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Augenerkrankungen waren Netzhautablösung (0,7 %), nicht-arteriitische ischämische Optikusneuropathie (0,7 %) und Verschluss einer Netzhautarterie (0,7 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Häufigkeitskategorien sind sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 4: In klinischen Studien berichtete Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyponatriämie, Hyperphosphatämie <sup>a</sup> , Hypophosphatämie <sup>b</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Geschmacksstörung (Dysgeusie)
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Trockenes Auge
	Häufig	Seröse Netzhautablösung <sup>c</sup> , Keratitis punctata, verschwommenes Sehen, Trichiasis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Stomatitis, Diarrhoe, Obstipation, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Nageltoxizität <sup>d</sup> , Alopezie, trockene Haut
	Häufig	Haarwachstum anomal
	Gelegentlich	Kutane Kalzifizierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung
Untersuchungen	Sehr häufig	Kreatinin im Blut erhöht

<sup>a</sup> Beinhaltet Hyperphosphatämie und Phosphor im Blut erhöht. Siehe „Hyperphosphatämie“ unten.

<sup>b</sup> Beinhaltet Hypophosphatämie und Phosphor im Blut vermindert

<sup>c</sup> Umfasst seröse Netzhautablösung, Netzhautablösung, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautverdickung, subretinale Flüssigkeit, chorioretinale Falten, chorioretinale Narbe und Makulopathie. Siehe unten „Seröse Netzhautablösung“.

<sup>d</sup> Beinhaltet Nageltoxizität, Nagelstörung, Nagelverfärbung, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelfurchung, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadesis, Onychomykose und Paronychie

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

##### Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie wurde bei 60,5 % aller mit Pemigatinib behandelten Patienten berichtet. Eine Hyperphosphatämie über 7 mg/dl und 10 mg/dl wurde bei 27,2 % bzw. 0,7 % der Patienten festgestellt. Eine Hyperphosphatämie entwickelt sich normalerweise innerhalb der ersten 15 Tage. Keine der Reaktionen war vom Schweregrad  $\geq 3$ , schwerwiegend oder führte zum Absetzen von Pemigatinib. Eine Dosisunterbrechung trat bei 1,4 % der Patienten und eine Dosisreduktion bei 0,7 % der Patienten auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die diätetische Phosphatrestriction und/oder die Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie zusammen mit der 1-wöchigen Dosispause wirksame Strategien zur Steuerung dieses On-Target-Effekts von Pemigatinib waren.

Empfehlungen zum Management einer Hyperphosphatämie finden Sie in den Abschnitten 4.2 und 4.4.

### Seröse Netzhautablösung

Eine seröse Netzhautablösung trat bei 4,8 % aller mit Pemigatinib behandelten Patienten auf. Die Reaktionen waren im Allgemeinen vom Schweregrad 1 oder 2 (4,1 %); Reaktionen vom Grad  $\geq 3$  und schwerwiegende Reaktionen beinhalteten eine Netzhautablösung bei 1 Patient (0,7 %). Zwei Nebenwirkungen von Netzhautablösung (0,7 %) und Abhebung des retinalen Pigmentepithels (0,7 %) führten zur Dosisunterbrechung. Keine der Reaktionen führte zu einer Dosisreduktion oder zum Absetzen der Behandlung.

Empfehlungen zum Management der serösen Netzhautablösung finden Sie in den Abschnitten 4.2 und 4.4.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zur Überdosierung von Pemigatinib vor.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EN02

Pemigatinib ist ein Kinaseinhibitor von FGFR1, 2 und 3, der die FGFR-Phosphorylierung und -Signalübertragung hemmt und die Zellviabilität in Zellen verringert, die genetische Veränderungen von FGFR exprimieren und FGFR Punktmutationen, Amplifikationen und Fusionen oder Rearrangements aufweisen. FGFR2-Fusionen/-Rearrangements sind starke onkogene Treiber und stellen die häufigste FGFR-Veränderung dar, die fast ausschließlich bei 10–16 % der intrahepatischen Cholangiokarzinome (Cholangiocarcinoma, CCA) auftritt.

