

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemazyre 4,5 mg tabletid
Pemazyre 9 mg tabletid
Pemazyre 13,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pemazyre 4,5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 4,5 mg pemigatiniibi.

Pemazyre 9 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 9 mg pemigatiniibi.

Pemazyre 13,5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 13,5 mg pemigatiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Pemazyre 4,5 mg tabletid
Ümmargune (5,8 mm), valge kuni valkjas tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „I“ ja teisel küljel „4,5“.

Pemazyre 9 mg tabletid
Ovaalne (10 × 5 mm), valge kuni valkjas tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „I“ ja teisel küljel „9“.

Pemazyre 13,5 mg tabletid
Ümmargune (8,5 mm), valge kuni valkjas tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „I“ ja teisel küljel „13,5“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pemazyre'i monoterapia on näidustatud täiskasvanutele, kellel on fibroblastide kasvufaktori retseptori 2 (FGFR2) fuseerumise või ümberkorraldumisega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline kolangiokartsinoom, mis on vähemalt ühe varasema süsteemse ravikuuri järel progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kellel on kogemusi sapiteede vähiga patsientide diagnoosimisel ja ravimisel.

FGFR 2 fusiooni positiivne staatus peab olema teada enne Pemazyre'iga ravi alustamist. Kasvajaproovis tuleb FGFR 2 fusioonpositiivsuse hindamine läbi viia asjakohase diagnostilise testiga.

Annustamine

Soovitav annus on 13,5 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravivaba periood.

Kui pemigatiniibi annus ununeb 4 või enama tunni jooksul või kui pärast annuse võtmist tekib oksendamine, ei tohi täiendavat annust manustada ja annustamist tuleb jätkata järgmise kavandatud annusega.

Ravi tuleb jätkata, kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse sümptomite ilmnemiseni.

Kõigil patsientidel tuleb alustada madala fosfaadisisaldusega dieediga, kui seerumi fosfaaditase on $> 5,5$ mg/dl, ja kaaluda fosfaaditaset langetava ravi lisamist, kui tase on > 7 mg/dl. Fosfaaditaset alandava ravi annust tuleb kohandada seni, kuni fosfaaditase langeb alla 7 mg/dl. Pikaajaline hüperfosfateemia võib põhjustada kaltsiumfosfaadi kristallide sadestumist, mis võib põhjustada hüpokaltseemiat, pehmete kudede mineraliseerumist, lihaskrampe, krampihooge, QT-intervalli pikendamist ja arütmiaid (vt lõik 4.4).

Pemazyre'i ravipauside ajal või kui seerumi fosfaaditase langeb alla normipiiri, tuleks kaaluda fosfaadisisaldust langetava ravi ja dieedi lõpetamist. Raske hüpofosfateemia võib põhjustada segasust, krampihooge, fokaalseid neuroloogilisi leide, südamepuudulikkust, hingamispuudulikkust, lihasnõrkust, rabdomüolüüsi ja hemolüütilist aneemiat (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine ravimi koostoime tõttu

Pemigatiniibi kasutamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga

Ravi ajal pemigatiniibiga tuleb vältida tugevate CYP3A4 inhibiitorite, sealhulgas greipfruudi mahla, samaaegset kasutamist. Kui samaaegne manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on vajalik, tuleb 13,5 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas võtvate patsientide annust vähendada 9 mg-ni üks kord ööpäevas ja 9 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas tarvitavate patsientide annust 4,5-ni mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Toksilisuse haldamine

Toksilisuse haldamiseks tuleb kaaluda annuse muutmist või katkestamist.

Pemigatiniibi annuse vähendamise tasemed on kokku võetud tabelis 1.

Tabel 1: Soovitavad pemigatiniibi annuse vähendamise tasemed

Annus	Annuse vähendamise tasemed	
	Esmakordne	Teisel korral
13,5 mg suu kaudu üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravivaba periood	9 mg suu kaudu üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravivaba periood	4,5 mg suu kaudu üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravivaba periood

Ravi tuleb lõplikult katkestada, kui patsient ei talu 4,5 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas.

Annuse muutmine hüperfosfateemia korral on toodud tabelis 2.

Tabel 2: Hüperfosfateemia korral annuse muutmine

Kõrvaltoime	Pemigatiniibi annuse muutmine
> 5,5 mg/dl kuni ≤ 7 mg/dl	Pemigatiniibiga tuleb jätkata praeguses annuses.
> 7 mg/dl kuni ≤ 10 mg/dl	- Pemigatiniibi manustamist tuleb jätkata praegusel annusel, alustada fosfaaditaset langetavat ravi, kontrollida seerumi fosfaate iganädalaselt, vajadusel kohandada fosfaaditaset alandava ravi annust, kuni tase taastub tasemeni < 7 mg/dl. - Pemigatiniibi kasutamine tuleb peatada, kui tase ei taastu 2 nädala jooksul pärast fosfaaditaset alandava ravi alustamist tasemeni < 7 mg/dl. Pemigatiniibi ja fosfaaditaset langetava raviga tuleb uuesti alustada sama annusega, kui tase on tagasi < 7 mg/dl. - Kui fosfaate alandava raviga seerumi fosfaadisisaldus > 7 mg/dl kordub, tuleb pemigatiniibi 1 annuse võrra vähendada.
> 10 mg/dl	- Pemigatiniibi manustamist tuleb jätkata praegusel annusel, alustada fosfaate langetavat ravi, kontrollida seerumi fosfaate iganädalaselt ja vajadusel kohandada fosfaaditaset alandava ravi annust, kuni tase taastub tasemeni < 7 mg/dl. - Pemigatiniibi kasutamine tuleb peatada, kui selle tase püsib 1 nädala jooksul > 10 mg/dl. Pemigatiniibi ja fosfaate alandavat raviga tuleb uuesti alustada 1 annuse võrra madalamal, kui seerumi fosfaadi sisaldus on < 7 mg/dl. - Kui pärast 2 annuse vähendamist kordub seerumi fosfaaditase > 10 mg/dl, tuleb pemigatiniibi kasutamine lõplikult katkestada.

