LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemazyre 4,5 mg tabletti
Pemazyre 9 mg tabletti
Pemazyre 13,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pemazyre 4,5 mg tabletti
Yksi tabletti sisältää 4,5 mg pemigatinibia.

Pemazyre 9 mg tabletti
Yksi tabletti sisältää 9 mg pemigatinibia.

Pemazyre 13,5 mg tabletti
Yksi tabletti sisältää 13,5 mg pemigatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pemazyre 4,5 mg tabletti
Pyöreä (5,8 mm), valkoinen tai luonnonvalkoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”I” ja kääntöpuolelle merkintä ”4.5”.

Pemazyre 9 mg tabletti
Soikea (10 x 5 mm), valkoinen tai luonnonvalkoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”I” ja kääntöpuolelle merkintä ”9”.

Pemazyre 13,5 mg tabletti
Pyöreä (8,5 mm), valkoinen tai luonnonvalkoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”I” ja kääntöpuolelle merkintä ”13.5”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pemazyre-monoterapia on tarkoitettu sellaisten aikuisten hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen kolangiokarsinooma, jossa on fibroblastin kasvutekijäreseptorin 2 (FGFR2) fuusio tai uudelleenjärjestymä, ja joka on edennyt vähintään yhden aiemman systeemisen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin toimesta, joka on perehtynyt sappitiesyöpää sairastavien potilaiden diagnosointiin ja hoitoon.

FGFR 2 -fuusiopositiivisuus on tiedettävä ennen Pemazyre-hoidon aloittamista.
FGFR 2 -fuusiopositiivisuuden arviointi kasvainnäytteessä on tehtävä asianmukaisella diagnostisella testillä.

Annostus
Suositeltu annos on 13,5 mg pemigatinibia kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen pidetään 7 vuorokauden pituinen tauko hoidosta.

Jos pemigatinibiannoksen ottaminen viivästyy vähintään 4 tunnilla tai jos oksentelua esiintyy annoksen ottamisen jälkeen, uutta annosta ei pidä ottaa, ja annostusta on jatkettava seuraavalla aikataulun mukaisella annoksella.

Hoitoa jatketaan niin pitkään kuin potilaalla ei ole merkkejä taudin etenemisestä tai toksisuudesta, jota ei voida hyväksyä.

Kaikille potilaille on aloitettava vähäfosfaattinen ruokavalio, kun seerumin fosfaattipitoisuus on > 5,5 mg/dl (1,78 mmol/l), ja fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon lisäämistä on harkittava, kun pitoisuus on > 7 mg/dl (2,26 mmol/l). Fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon annosta on muutettava, kunnes seerumin fosfaattipitoisuus palaa tasolle < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). Pitkittynyt hyperfosfatemia voi aiheuttaa kalsiumfosfaattikiteiden saostumista, joka voi johtaa hypokalsemiaan, pehmytkudoksen mineralisaatioon, lihaskouristuksiin, kouristusaktiivisuuteen, QT-ajan pidentymiseen ja rytmihäiriöihin (ks. kohta 4.4).

Fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon ja ruokavalion keskeyttämistä on harkittava Pemazyre-hoidon taukojen aikana tai jos seerumin fosfaattipitoisuus laskee normaalialueen alapuolelle. Vaikean hypofosfatemian yhteydessä voi esiintyä sekavuutta, kouristuksia, fokaalisia neurologisia löydöksiä, sydämen vajaatoimintaa, hengityksen vajaatoimintaa, lihasheikkoutta, rabdomyolyysia ja hemolyyttistä anemiaa (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen lääkkeiden yhteisvaikutusten takia

Pemigatinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa
Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, myös greippimehun, samanaikaista käyttöä pemigatinibihoidon kanssa on vältettävä. Jos samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa on tarpeen, 13,5 mg:n pemigatinibiannosta kerran vuorokaudessa ottavien potilaiden annosta on pienennettävä 9 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja 9 mg:n pemigatinibiannosta kerran vuorokaudessa ottavien potilaiden annosta on pienennettävä 4,5 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Toksisuuksien hallinta

Toksisuuksien hallinnassa on harkittava annoksen muuttamista tai annostelun keskeyttämistä.