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### Phosphat im Serum

Pemigatinib erhöhte den Serumphosphatspiegel als Folge der FGFR-Inhibition. In klinischen Studien mit Pemigatinib waren eine phosphatsenkende Therapie und Dosisänderungen zur Behandlung der Hyperphosphatämie erlaubt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

### Klinische Studien

FIGHT-202 war eine multizentrische, offene, einarmige Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemazyre bei vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom. Die Wirksamkeitspopulation bestand aus 108 Patienten (107 Patienten mit intrahepatischer Erkrankung), die nach mindestens 1 vorangegangenen Therapie fortgeschritten waren und bei denen eine FGFR2-Fusion oder ein -Rearrangement vorlag, wie durch den in einem Zentrallabor durchgeführten Test festgestellt wurde.

Die Patienten erhielten Pemazyre in 21-tägigen Zyklen, bestehend aus einer einmal täglichen oralen Gabe von 13,5 mg über 14 Tage, gefolgt von 7 therapiefreien Tagen. Pemazyre wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zur inakzeptablen Toxizität verabreicht. Die wichtigsten Ergebnismessungen zur Wirksamkeit umfassten die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate,

ORR) und die Dauer des Ansprechens (Duration Of Response, DOR) gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Prüfkommision (Independent Review Committee, IRC) nach RECIST V. 1.1.

Das mediane Alter betrug 55,5 Jahre (Bereich: 26 bis 77 Jahre), 23,1 % waren  $\geq$  65 Jahre alt, 61,1 % waren weiblich und 73,1 % waren hellhäutig (Kaukasier). Die meisten Patienten (95,4 %) hatten zur Baseline einen Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 (42,6 %) oder 1 (52,8 %). Alle Patienten hatten mindestens 1 vorherige systemische Therapielinie, 27,8 % hatten 2 vorherige Therapielinien und 12,0 % hatten 3 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten. 96 % der Patienten hatten eine vorherige platinbasierte Therapie erhalten, davon 78 % mit vorherigem Gemcitabin/Cisplatin.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,69 Monate (Bereich: 0,7 – 16,6 Monate).

**Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit**

	<b>Kohorte A (FGFR2-Fusion oder -Rearrangement) Hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbare Population (N = 108)</b>
ORR (95 %-KI)	37,0 % (27,94; 46,86)
Vollständiges Ansprechen (n)	2,8 % (3)
Teilweises Ansprechen (n)	34,3 % (37)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) (95 %-KI) <sup>a</sup>	9,13 (6,01; 14,49)
Kaplan-Meier-Schätzungen der Dauer des Ansprechens (95 %-KI)	
3 Monate	100,0 (100,0; 100,0)
6 Monate	67,8 (50,4; 80,3)
9 Monate	50,5 (33,3; 65,4)
12 Monate	41,2 (24,8; 56,8)

ORR: CR + PR

KI: Konfidenzintervall

Hinweis: Die Daten stammen vom IRC und wurden gemäß RECIST V. 1.1 beurteilt; alle Fälle von vollständigem und partiellem Ansprechen wurden bestätigt.

<sup>a</sup>Das 95 %-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

### Ältere Patienten

In der klinischen Studie mit Pemigatinib waren 23,1 % der Patienten 65 Jahre alt und älter und 4,6 % der Patienten waren 75 Jahre alt und älter. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf das Ansprechen zwischen diesen Patienten und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pemazyre eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Cholangiokarzinoms gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Erkenntnisse zu diesem Arzneimittel erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich überprüfen und, falls erforderlich, wird diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pemigatinib zeigt eine lineare Pharmakokinetik im Dosisbereich von 1 bis 20 mg. Nach oraler Verabreichung von Pemazyre 13,5 mg einmal täglich wurde der Steady-State nach 4 Tagen mit einer geometrischen mittleren Akkumulationsrate von 1,6 erreicht. Der geometrische Mittelwert der  $AUC_{0-24h}$  im Steady-State betrug 2.620 nMh (54 % CV) und die  $C_{max}$  betrug 236 nM (56 % CV) für 13,5 mg einmal täglich.

### Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) betrug 1 bis 2 Stunden. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pemigatinib nach Verabreichung einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit (800 bis 1.000 Kalorien mit etwa 50 % des gesamten Kaloriengehalts der Mahlzeit aus Fett) bei Patienten mit Krebs beobachtet.

### Verteilung

Pemigatinib ist zu 90,6 % an menschliche Plasmaproteine gebunden, vorwiegend an Albumin. Das geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen betrug 235 l (60,8 %) bei Patienten mit Krebs.

### Biotransformation

Pemigatinib wird *in vitro* überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 13,5 mg radioaktiv-markiertem Pemigatinib war unverändertes Pemigatinib der wichtigste arzneimittelbezogene Anteil im Plasma, und es wurden keine Metaboliten > 10 % der gesamten zirkulierenden Radioaktivität beobachtet.

### Elimination

Nach oraler Verabreichung von Pemigatinib 13,5 mg einmal täglich bei Patienten mit Krebs betrug die geometrische mittlere Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) 15,4 (51,6 % CV) Stunden und die geometrische mittlere scheinbare Clearance (CL/F) 10,6 l/h (54 % CV).

### Ausscheidung

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktiv-markiertem Pemigatinib wurden 82,4 % der Dosis in den Fäzes (1,4 % in unveränderter Form) und 12,6 % im Urin (1 % in unveränderter Form) wiedergefunden.

### Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Pemigatinib wurde in einer Studie zur Niereninsuffizienz bei Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion ( $GFR \geq 90$  ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung ( $GFR < 30$  ml/min, keine Hämodialyse) und terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) ( $GFR < 30$  ml/min, Hämodialyse) untersucht. Bei Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung betragen die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) im Vergleich zu normalen Kontrollpatienten 64,6 % (44,1 %; 94,4 %) für  $C_{max}$  und 159 % (95,4 %; 264 %) für  $AUC_{0-\infty}$ . Bei den Patienten mit ESRD vor Hämodialyse betragen die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) 77,5 % (51,2 %; 118 %) für  $C_{max}$  und 76,8 % (54,0 %; 109 %) für  $AUC_{0-\infty}$ . Außerdem betragen bei Teilnehmern mit ESRD nach Hämodialyse die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) 90,0 % (59,3 %; 137 %) für  $C_{max}$  und 91,3 % (64,1 %, 130 %) für  $AUC_{0-\infty}$ . Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Dosis von Pemigatinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Pemigatinib wurde in einer Studie zur Leberfunktionsstörung bei Teilnehmern mit normaler Leberfunktion, mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung untersucht. Bei Teilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung betragen die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) im Vergleich zu normalen Kontrollen 96,7 % (59,4 %; 157 %) für  $C_{max}$  und 146 % (100 %, 212 %) für  $AUC_{0-\infty}$ . Bei Teilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung betragen die geometrischen Mittelwerte (geometric mean ratios, GMR) (90 %-KI) 94,2 % (68,9 %; 129 %) für  $C_{max}$  und 174 % (116 %, 261 %) für  $AUC_{0-\infty}$ . Basierend auf diesen Ergebnissen wird keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter und mittelschwerer

Leberfunktionsstörung empfohlen. Die Dosis von Pemigatinib sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dennoch reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Wechselwirkungen

#### CYP-Substrate

Pemigatinib ist in klinisch relevanten Konzentrationen weder ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 noch ein Induktor von CYP1A2 und CYP3A4.