Annuse muutmine võrkkesta seroosse irdumise tekkimisel on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Võrkkesta seroosse irdumise tekkimisel annuse muutmine

Kõrvaltoime	Pemigatiniibi annuse muutmine
Asümptomaatiline	Pemigatiniibiga tuleb jätkata praeguses annuses. Seire peaks toimuma vastavalt lõigus 4.4 kirjeldatule.
Mõõdukas nägemisteravuse langus (parim korrigeeritud nägemisteravus 20/40 või parem või algtasemest ≤ 3 rida vähenenud nägemine); piirab igapäevaelu instrumentaalseid tegevusi	- Pemigatiniibi manustamine tuleb kuni lahenemiseni peatada. Kui hilisemal uurimisel on see paranenud, tuleb pemigatiniibi kasutamist jätkata järgmisel väiksema annuse tasemel. - Kui see kordub, sümptomid püsivad või läbivaatuse tulemus ei parane, tuleks kaaluda kliinilise seisundi alusel pemigatiniibi lõplikku katkestamist.
Oluline nägemisteravuse langus (parim korrigeeritud nägemisteravus alla 20/40 või algtasemest > 3 rida vähenenud nägemine kuni tasemeni 20/200); piirab igapäevaelu instrumentaalseid tegevusi	- Pemigatiniibi manustamine tuleb kuni lahenemiseni peatada. Kui hilisemal läbivaatusel on see paranenud, tuleb pemigatiniibi kasutamist jätkata 2 annust väiksemal tasemel. - Kui see kordub, sümptomid püsivad või läbivaatuse tulemus ei parane, tuleks kaaluda kliinilise seisundi alusel pemigatiniibi lõplikku katkestamist.
Kahjustatud silma nägemisteravus on halvem kui 20/200; piirab igapäevaelu	- Pemigatiniibi manustamine tuleb kuni lahenemiseni peatada. Kui hilisemal läbivaatusel on see paranenud, tuleb pemigatiniibi kasutamist jätkata 2 annust väiksemal tasemel. - Kui see kordub, sümptomid püsivad või läbivaatuse tulemus ei parane, tuleks kaaluda kliinilise seisundi alusel pemigatiniibi lõplikku katkestamist.

Eirirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel on pemigatiniibi annus sama kui noorematel täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (*End Stage Renal Disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientidel tuleb 13,5 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas annust vähendada 9 mg-ni üks kord ööpäevas ja 9 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas annust 4,5 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb 13,5 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas annust vähendada 9 mg-ni üks kord ööpäevas ja 9 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas annust 4,5 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lapsed

Pemazyre'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pemazyre on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Tablette tuleb võtta iga päeva ligikaudu samal kellaajal. Patsiendid ei tohiks tablette purustada, närida, tükeldada ega lahustada. Pemigatiniibi võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne kasutamine naistepunaga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperfosfateemia

Hüperfosfateemia on farmakodünaamiline toime, mida oodatakse pemigatiniibi manustamisel (vt lõik 5.1). Pikaajaline hüperfosfateemia võib põhjustada kaltsiumfosfaadi kristallide sadestumist, mis võib põhjustada hüpokaltseemiat, pehmete kudede mineraliseerumist, aneemiat, sekundaarset hüperparatüreoidismi, lihaskrampe, krampihooge, QT-intervalli pikenemist ja arütmiaid (vt lõik 4.2). Pemigatiniibiga ravimisel on täheldatud pehmete kudede mineraliseerumist, sealhulgas naha lupjumist, kaltsinoosi ja mitteureemilist kaltsifülaksiat.

Hüperfosfateemia ravisoovitused hõlmavad fosfaatide piiramist toidus, fosfaaditaset langetava ravi määramist ja vajaduse korral annuse muutmist (vt lõik 4.2).

Fosfaate alandavat ravi kasutas 19% patsientidest pemigatiniibiga ravimise ajal (vt lõik 4.8).

Hüpofosfateemia

Pemigatiniibi ravipauside ajal või kui seerumi fosfaaditase langeb alla normipiiri, tuleks kaaluda fosfaadisaldust langetava ravi ja dieedi lõpetamist. Raske hüpofosfateemia võib põhjustada segasust, krampihooge, fokaalseid neuroloogilisi leide, südamepuudulikkust, hingamispuudulikkust, lihasnõrkust, rabdomüolüüsi ja hemolüütilist aneemiat (vt lõik 4.2). Hüpofosfateemia reaktsioonid olid ≥ 3 . aste 14,3% osalejatest. Ükski juhtumitest ei olnud tõsine, ei põhjustanud ravi katkestamist või annuse vähendamist. Manustamine katkestati 1,4% osalejatest.

Hüperfosfateemia või hüpofosfateemiaga patsientidele on soovitatav luu mineralisatsiooni düsregulatsiooni täiendav hoolikas jälgimine ja uurimine.

Võrkkesta seroosne irdumine

Pemigatiniib võib põhjustada seroosseid võrkkesta irdumisreaktsioone, millel võivad esineda sellised sümptomid nagu ähmane nägemine, optilised hõljud või fotopsia (vt lõik 4.8). See võib mõjutada teatud patsientide autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.7).

Oftalmoloogiline läbivaatus, sealhulgas optiline koherenttomograafia (*optical coherence tomography*, OCT), tuleb läbi viia enne ravi alustamist ja esimese 6 ravikuu jooksul iga 2 kuu tagant, pärast seda iga 3 kuu tagant ja visuaalsete sümptomite ilmnemisel erakorraliselt. Võrkkesta seroosse irdumise reaktsioonide korral tuleb järgida annuse muutmise juhiseid (vt lõik 4.2).

Kliinilise uuringu läbiviimise ajal ei olnud rutiinset jälgimist, sealhulgas OCT, et tuvastada võrkkesta asümptomaatilist serooset irdumist; seetõttu pole pemigatiniibiga asümptomaatilise seroosse võrkkesta irdumise esinemissagedus teada.