Pemigatinibiannoksen pienentämistasot on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositellut pemigatinibiannoksen pienentämistasot

Annos	Annoksen pienentämistasot	
	Ensimmäinen	Toinen
13,5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen 7 vuorokauden tauko hoidosta	9 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen 7 vuorokauden tauko hoidosta	4,5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen 7 vuorokauden tauko hoidosta

Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilas ei siedä pemigatinibia annoksena 4,5 mg kerran vuorokaudessa.

Hyperfosfatemian takia tehtävät annoksen muutokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Hyperfosfatemian takia tehtävät annoksen muutokset

Haittavaikutus	Pemigatinibin annoksen muuttaminen
> 5,5 mg/dl (1,78 mmol/l) – ≤ 7 mg/dl (2,26 mmol/l)	• Pemigatinibihoitoa jatketaan nykyisellä annoksella.
> 7 mg/dl (2,26 mmol/l) – ≤ 10 mg/dl 3,23 mmol/l)	• Pemigatinibihoitoa jatketaan nykyisellä annoksella. Fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito on aloitettava, seerumin fosfaattipitoisuutta on seurattava viikoittain ja fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon annosta on muutettava tarpeen mukaan, kunnes pitoisuus palaa tasolle < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). • Pemigatinibihoito on keskeytettävä, jos pitoisuus ei palaudu tasolle < 7 mg/dl (2,26 mmol/l) 2 viikon sisällä fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon aloittamisesta. Pemigatinibihoito ja fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella, kun pitoisuus palaa tasolle < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). • Mikäli seerumin fosfaattipitoisuus nousee takaisin tasolle > 7 mg/dl fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon aikana, pemigatinibin annosta on pienennettävä yhdellä annostasolla.
> 10 mg/dl (3,23 mmol/l)	• Pemigatinibihoitoa jatketaan nykyisellä annoksella. Fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito on aloitettava, seerumin fosfaattipitoisuutta on seurattava viikoittain ja fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon annosta on muutettava tarpeen mukaan, kunnes pitoisuus palaa tasolle < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). • Pemigatinibihoito on keskeytettävä, jos pitoisuus on edelleen > 10 mg/dl (3,23 mmol/l) 1 viikon ajan. Pemigatinibihoito ja fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito on aloitettava uudelleen yhtä annostasoa alemmalla annoksella, kun seerumin fosfaattipitoisuus on < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). • Jos seerumin fosfaattipitoisuus nousee uudelleen tasolle > 10 mg/dl (3,23 mmol/l) kahden annoksen pienentämiskerran jälkeen, pemigatinibihoito on lopetettava pysyvästi.

Taulukossa 3 esitetään annoksen muutokset seroosin verkkokalvon irtauman tapauksessa.

Taulukko 3: Annoksen muutokset seroosin verkkokalvon irtauman tapauksessa

Haittavaikutus	Pemigatinibin annoksen muuttaminen
Oireeton	• Pemigatinibihoitoa jatketaan nykyisellä annoksella. Seuranta on toteutettava kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.
Kohtalainen näöntarkkuuden heikkeneminen (paras korjattu näöntarkkuus 20/40 tai parempi tai enintään 3 riviä heikompi näkökyky lähtötasoon verrattuna); rajoittaa välineellisiä päivittäisiä toimintoja	• Pemigatinibin käyttö on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus on hävinnyt. Jos tilanne on parantunut myöhemmän tutkimuksen yhteydessä, pemigatinibihoitoa jatketaan seuraavalla pienemmällä annostasolla. • Jos haittavaikutus uusiutuu, oireet jatkuvat tai tutkimustulokset eivät parane, pemigatinibihoidon pysyvää lopettamista on harkittava kliinisen tilan perusteella.