#### Transporter

Pemigatinib ist ein Substrat von P-gp und BCRP. Es wird nicht erwartet, dass P-gp- oder BCRP-Inhibitoren die Exposition von Pemigatinib bei klinisch relevanten Konzentrationen beeinflussen.

*In vitro* ist Pemigatinib ein Inhibitor von OATP1B3, OCT2 und MATE1. Die Hemmung von OCT2 kann das Kreatinin im Serum erhöhen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Systemische Toxizität

Die auffälligsten Befunde nach wiederholter Verabreichung von Pemigatinib sowohl bei Ratten als auch bei Affen wurden der vorgesehenen Pharmakologie von Pemigatinib (FGFR1-, FGFR2- und FGFR3-Hemmung) zugeschrieben, einschließlich Hyperphosphatämie, physärer Dysplasie und Weichteilmineralisation; einige dieser Befunde wurden bei Expositionen (AUC) unterhalb der therapeutischen Dosis beobachtet. Eine Mineralisation wurde in zahlreichen Geweben beobachtet, einschließlich Nieren, Magen, Arterien, Ovarien (nur bei Affen) und Augen (Hornhaut, nur bei Ratten). Die Weichteilmineralisation war nicht reversibel, während die physären Befunde und Knorpelbefunde reversibel waren. Darüber hinaus wurden Veränderungen des Knochenmarks (Ratten) und Nierenläsionen beobachtet.

### Genotoxizität

Pemigatinib war weder mutagen in einem bakteriellen Mutagenitätstest noch klastogen in einem *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest und führte in einem *In-vivo*-Mikronukleustest bei Ratten nicht zur Induktion von Knochenmark-Mikronuklei.

### Karzinogenität

Mit Pemigatinib wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

### Beeinträchtigung der Fertilität

Es wurden keine speziellen tierexperimentellen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Pemigatinib auf die Fertilität durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe führte die orale Verabreichung von Pemigatinib zu keinen dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane.

### Toxische Wirkung auf die Entwicklung

Bei Ratten führte die Verabreichung von Pemigatinib in einer Dosierung von  $\geq 0,3$  mg/kg/Tag im Zeitraum der Organogenese zu einem 100%igen Verlust nach Implantation. Bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg/Tag wurde eine Zunahme von fetalen Skelettfehlbildungen und Veränderungen der großen Blutgefäße, eine verminderte Verknöcherung und eine Abnahme des fetalen Körpergewichts beobachtet. Die Exposition bei dieser Dosis entspricht etwa 20 % der klinischen Exposition bei der maximal empfohlenen menschlichen Dosis von 13,5 mg, basierend auf der AUC.

### Sicherheitspharmakologie

*In-vitro* zeigte Pemigatinib eine IC<sub>50</sub> für die hERG-Hemmung  $> 8$   $\mu$ M (die höchste machbare Konzentration basierend auf der Löslichkeit), die  $> 360$ -fach höher ist als die klinische ungebundene C<sub>max</sub> im Steady-State bei einer Dosis von 13,5 mg. *In-vivo* gab es keine unerwünschten Befunde in den sicherheitspharmakologischen Untersuchungen von Pemigatinib, einschließlich *In-vivo*-Studien zur

Funktion der Atemwege und des Zentralnervensystems bei Ratten und kardiovaskulärer Studien bei Affen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose (E-460)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)  
Magnesiumstearat (E-572)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Al-Blisterverpackung mit 14 Tabletten. Faltschachtel mit 14 oder 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Pemazyre 4,5 mg Tabletten

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

### Pemazyre 9 mg Tabletten

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

### Pemazyre 13,5 mg Tabletten

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. März 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Februar 2023

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

Tjoapack Netherlands B.V.  
Nieuwe Donk 9  
4879 AC Etten-Leur  
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist und gemäß Artikel 14 a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemazyre bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, soll der Zulassungsinhaber die FIGHT-302 (INCB 54828-302)- Ergebnisse, eine Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib vs. Gemcitabin- plus Cisplatin-Chemotherapie bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Rearrangement, vorlegen.	Dezember 2026