Hoolikalt tuleb hinnata patsiente, kellel on kliiniliselt olulised meditsiinilised silma kahjustused, nagu võrkkesta häired, sealhulgas, kuid mitte ainult, tsentraalne seroosne retinopaatia, maakula/võrkkesta degeneratsioon, diabeetiline retinopaatia ja võrkkesta varasem irdumine.

Kuiva silma sündroom

Pemigatiniib võib põhjustada silmade kuivust (vt lõik 4.8). Vajadusel peaksid silmade kuivuse vältimiseks või raviks kasutama niisutavaid silmatilku.

Embrüo-loote toksilisus

Loomade reproduktiivsusuuringus leitud toimemehhanismi ja leidude põhjal (vt lõik 5.3) võib pemigatiniib rasedale manustamisel loodet kahjustada. Rasedaid tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele. Fertiilses eas naised peavad pemigatiniibi tarvitamise ajal ja kuni 1 kuu pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meessoost patsientidel, kellel on fertiilses eas naispartnerid, tuleb pemigatiniibiga ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast viimast annust kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Kreatiniinisalduse suurenemine veres

Pemigatiniib võib suurendada kreatiniini sisaldust seerumis, vähendades kreatiniini sekretsiooni neerutuubulitest; see võib ilmneda renaalsete transporterite OCT2 ja MATE1 pärssimise tõttu ega pruugi mõjutada glomerulaarfunktsiooni. Esimese tsükli jooksul tõusis seerumi kreatiniinisaldus (keskmine tõus 0,2 mg/dl) ja saavutas stabiilse seisundi 8. päevaks ning vähenes seejärel 7-päevase ravipausi vältel (vt lõik 4.8). Kui täheldatakse seerumi kreatiniini püsivat tõusu, tuleks kaaluda neerufunktsiooni määramise alternatiivseid markereid.

Kombinatsioon prootonpumba inhibiitoritega

Pemigatiniibi samaaegset kasutamist prootonpumba inhibiitoritega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Pemigatiniibi samaaegne kasutamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nõuab annuse kohandamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Patsientidel tuleb soovitada pemigatiniibi võtmise ajal vältida greipfruudi söömist või greipfruudi mahla joomist.

Kombinatsioon tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega

Pemigatiniibi ei soovitata kasutada koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega (vt lõik 4.5).

Kesknärvisüsteemi metastaasid

Kuna ravimata või progresseeruvad aju / kesknärvisüsteemi metastaasid ei olnud uuringus lubatud, ei ole selle populatsiooni efektiivsust hinnatud ja annuse soovitusi ei saa anda, kuid eeldatavasti on pemigatiniibi vere-aju barjääri läbimise määr madal (vt lõik 5.3).

Rasestumisvastased vahendid

Loomade reproduktiivsusuuringus leitud toimemehhanismi põhjal võib Pemazyre rasedale manustamine kahjustada loodet. Pemazyre'iga ravi saavatel fertiilses eas naistel on soovitatav rasestumisest hoiduda ning Pemazyre'iga ravi saavatel meestel on soovitatav ravi ajal last mitte eostada. Fertiiises eas naistel ja fertiilses eas naispartneritega meestel tuleb Pemazyre'iga ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Rasedustest

Raseduse välistamiseks tuleb enne ravi alustamist teha rasedustest.

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed pemigatiniibile

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Tugev CYP3A4 inhibiitor (itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas) suurendas pemigatiniibi AUC geomeetrilist keskmist 88% (90% CI 75%, 103%), mis võib suurendada pemigatiniibiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskust. Patsientidel, kes võtavad 13,5 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas, tuleb annust vähendada 9 mg-ni üks kord ööpäevas ja patsientidel, kes võtavad 9 mg pemigatiniibi üks kord ööpäevas, tuleb annust vähendada 4,5 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

CYP3A4 indutseerijad

Tugev CYP3A4 indutseerija (rifampiin 600 mg üks kord ööpäevas) vähendas pemigatiniibi AUC geomeetrilist keskmist 85% (90% CI 84%, 86%), mis võib vähendada pemigatiniibi efektiivsust. Pemigatiniibiga ravimisel tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, rifampitsiin) samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4). Pemigatiniibi samaaegne kasutamine naistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Vajadusel tuleb hoolika järelevalve all kasutada teisi ensüümi indutseerijaid (nt efavirens).

Prootonpumba inhibiitorid

Pemigatiniibi geomeetrilised keskmised suhtarvud (90% CI) C_{max} ja AUC olid vastavalt 65,3% (54,7, 78,0) ja 92,1% (88,6, 95,8), kui seda manustati tervetele isikutele koos esomeprasooliga (prootonpumba inhibiitor) võrreldes ainult pemigatiniibiga. Prootonpumba inhibiitoriga (esomeprasool) koosmanustamine ei põhjustanud kliiniliselt olulist muutust pemigatiniibi ekspositsioonis.

Samas enam kui kolmandikul patsientidest, kellele manustati prootonpumba inhibiitoreid, täheldati pemigatiniibi ekspositsiooni olulist vähenemist. Pemigatiniibi saavatel patsientidel tuleb vältida prootonpumba inhibiitoreid (vt lõik 4.4).

H₂-retseptori antagonistid

Ranitidiiniga koosmanustamine ei põhjustanud kliiniliselt olulist muutust pemigatiniibi ekspositsioonis.

Pemigatiniibi toime teistele ravimitele

Pemigatiniibi toime CYP2B6 substraatidele

In vitro uuringud näitavad, et pemigatiniib indutseerib CYP2B6. Pemigatiniibi samaaegne manustamine koos CYP2B6 substraatidega (nt tsüklofosfamiid, ifosfamiid, metadoon, efavirens) võib vähendada nende ekspositsiooni. Pemigatiniibi manustamisel koos nende ravimite või mõne kitsa terapeutilise indeksiga CYP2B6 substraadiga on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine.