Haittavaikutus	Pemigatinibin annoksen muuttaminen
Merkittävä näöntarkkuuden heikkeneminen (paras korjattu näöntarkkuus heikompi kuin 20/40 tai yli 3 riviä heikompi näkökyky lähtötasoon verrattuna, enintään tarkkuuteen 20/200 saakka); rajoittaa päivittäisiä toimintoja	• Pemigatinibin käyttö on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus on hävinnyt. Jos tilanne on parantunut myöhemmän tutkimuksen yhteydessä, pemigatinibihoitoa voidaan jatkaa kahta annostasoa pienemmällä annoksella. • Jos haittavaikutus uusiutuu, oireet jatkuvat tai tutkimustulokset eivät parane, pemigatinibihoidon pysyvää lopettamista on harkittava kliinisen tilan perusteella.
Näöntarkkuus heikompi kuin 20/200 silmässä, johon haittavaikutus tuli; rajoittaa päivittäisiä toimintoja	• Pemigatinibin käyttö on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus on hävinnyt. Jos tilanne on parantunut myöhemmän tutkimuksen yhteydessä, pemigatinibihoitoa voidaan jatkaa kahta annostasoa pienemmällä annoksella. • Jos haittavaikutus uusiutuu, oireet jatkuvat tai tutkimustulokset eivät parane, pemigatinibihoidon pysyvää lopettamista on harkittava kliinisen tilan perusteella.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat
Pemigatinibin annos on sama iäkkäillä potilailla kuin nuoremmilla aikuispotilailla (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD), jota hoidetaan hemodialyysillä. Potilaiden, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka ottaisivat muutoin 13,5 mg:n pemigatinibiannoksen kerran vuorokaudessa, annosta on pienennettävä 9 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja niiden potilaiden, jotka ottaisivat muutoin 9 mg:n pemigatinibiannoksen kerran vuorokaudessa, annosta on pienennettävä 4,5 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaiden, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja jotka ottaisivat muutoin 13,5 mg:n pemigatinibiannoksen kerran vuorokaudessa, annosta on pienennettävä 9 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja niiden potilaiden, jotka ottaisivat muutoin 9 mg:n pemigatinibiannoksen kerran vuorokaudessa, annosta on pienennettävä 4,5 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Pemazyre-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa
Pemazyre otetaan suun kautta. Tabletit tulee ottaa suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Potilaan ei pidä murskata, pureskella, jakaa tai liuottaa tabletteja. Pemigatinibi voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperfosfatemia
Hyperfosfatemia on pemigatinibin antamisen yhteydessä odotettavissa oleva farmakodynaaminen vaikutus (ks. kohta 5.1). Pitkittynyt hyperfosfatemia voi aiheuttaa kalsiumfosfaattikiteiden saostumista, joka voi johtaa hypokalsemiaan, pehmytkudoksen mineralisaatioon, anemiaan, sekundääriseen hyperparatyreoosiin, lihaskouristuksiin, kouristusaktiivisuuteen, QT-ajan pidentymiseen ja rytmihäiriöihin (ks. kohta 4.2). Pemigatinibihoidon yhteydessä on havaittu pehmytkudoksen mineralisaatiota, mukaan lukien ihon kalkkeutumista, kalsinoosia ja nonureemista kalsifylaksia.

Hyperfosfatemian hoidossa suositellaan ruokavalion fosfaatin rajoittamista, fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon antamista ja annoksen muuttamista tarvittaessa (ks. kohta 4.2).
19 % potilaista käytti fosfaattipitoisuutta vähentävää hoitoa pemigatinibihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Hypofosfatemia
Fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon ja ruokavalion keskeyttämistä on harkittava pemigatinibihoidon taukojen aikana tai jos seerumin fosfaattipitoisuus laskee normaalialueen alapuolelle. Voimakkaan hypofosfatemian yhteydessä voi esiintyä sekavuutta, kouristuksia, fokaalisia neurologisia löydöksiä, sydämen vajaatoimintaa, hengityksen vajaatoimintaa, lihasheikkoutta, rabdomyolyysia ja hemolyyttistä anemiaa (ks. kohta 4.2). Hypofosfatemiareaktiot olivat ≥ asteen 3 suuruisia 14,3 %:lla tutkittavista. Mikään tapahtumista ei ollut vakava tai johtanut hoidon lopettamiseen tai annoksen pienentämiseen. Lääkkeenanto keskeytettiin 1,4 %:lla osallistujista.

Potilaille, joilla esiintyy hyperfosfatemiaa tai hypofosfatemiaa, suositellaan luun mineralisaation säätelyhäiriön tarkkaa lisäseurantaa ja -kontrollia.