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pemazyre 4,5 mg Tabletten  
Pemigatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 4,5 mg Pemigatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Tabletten  
28 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Carton for Austria and Belgium  
EXP  
Carton for Germany  
verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1535/001 14 Tabletten  
EU/1/21/1535/002 28 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Carton for Austria and Belgium  
Lot  
Carton for Germany  
Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Pemazyre 4,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pemazyre 4,5 mg Tabletten  
Pemigatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (als Incyte-Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pemazyre 9 mg Tabletten  
Pemigatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 9 mg Pemigatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Tabletten  
28 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Carton for Austria and Belgium  
EXP  
Carton for Germany  
verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1535/003 14 Tabletten  
EU/1/21/1535/004 28 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Carton for Austria and Belgium  
Lot  
Carton for Germany  
Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Pemazyre 9 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pemazyre 9 mg Tabletten  
Pemigatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (als Incyte-Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pemazyre 13,5 mg Tabletten  
Pemigatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 13,5 mg Pemigatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Tabletten  
28 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Carton for Austria and Belgium  
EXP  
Carton for Germany  
verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1535/005 14 Tabletten  
EU/1/21/1535/006 28 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Carton for Austria and Belgium  
Lot  
Carton for Germany  
Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Pemazyre 13,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pemazyre 13,5 mg Tabletten  
Pemigatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (als Incyte-Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### **Pemazyre 4,5 mg Tabletten** **Pemazyre 9 mg Tabletten** **Pemazyre 13,5 mg Tabletten** Pemigatinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Pemazyre und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pemazyre beachten?
3. Wie ist Pemazyre einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pemazyre aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Pemazyre und wofür wird es angewendet?**

Pemazyre enthält den Wirkstoff Pemigatinib, der zu einer Gruppe von Krebsmedikamenten, den sogenannten Tyrosinkinase-Hemmern, gehört. Es blockiert die Wirkung von Proteinen in der Zelle, die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Typen 1, 2 und 3 (FGFR1, FGFR2 und FGFR3) genannt werden und das Zellwachstum regulieren. Krebszellen können eine abnorme Form dieses Proteins aufweisen. Durch die Blockierung von FGFR kann Pemigatinib das Wachstum solcher Krebszellen verhindern.

Pemazyre wird verwendet:

- zur Behandlung von Erwachsenen mit Gallengangskarzinom (auch bekannt als Cholangiokarzinom), deren Krebszellen eine abnorme Form des FGFR2-Proteins aufweisen, und
- wenn sich der Krebs auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann und
- wenn die Behandlung mit anderen Arzneimitteln nicht mehr wirksam ist.

#### **2. Was sollten sie vor der Einnahme von Pemazyre beachten?**

**Pemazyre darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Pemigatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- Johanniskraut anwenden, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Pemazyre einnehmen, wenn Sie Folgendes haben:

- Ihnen wurde gesagt, dass bei Ihnen eine Zunahme oder Abnahme eines Minerals in Ihrem Blut vorliegt, das als Phosphor bezeichnet wird.
- Seh- oder Augenprobleme
- eine stark verminderte Leberfunktion. Ihre Behandlung muss möglicherweise angepasst werden.
- eine stark verminderte Nierenfunktion. Ihre Behandlung muss möglicherweise angepasst werden.
- Krebszellen, die sich in das Gehirn oder Rückenmark ausgebreitet haben

Augenuntersuchungen werden empfohlen:

- vor Beginn der Behandlung mit Pemazyre
- alle 2 Monate während der ersten 6 Monate der Behandlung
- danach alle 3 Monate oder sofort, wenn visuelle Symptome auftreten, einschließlich Lichtblitze, Sehstörungen oder dunkle Flecken.

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie irgendwelche Symptome hinsichtlich Ihres Sehvermögens bekommen.