Pemigatiniibi mõju P-gp substraatidele

In vitro on pemigatiniib P-gp inhibiitor. Pemigatiniibi samaaegne manustamine koos P-gp substraatidega (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin) võib suurendada nende ekspositsiooni ja seega toksilisust. Enne või pärast kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatide manustamist peab vahe pemigatiniibi manustamisega olema vähemalt 6 tundi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel / fertiilses eas naised

Loomade reproduktiivsusuuringus leitud toimetehhanismi põhjal võib pemigatiniibi rasedale manustamine kahjustada loodet. Pemigatiniibiga ravitavatel fertiilses eas naistel on soovitatav rasestumisest hoiduda ning pemigatiniibiga ravitavatel meestel on soovitatav ravi ajal last mitte eostada. Fertiilses eas naistel ja fertiilses eas naispartneritega meestel tuleb pemigatiniibiga ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna pemigatiniibi toimet kontratseptiivide metabolismile ja efektiivsusele ei ole uuritud, tuleb raseduse vältimiseks teise kontratseptsioonimeetodina kasutada barjäärimeetodit.

Rasedus

Pemigatiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Loomkatsete ja pemigatiniibi farmakoloogiliste andmete põhjal ei tohi Pemazyre kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naiste kliiniline seisund nõuab ravi pemigatiniibiga. Raseduse vältimiseks tuleb enne ravi alustamist teha rasedustest.

Imetamine

Ei ole teada, kas pemigatiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Imetamine tuleb Pemazyre'iga ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist katkestada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed pemigapemigatiniibi mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomade viljakuse uuringuid pemigatiniibiga ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3). Pemigatiniibi farmakoloogia põhjal ei saa välistada meeste ja naiste viljakuse halvenemist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pemigatiniib mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pemigatiniibiga on seostatud selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus ja nägemishäired. Seetõttu tuleb autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid hüperfosfateemia (60,5%), alopeetsia (49,7%), kõhulahtisus (47,6%), küünte toksilisus (44,9%), väsimus (43,5%), iiveldus (41,5%), stomatiit (38,1%), kõhukinnisus (36,7%), düsgeusia (36,1%), suukuivus (34,0%), artralgia (29,9%), silmade kuivus (27,9%), hüpofosfateemia (23,8%), naha kuivus (21,8%) ja peopesa-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom (16,3%).

Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid hüponatreemia (2,0%) ja vere kreatiniinisalduse tõus (1,4%). Ükski tõsine kõrvaltoime ei viinud pemigatiniibi annuse vähendamiseni. Hüponatreemia üks tõsine kõrvaltoime (0,7%) põhjustas annuse katkestamise. Vere kreatiniini tõusu üks tõsine kõrvaltoime (0,7%) põhjustas annuse katkestamise.

Silma kahjustuste tõsised kõrvaltoimed olid võrkkesta irdumine (0,7%), mittearteriitiline optiline isheemiline neuropaatia (0,7%) ja võrkkesta arteri oklusioon (0,7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud tabelis 4. Sageduskategooriad on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Ainevahetus-ja toitumishäired	Väga sage	Hüponatreemia, hüperfosfateemia ^a , hüpofosfateemia ^b
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düsgeusia
Silma kahjustused	Väga sage	Kuivsilmsus
	Sage	Võrkkesta seroosne irdumine ^c , punktkeratiit, nägemise hägunemine, trihhiaas
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, stomatiit, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Palmar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, küünte toksilisus ^d , alopeetsia, naha kuivus
	Sage	Ebanormaalne karvakasv
	Aeg-ajalt	Naha kaltsifikatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesvalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
Uuringud	Väga sage	Kreatiniinisalduse suurenemine veres

^a Sisaldab hüperfosfateemiat ja vere fosforisisalduse suurenemist. Vt lõik „Hüperfosfateemia“ allpool.

^b Sisaldab hüperfosfateemiat ja vere fosforisisalduse suurenemist

^c Sisaldab võrkkesta serooset irdumist, võrkkesta irdumist, võrkkesta pigmenteerunud epiteeli irdumist, võrkkesta paksenemist, subretinaalset vedelikku, korioretinaalseid volte, korioretinaalset armi ja makulopaatiat. Vt allpool „Võrkkesta seroosne irdumine“.

^d Sisaldab küünte toksilisust, küünte häiret, küünte värvimuutust, küünte düstroofiat, küünte hüpertroofiat, küünte vaod, küünte nakatumist, onühhalgia, onühhoklaasi, onühholüüsi, onühhomadeesi, onühhomükoosi ja paronühhia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüperfosfateemia

Hüperfosfateemiast teatati 60,5% kõigist pemigatiniibiga ravitud patsientidest. Hüperfosfateemiat üle 7 mg/dl ja 10 mg/dl koges vastavalt 27,2% ja 0,7% patsientidest. Hüperfosfateemia areneb tavaliselt esimese 15 päeva jooksul.

Ükski reaktsioonidest ei olnud raskusastmelt ≥ 3 . raskusaste, tõsine ega põhjustanud pemigatiniibi kasutamise lõpetamist. Annust katkestati 1,4% patsientidest ja vähendati 0,7% patsientidest. Need tulemused näitavad, et toiduga fosfaatide piiramine ja/või fosfaate langetava ravi manustamine koos 1-nädalase annusepuhkusega olid tõhusad strateegiad pemigatiniibi sihtmärgiks oleva toime juhtimiseks.

Soovitused hüperfosfateemia raviks on toodud lõikudes 4.2 ja 4.4.

Võrkkesta seroosne irdumine

Seerumi võrkkesta irdumist esines 4,8% kõigist pemigatiniibiga ravitud patsientidest. Reaktsioonide raskusaste oli tavaliselt 1. või 2. aste (4,1%); ≥ 3 . raskusaste ja tõsised reaktsioonid hõlmasid võrkkesta irdumist 1 patsiendil (0,7%). Kaks kõrvaltoimet – võrkkesta irdumine (0,7%) ja võrkkesta pigmendi epiteeli irdumine (0,7%) – viisid annuse katkestamiseni. Ükski reaktsioon ei põhjustanud annuse vähendamist ega ravi katkestamist.

Võrkkesta seroosse irdumise ravisoovitused on toodud lõikudes 4.2 ja 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Pemigatiniibi üleannustamise kohta puudub teave.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EN02.

Pemigatiniib on FGFR1, 2 ja 3 kinaasi inhibiitor, mis pärsib FGFR fosforüülimist ja signaaliülekanne ning vähendab rakkude elujõulisust rakkudes, mis ekspresseerivad FGFR geneetilisi muutusi, sealhulgas punktmutatsioone, amplifikatsioone ja fuseerumist või ümberkorraldumisi. FGFR2 fuseerunud / ümberkorraldumised on tugevad onkogeensed draiverid ja on kõige tavalisemad FGFR muutused, mis esinevad peaaegu eranditult 10...16% intrahepaatilise kolangiokartsinoomi korral.

Farmakodünaamilised toimed

Seerumi fosfaat

FGFR inhibeerimise tagajärjel suurendas pemigatiniib seerumi fosfaaditaset. Pemigatiniibi kliinilistes uuringutes lubati hüperfosfateemia ravimiseks fosfaate langetavat ravi ja annuse muutmist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Kliinilised uuringud

FIGHT-202 oli mitmekeskuseline, avatud, üheharuline uuring, et hinnata Pemazyre'i efektiivsust ja ohutust varem ravitud patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud / metastaatiline või kirurgiliselt ravimatu kolangiokartsinoom. Efektiivsusgrupp koosnes 108 patsiendist (107 intrahepaatilise haigusega patsiendist), kes olid progresseerunud vähemalt ühe eelneva ravi järel ja kellel oli FGFR2 fuseerumine või ümberkorraldumine, nagu on kindlaks tehtud kesklaboris tehtud testi abil.

Patsiendid said Pemazyre'i 21-päevaste tsüklitena, mis koosnesid suukaudsest annusest 13,5 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgnes 7-päevane ravi katkestamine. Pemazyre'ini manustati kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute toksiliste toimete avaldumiseni. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR), mille sõltumatu hindamiskomisjon (*independent review committee*, IRC) määras vastavalt RECIST v1.1-le.

Vanuse mediaan oli 55,5 aastat (vahemik 26...77 aastat), 23,1% oli vanuses ≥ 65 aastat, 61,1% olid naised ja 73,1% olid heledanahalised. Enamikul (95,4%) patsientidest oli ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ravieelselt 0 (42,6%) või 1 (52,8%). Kõigil patsientidel oli tehtud vähemalt 1 varasem süsteemne ravikuur, 27,8% oli saanud 2 varasemat ravikuuri ja 12,0% 3 või enam varasemat ravikuuri. 96 protsenti patsientidest oli eelnevalt saanud platinapõhist ravi, sealhulgas 78% gemtsitabiini / tsisplatiini.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 5.

Ravivastuseni kulunud aja mediaan oli 2,69 kuud (vahemik 0,7...16,6 kuud).

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused

	Kohort A (FGFR2 fuseerumine või ümberkorraldumine) Efektiivsuse hinnanguline populatsioon (N = 108)
ORR (95% CI)	37,0% (27,94; 46,86)
Täielik ravivastus (N)	2,8% (3)
Osaline ravivastus (N)	34,3% (37)
Ravivastuse mediaanne kestus – kuudes (95% CI) ^a	9,13 (6,01; 14,49)
Kaplan-Meieri hinnang ravivastuse kestusele (95% CI)	
3 kuud	100,0 (100,0; 100,0)
6 kuud	67,8 (50,4; 80,3)
9 kuud	50,5 (33,3; 65,4)
12 kuud	41,2 (24,8; 56,8)

ORR-CR+PR

CI: usaldusvahemik.

Märkus. Andmed pärinevad IRC-st RECIST v1.1 kohta ja kinnitatakse täielikke ja osalisi vastuseid.

^a 95% CI arvutati Brookmeyer'i ja Crowley meetodil

Eakad patsiendid

Pemigatiniibi kliinilises uuringus oli 23,1% patsientidest 65-aastased ja vanemad ning 4,6% patsientidest 75-aastased ja vanemad. Nendel patsientidel ja alla 65-aastastel patsientidel efektiivsus ei erinenud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Pemazyre'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kolangiokartsinoomi korral. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemigatiniibi farmakokineetika on lineaarne vahemikus 1 kuni 20 mg. Pärast suukaudset 13,5 mg Pemazyre'i manustamist üks kord ööpäevas saavutati tasakaaluseisund 4. päevaks geomeetrilise keskmise akumulatsioonisuhtega 1,6. Geomeetriline keskmine püsiseisundi AUC_{0-24h} oli $2620 \text{ nM} \times h$ (54% CV) ja C_{max} oli 236 nM (56% CV) 13,5 mg üks kord ööpäevas.

Imendumine

Plasma maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aja (t_{max}) mediaan oli 1 kuni 2 tundi.

Pärast rasvarikka ja kõrge kalorsusega söögikorra (800 kalorit kuni 1000 kalorit ja umbes 50% rasva sisaldava toidukorra kogu kalorisaldusest toidus) manustamist pemigatiniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Jaotumine

Pemigatiniib seondub 90,6% inimese plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Vähiga patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala hinnanguliselt 235 l (60,8%).

Biotransformatsioon

In vitro metaboliseerub pemigatiniib peamiselt CYP3A4 kaudu. Pärast 13,5 mg radioaktiivselt märgistatud pemigatiniibi ühekordse annuse suukaudset manustamist oli muutumatu pemigatiniib peamine ravimiga seotud osa plasmas ja metaboliite > 10% kogu ringlevast radioaktiivsusest ei täheldatud.

Eritumine

Pärast pemigatiniibi suukaudset manustamist 13,5 mg üks kord ööpäevas oli vähihaigetel eliminatsiooni poolväärtusaja ($t_{1/2}$) geomeetriline keskmine 15,4 (51,6% CV) tundi ja näiva kliirensi geomeetriline keskmine (CL/F) 10,6 l/h (54% CV).