Sie sollten auch feuchtigkeitsspendende Augentropfen oder -gele verwenden, um trockene Augen zu verhindern oder zu behandeln.

Pemazyre kann das ungeborene Kind schädigen. Eine wirksame Empfängnisverhütung muss während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Pemazyre bei gebärfähigen Frauen und bei Männern mit gebärfähigen Partnerinnen angewendet werden.

## Kinder und Jugendliche

Pemazyre sollte nicht an Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden. Es ist nicht bekannt, ob es in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

## Einnahme von Pemazyre zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Insbesondere sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, damit der Arzt entscheiden kann, ob Ihre Behandlung geändert werden muss:

- **Johanniskraut:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen. Sie dürfen während der Behandlung mit Pemazyre **kein** Johanniskraut einnehmen.
- Medikamente deren Wirkstoffnamen auf „-**prazol**“ enden: Diese werden verwendet um die Freisetzung von Magensäure zu reduzieren. Vermeiden Sie die Einnahme dieser Arzneimittel während der Behandlung mit Pemazyre
- **Itraconazol:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- **Rifampicin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose oder bestimmten anderen Infektionen
- **Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon:** Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie
- **Efavirenz:** Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion
- **Cyclophosphamid, Ifosfamid:** andere Arzneimittel zur Behandlung von Krebs
- **Methadon:** ein Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen oder zur Suchtbehandlung
- **Digoxin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen
- **Dabigatran:** ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln
- **Colchicin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Gichtanfällen

## Einnahme von Pemazyre zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Einnahme dieses Arzneimittels dürfen keine Grapefruits/Pampelmusen gegessen und es darf kein Grapefruit-/Pampelmusensaft getrunken werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Schwangerschaft**

Pemazyre kann das ungeborene Kind schädigen und sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt gibt Ihnen andere Anweisungen. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

- **Verhütungsberatung für Männer und Frauen**

Frauen, die mit Pemazyre behandelt werden, sollten nicht schwanger werden. Daher müssen Frauen, die schwanger werden könnten, während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Einnahme von Pemazyre eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung.

Männer sollten es vermeiden, ein Kind zu zeugen. Sie müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Pemazyre eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

- **Stillzeit**

Sie dürfen während der Behandlung mit Pemazyre und für mindestens 1 Woche nach der letzten Einnahme nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Pemazyre kann Nebenwirkungen wie Ermüdung oder Sehstörungen verursachen. Fahren Sie nicht Auto und bedienen Sie keine Maschinen, wenn dies geschieht.

### **3. Wie ist Pemazyre einzunehmen?**

Die Behandlung mit Pemazyre sollte von einem Arzt begonnen werden, der Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Gallengangskarzinom hat. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Die empfohlene Dosis beträgt**

1 Tablette Pemazyre 13,5 mg einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Einnahme von Pemazyre.

Die Behandlung wird nach dem gleichen Schema fortgesetzt: 14 Tage Pemazyre einmal täglich, gefolgt von 7 therapiefreien Tagen. Nehmen Sie Pemazyre während der 7 therapiefreien Tage nicht ein. Ihr Arzt wird die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen, falls erforderlich.

#### **Art der Anwendung**

Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser jeden Tag zur gleichen Zeit. Pemazyre kann mit dem Essen oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Tabletten dürfen nicht zerdrückt, gekaut, geteilt oder aufgelöst werden.

#### **Dauer der Anwendung**

Nehmen Sie Pemazyre so lange ein, wie es vom Arzt verordnet wurde.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Pemazyre eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mehr Pemazyre eingenommen haben, als Sie sollten.

### **Wenn Sie die Einnahme von Pemazyre vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis von Pemazyre über 4 Stunden oder mehr vergessen haben oder wenn Sie nach der Einnahme von Pemazyre erbrechen, nehmen Sie keine weitere Pemazyre-Tablette ein, um die vergessene Dosis nachzuholen. Nehmen Sie die nächste Dosis zur geplanten Uhrzeit ein.

### **Wenn Sie die Einnahme von Pemazyre abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Pemazyre nicht ab, ohne dies mit Ihrem Arzt zu besprechen, da dies den Therapieerfolg beeinträchtigen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der unten genannten schweren Nebenwirkung bemerken, **wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt**. Diese Nebenwirkungen können mit der folgenden Häufigkeit auftreten:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- niedriger Natriumgehalt im Blut; Symptome sind u. a. verminderte Denkfähigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Gleichgewichtsstörungen, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koma.
- Bluttests, die eine Erhöhung des Kreatinins zeigen, was auf Nierenprobleme hinweisen kann; normalerweise verursacht ein erhöhtes Kreatinin keine Symptome, aber Symptome von Nierenproblemen können Übelkeit und Veränderungen beim Wasserlassen sein.

**Andere Nebenwirkungen** können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- hohe oder niedrige Phosphatwerte in Bluttests
- Geschmacksstörungen
- trockene Augen
- Übelkeit
- Entzündung der Mundschleimhaut
- Durchfall
- Verstopfung
- Mundtrockenheit
- Hautreaktionen mit Rötung, Schwellung und Schmerzen an Handflächen und Fußsohlen, was als Hand-Fuß-Syndrom bezeichnet wird
- Nageltoxizität, einschließlich sich vom Nagelbett lösender Nägel, Nagelschmerzen, Nagelblutung, Brechen der Nägel, Farb- oder Texturveränderungen Ihrer Nägel, infizierte Haut um den Nagel
- Haarausfall
- trockene Haut
- Gelenkschmerzen
- Ermüdung

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ansammlung von Flüssigkeit unter der Netzhaut (der lichtempfindlichen Schicht auf der Rückseite des Auges)
- Entzündung der Hornhaut (der klaren äußeren Schicht des Auges)
- reduzierte Sehkraft
- Veränderungen der Wimpern, einschließlich abnorm langer Wimpern, eingewachsener Wimpern
- abnormaler Haarwuchs

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ablagerungen von Kalziumsalzen, die als (harte) Knötchen oder flächige Erhebungen in oder unter der Haut in allen Körperbereichen auftreten und Schmerzen und Geschwüre verursachen können.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Pemazyre aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und auf dem Umkarton nach EXP/verw. bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Pemazyre enthält**

- Der Wirkstoff ist Pemigatinib.  
Jede 4,5 mg Tablette enthält 4,5 mg Pemigatinib.  
Jede 9 mg Tablette enthält 9 mg Pemigatinib.  
Jede 13,5 mg Tablette enthält 13,5 mg Pemigatinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Magnesiumstearat.

### **Wie Pemazyre aussieht und Inhalt der Packung**

Pemazyre 4,5 mg Tabletten sind rund, weiß bis cremefarben mit „I“-Prägung auf der einen Seite und „4.5“-Prägung auf der anderen Seite.

Pemazyre 9 mg Tabletten sind oval, weiß bis cremefarben mit „I“-Prägung auf der einen Seite und „9“-Prägung auf der anderen Seite.

Pemazyre 13,5 mg Tabletten sind rund, weiß bis cremefarben mit „I“-Prägung auf der einen Seite und „13.5“-Prägung auf der anderen Seite.

Die Tabletten werden in Blisterpackungen mit 14 Tabletten geliefert. Der Umkarton enthält 14 oder 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**Hersteller**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9  
4879 AC Etten-Leur  
Niederlande

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

**Weitere Informationsquellen**

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

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Pemigatinib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der Datenlage zur kutanen Kalzifizierung aus klinischen Studien, darunter einige Fälle in einem engen zeitlichen Zusammenhang, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Pemigatinib und kutaner Kalzifizierung zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Pemigatinib-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Pemigatinib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Pemigatinib enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.