Eritamine

Pärast radioaktiivselt märgistatud pemigatiniibi ühekordset suukaudset annust eritus 82,4% annusest väljaheitega (1,4% muutumatul kujul) ja 12,6% uriiniga (1% muutumatul kujul).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju pemigatiniibi farmakokineetikale hinnati neerukahjustuse uuringus normaalse neerufunktsiooniga ($GFR \geq 90$ ml/min), raske neerufunktsiooni kahjustusega ($GFR < 30$ ml/min ja mitte hemodialüüsil) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega (*End Stage Renal Disease*, ESRD) ($GFR < 30$ ml/min ja hemodialüüsil) isikutel. Raske neerukahjustusega katsealustel olid geomeetriliste keskmiste suhe (90% CI) võrreldes normaalsete kontrollidega 64,6% (44,1%, 94,4%) C_{max} korral ja 159% (95,4%, 264%) $AUC_{0-\infty}$ korral. Patsientidel, kellel oli enne hemodialüüsi ESRD, olid geomeetriliste keskmiste suhe (90% CI) 77,5% (51,2%, 118%) C_{max} korral ja 76,8% (54,0%, 109%) $AUC_{0-\infty}$ korral. Pealegi olid hemodialüüsi järgselt ESRD-ga osalejate geomeetriliste keskmiste suhe (90% CI) 90,0% (59,3%, 137%) C_{max} korral ja 91,3% (64,1%, 130%) $AUC_{0-\infty}$ korral. Nende tulemuste põhjal tuleb raske neerukahjustusega patsientidel pemigatiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju pemigatiniibi farmakokineetikale hinnati maksakahjustuse uuringus normaalse maksafunktsiooniga, mõõduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega isikutel. Mõõduka maksakahjustusega katsealustel olid geomeetriliste keskmiste suhe (90% CI) võrreldes normaalsete kontrollidega 96,7% (59,4%, 157%) C_{max} korral ja 146% (100%, 212%) $AUC_{0-\infty}$ korral. Raske maksakahjustusega isikutel oli GMR (90% CI) 94,2% (68,9%, 129%) C_{max} korral ja 174% (116%, 261%) $AUC_{0-\infty}$ korral. Nende tulemuste põhjal ei soovitata kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel annust kohandada. Nende tulemuste põhjal tuleb raske maksakahjustusega patsientidel pemigatiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Koostoimed

CYP substraadid

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides olev pemigatiniib ei ole CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor ega CYP1A2 ja CYP3A4 indutseerija.

Transporterid

Pemigatiniib on nii P-gp kui ka BCRP substraat. Eeldatavasti ei mõjuta P-gp või BCRP inhibiitorid pemigatiniibi ekspositsiooni kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

In vitro on pemigatiniib OATP1B3, OCT2 ja MATE1 inhibiitor. OCT2 pärssimine võib suurendada seerumi kreatiniini taset.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Kõige silmatorkavamad leiud nii rottidel kui ka ahvidel pärast pemigatiniibi korduvat annustamist olid seotud pemigatiniibi kavandatud farmakoloogiaga (FGFR1, FGFR2 ja FGFR3 inhibeerimine), sealhulgas hüperfosfateemia, füüsilise düsplaasia ja pehmete kudede mineralisatsioon; mõnda neist leidudest täheldati terapeutilisest madalama ekspositsiooni (AUC) korral. Mineraliseerumist täheldati paljudes kudedes, sealhulgas neerud, magu, arterid, munasarjad (ainult ahvil) ja silmad (sarvkest, ainult rottil). Pehmete kudede mineraliseerumine ei olnud pöörduv, samas kui kasvuplaadi ja kõhre leiud olid pöörduvad. Lisaks täheldati muutusi luuüdis (rottidel) ja neerukahjustusi.

Genotoksilisus

Pemigatiniib ei olnud mutageenne bakteriaalse mutageensuse analüüsis ega olnud klastogeenne *in vitro* kromosoomi aberratsioonianalüüsis. See ei põhjustanud luuüdi mikrotuumade indutseerimist rottide *in vivo* mikrotuumade analüüsis.

Kantserogeensus

Pemigatiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Fertiilsuse kahjustus

Spetsiifilisi loomkatseid ei ole läbi viidud, et hinnata pemigatiniibi toimet viljakusele. Korduvannuse toksilisuse uuringutes ei põhjustanud pemigatiniibi suukaudne manustamine annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid meeste ja naiste reproduktiivorganitele.

Arenguga seotud toksilisus

Rottidel põhjustas organogeneesi perioodil pemigatiniibi manustamine annuses $\geq 0,3$ mg/kg ööpäevas 100% implanteerumise järgse katkemise. Annuse 0,1 mg/kg ööpäevas korral täheldati loote skeleti väärarengute ja peamiste veresoonte variatsioonide suurenemist, luustumise vähenemist ja loote kehakaalu vähenemist. AUC põhjal on kokkupuude selle annusega ligikaudu 20% kliinilisest ekspositsioonist inimese maksimaalse soovitatud annuse 13,5 mg korral.

Farmakoloogiline ohutus

In vitro näitas pemigatiniib, et hERG inhibeerimise IC₅₀ oli $> 8 \mu\text{M}$ (kõrgeim võimalik kontsentratsioon lahustuvuse põhjal), see on > 360 korda suurem kui kliinilise tasakaalukontsentratsiooni seondumata C_{max} 13,5 mg annuse korral. *In vivo* ei esinenud kahjulikke tulemusi pemigatiniibi farmakoloogilises ohutushinnangus, sealhulgas *in vivo* hingamisteede ja kesknärvisüsteemi funktsiooni uuringutes rottidel ja kardiovaskulaarses uuringus ahvidega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E-460)
Naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)
Magneesiumstearaat (E-572)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Al blister, mis sisaldab 14 tabletti. Pappkarp sisaldab 14 või 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Pemazyre 4,5 mg tabletid
EU/1/21/1535/001
EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg tabletid
EU/1/21/1535/003
EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13,5 mg tabletid
EU/1/21/1535/005
EU/1/21/1535/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. märts 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. veebruar 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE-JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE-JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artikli 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Pemazyre efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanutel, kellel on paikset kaugelearenenud või metastaatiline kolangiokartsinoom fibroblastide kasvufaktori retseptori 2 (FGFR2) fuseerumise või ümberkorraldumisega, mis on vähemalt ühe varasema süsteemse ravikuuri järel progresseerunud, peab müügiiloa hoidja esitama tulemused III faasi uuringu FIGHT-302 (INCB 54828-302) kohta, milles võrreldakse pemigatiniibi efektiivsust ja ohutust gemtsitabiinist ja tsisplatiinist koosneva keemiaraviga mitteresetseeritava või metastaatilise, FGFR2 ümberkorraldumisega kolangiokartsinoomiga täiskasvanutel.	Detsember 2026

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRI VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemazyre 4.5 mg tabletid
pemigatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 4,5 mg pemigatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 tabletti
28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA-TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pemazyre 4,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR-2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab unikaalset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR-INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemazyre 4,5 mg tabletid
pemigatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Incyte Biosciences Distribution B.V. (Incyte'i logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRI VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemazyre 9 mg tabletid
pemigatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 9 mg pemigatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 tabletti
28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA-TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pemazyre 9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR-2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab unikaalset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR-INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemazyre 9 mg tabletid
pemigatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Incyte Biosciences Distribution B.V. (Incyte'i logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRI VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemazyre 13,5 mg tabletid
pemigatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 13,5 mg pemigatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 tabletti
28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA-TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pemazyre 13,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR-2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab unikaalset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR-INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemazyre 13,5 mg tabletid
pemigatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Incyte Biosciences Distribution B.V. (Incyte'i logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pemazyre 4,5 mg tabletid

Pemazyre 9 mg tabletid

Pemazyre 13,5 mg tabletid

pemigatiniib

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

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pemazyre ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pemazyre'i võtmist
3. Kuidas Pemazyre'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pemazyre'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pemazyre ja milleks seda kasutatakse

Pemazyre sisaldab toimeainena pemigatiniibi, mis kuulub vähiravimite rühma, mida nimetatakse türosiinkininaasi inhibiitoriteks. See blokeerib rakuvalke, mida nimetatakse 1., 2. ja 3. tüüpi fibroblasti kasvufaktori retseptoriteks (FGFR1, FGFR2 ja FGFR3), mis aitavad rakkude kasvu reguleerida. Vähirakkudel võib olla selle valgu ebanormaalne vorm. FGFR-i blokeerides võib pemigatiniib takistada selliste vähirakkude kasvu.

Pemazyre'i kasutatakse:

- sapijuhavähiga (tuntud ka kui kolangiokartsinoom) täiskasvanute raviks, kelle vähirakkudel on ebanormaalne FGFR2 valgu vorm, ja
- kui vähk on levinud teistesse kehaosadesse või seda ei saa operatsiooniga eemaldada, ja
- kui ravi teiste ravimitega enam ei toimi.

2. Mida on vaja teada enne Pemazyre'i võtmist

Pemazyre'i ei tohi võtta, kui

- te olete pemigatiniibi või mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kasutate naistepuna, depressiooni korral kasutatavat ravimit.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemazyre'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teile on öeldud, et fosforisisaldus (mineraal) teie veres on suurenenud või vähenenud;
- teil on nägemis- või silmaprobleemid;
- teie maksafunktsioon on oluliselt langenud. Nendel juhtudel võib osutuda vajalikuks raviskeemi korrigeerimine.

- teie neerufunktsioon on oluliselt langenud. Nendel juhtidel võib osutuda vajalikuks raviskeemi korrigeerimine.
- teil on vähirakud, mis on levinud ajju või seljaajju;

Silmauuringud on soovitatavad:

- enne Pemazyre'iga ravi alustamist
- esimese 6 ravikuu jooksul iga 2 kuu tagant;
- seejärel iga 3 kuu järel või kohe, kui ilmnevad visuaalsed sümptomid, sealhulgas valgussähvatused, nägemishäired või tumedad laigud.

Öelge kohe oma arstile, kui teil on mingeid nägemisega seotud sümptomeid.

Silmade kuivuse vältimiseks või raviks peaksite kasutama ka määrdeainega või niisutavaid silmatilku või-geeli.

Pemazyre võib kahjustada loodet. Viljastumisvõimelistel naistel ja viljakas eas naispartneritega meestel tuleb ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast Pemazyre'i annust kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Lapsed ja noorukid

Pemazyre'i ei tohi anda lastele ega alla 18-aastastele noorukitele. Ei ole teada, kas see on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Pemazyre

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige peate oma arstile teatama, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, et arst saaks otsustada, kas teie ravi peab muutma:

- **naistepuna:** depressiooni ravim. Pemazyre'iga ravi ajal **ei tohi** te kasutada naistepuna.
- ravimid, mille toimeaine nimetuse lõpus on „**prasool**“: neid kasutatakse maohappe eritumise vähendamiseks. Vältige nende ravimite kasutamist Pemazyre'iga ravi ajal;
- **itrakonasool:** ravim seeninfektsioonide raviks;
- **rifampitsiin:** ravim tuberkuloosi või teatud muude infektsioonide raviks;
- **karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon:** epilepsia ravimid;
- **efavirens:** ravim HIV-nakkuse raviks
- **tsüklofosfamiid, ifosfamiid:** muud vähiravimid;
- **metadoon:** ravim tugeva valu raviks või sõltuvuse leevendamiseks;
- **digoksiin:** ravim südamehaiguste raviks;
- **dabigatraan:** ravim verehüüvete vältimiseks;
- **kolhitsiin:** podagrahoogude ravim.

Pemazyre koos toidu ja joogiga

Vältige selle ravimi kasutamise ajal greipfruudi söömist või greipfruudi mahla joomist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

• Rasedus

Pemazyre võib kahjustada loodet ja seda ei tohi raseduse ajal kasutada, kui arst pole teile öelnud teisiti. Raseduse vältimiseks tuleb enne ravi alustamist teha rasedustest.

• Rasestumisvastased nõuanded meestele ja naistele

Naised, keda ravitakse Pemazyre'iga, ei tohiks rasestuda. Seetõttu peavad naised, kes võivad rasestuda, ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast Pemazyre'i annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga, milline on teile sobivaim rasestumisvastane kaitse.

Mehed peaksid hoiduma lapse isaks saamisest. Seetõttu peavad nad ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast Pemazyre'i annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

- **Imetamine**

Ärge imetage Pemazyre'iga ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimast annust.

Autojuhtimine ja masinate käsitlemine

Pemazyre võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus või nägemishäired. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Pemazyre'i võtta

Ravi Pemazyre'iga peab alustama sapijuhavähi diagnoosimisel ja ravimisel kogenud arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on

1 13,5 mg Pemazyre'i tablett üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7 ravivaba päeva, kui Pemazyre'i ei võeta.

Ravi jätkatakse sama mustri järgi, Pemazyre'i 14 päeva üks kord ööpäevas, millele järgneb 7 ravivaba päeva. Ärge võtke Pemazyre'i 7 ravivaba päeva jooksul. Teie arst kohandab vajadusel annust või lõpetab ravi.

Kasutamiseviis

Neelake tablett tervelt koos ühe klaasi veega iga päev samal ajal. Pemazyre'i võib võtta koos toiduga või söögikordade vahel.

Ärge tablette purustage, närige, tükeldage ega lahustage!

Kasutamise kestus

Võtke Pemazyre'i nii kaua, kui arst on määranud.

Kui te võtate Pemazyre'i rohkem kui ette nähtud

Öelge oma arstile, kui olete võtnud rohkem Pemazyre'i kui ette nähtud.

Kui te unustate Pemazyre'i võtta

Kui unustate Pemazyre'i annuse võtmata 4 tundi või kauem või kui te oksendate pärast Pemazyre'i võtmist, ärge võtke vahelejäädud annuse korvamiseks teist Pemazyre'i tabletti. Võtke järgmine Pemazyre'i annus ettenähtud ajal.

Kui lõpetate Pemazyre'i võtmise

Ärge lõpetage Pemazyre'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata, kuna see võib vähendada ravi edukust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Ükskõik millise allpool loetletud raske kõrvaltoime tekkimisel võtke **viivitamata ühendust oma arstiga**. Need kõrvaltoimed võivad esineda järgmise sagedusega:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- madal naatriumitase veres; sümptomiteks on vähenenud mõtlemisvõime, peavalu, iiveldus, halb tasakaal, segasus, krambid, kooma;

- vereanalüüsid, mis näitavad kreatiniini tõusu, mis võib viidata neeruprobleemidele; tavaliselt kreatiniini tõus ei põhjusta sümptomeid, kuid neeruprobleemide sümptomiteks võivad olla iiveldus ja muutused urineerimises.

Muud kõrvaltoimed võivad esineda järgmiste sagedustega:

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- vereanalüüsides kõrge või madal fosfaadisisaldus;
- maitsetundlikkuse häired;
- kuivsilmsus;
- iiveldus;
- suu limaskesta põletik;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- suukuivus;
- punetuse, turse ja valuga nahareaktsioonid peopesadel ja jalataldadel, mida nimetatakse käe-jala sündroomiks;
- küünte toksilisus, sealhulgas küünepesast eralduvad küünplaadid, küünevalu, küünte veritsemine, küünte purunemine, küünte värvuse või tekstuuri muutused, küüsi ümbritseva naha põletik;
- juuste väljalangemine;
- kuiv nahk;
- liigesvalu;
- väsimus.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- vedeliku kogunemine võrkkesta alla (valgustundlik kiht silma tagaosa juures);
- sarvkesta põletik (silma selge väliskiht);
- vähenenud nägemisteravus;
- ripsmete muutused, sealhulgas ebanormaalselt pikad ripsmed, sissekasvanud ripsmed;
- ebanormaalne karvakasv.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- kaltsiumisoolade ladestumine, mis avaldub kõvade paapulite, sõlmekeste või naastudena naha sees või all ükskõik mis kehapiirkonnas ning võib põhjustada valu ja haavandeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Pemazyre'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pemazyre sisaldab

- Toimeaine on pemigatiniib.
Iga 4,5 mg tablett sisaldab 4,5 mg pemigatiniibi.
Iga 9 mg tablett sisaldab 9 mg pemigatiniibi.
Iga 13,5 mg tablett sisaldab 13,5 mg pemigatiniibi.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumitärklisglükolaat (tüüp A), magneesiumstearaat.

Kuidas Pemazyre välja näeb ja pakendi sisu

Pemazyre 4,5 mg tabletid on ümmargused valged kuni valkjad, mille ühel küljel on pimetrükk „I“ ja teisel küljel „4,5“.

Pemazyre 9 mg tabletid on ovaalsed valged kuni valkjad, mille ühel küljel on pimetrükk „I“ ja teisel küljel „9“.

Pemazyre 13,5 mg tabletid on ümmargused valged kuni valkjad, mille ühel küljel on pimetrükk „I“ ja teisel küljel „13,5“.

Tabletid on saadaval blistrites, mis sisaldavad 14 tabletti. Pappkarp sisaldab 14 või 28 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

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

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet pemigatiniibi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse naha kaltsifikatsiooni kohta kliinilistest uuringutest saadaval olevaid andmeid, sealhulgas mõnel juhul lähedast ajalist seost, ning arvestades tõenäolist toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee pemigatiniibi põhjuslikku seost naha kaltsifikatsiooniga vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et pemigatiniibi sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Pemigatiniibi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et pemigatiniibi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.