Seroosi verkkokalvon irtauma
Pemigatinibi voi aiheuttaa seroosin verkkokalvon irtaumareaktion, johon voi liittyä oireita, kuten näön hämärtymistä, ”silmän kellujia” (lasiaissamentumia) tai fotopsiaa (ks. kohta 4.8). Tällä voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.7).

Silmätutkimus, mukaan lukien valokerroskuvaus (OCT), on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja 2 kuukauden välein ensimmäisten 6 hoitokuukauden ajan, jonka jälkeen 3 kuukauden välein ja kiireellisesti milloin tahansa näköoireiden ilmaantuessa. Seroosin verkkokalvon irtaumareaktion kohdalla on noudatettava annoksen muuttamista koskevia ohjeita (ks. kohta 4.2).

Kliinisen tutkimuksen aikana ei ollut rutiininomaista seurantaa, mukaan lukien OCT-tutkimuksia, oireettoman seroosin verkkokalvon irtauman havaitsemiseksi. Siksi oireettoman seroosin verkkokalvon irtauman ilmaantuvuutta pemigatinibin käytön yhteydessä ei tunneta.

Erityisen huolellisesti on huomioitava ne potilaat, joilla on kliinisesti merkittäviä silmäsairauksia, kuten verkkokalvon sairauksia, mukaan lukien mutta ei rajoittuen seuraaviin: sentraalinen seroosi retinopatia, makulan/verkkokalvon rappeuma, diabeettinen retinopatia ja aiempi verkkokalvon irtauma.

Kuivasilmäisyys
Pemigatinibi voi aiheuttaa kuivasilmäisyyttä (ks. kohta 4.8). Potilaiden on käytettävä silmätippoja kuivasilmäisyyden estämiseksi tai hoitamiseksi tarpeen mukaan.

Alkio- ja sikiötoksisuus
Eläinten lisääntymistutkimuksessa (ks. kohta 5.3) havaitun vaikutusmekanismin ja löydösten perusteella pemigatinibi voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemigatinibihoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miespotilaita, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä pemigatinibihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
Pemigatinibi voi suurentaa seerumin kreatiniinipitoisuutta vähentämällä kreatiniinin eritystä munuaistiehyiden kautta. Tämä voi johtua munuaistransporttereiden OCT2 ja MATE1 toiminnan estymisestä, eikä se välttämättä vaikuta glomerulusten toimintaan. Ensimmäisen hoitojakson aikana seerumin kreatiniinipitoisuus suureni (keskimäärin 0,2 mg/dl [18 µmol/l]) ja saavutti vakaan tilan päivään 8 mennessä, minkä jälkeen se väheni 7 vuorokauden pituisen hoitotauon aikana (ks. kohta 4.8). Muiden munuaisten toiminnan merkkiaineiden seuraamista on harkittava, jos seerumin kreatiniinipitoisuuden pysyvää koholla oloa havaitaan.

Yhdistelmähoito protonipumpun estäjien kanssa
Pemigatinibin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmähoito voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa
Pemigatinibin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö edellyttää annoksen muuttamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Potilaita on ohjeistettava välttämään greipin syömistä ja greippimehun juomista pemigatinibihoidon aikana.

Yhdistelmähoito voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa
Pemigatinibin ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Keskushermoston etäpesäkkeet
Koska hoitamattomat tai etenevät aivojen/keskushermoston etäpesäkkeet eivät olleet sallittuja tutkimuksessa, tehoa ei ole arvioitu tässä populaatiossa eikä annosta koskevia suosituksia voida antaa. Pemigatinibin odotetaan kuitenkin läpäisevän vain vähäisessä määrin veri-aivoesteen (ks. kohta 5.3).

Raskaudenehkäisy
Eläintutkimuksen löydösten ja vaikutusmekanisminsa perusteella Pemazyre voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka saavat Pemazyre-hoitoa, on neuvottava olemaan tulematta raskaaksi, ja Pemazyre-hoitoa saavia miehiä on neuvottava olemaan siittämättä lasta hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pemazyre-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Raskaustesti
Raskaustesti on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskauden poissulkemiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset pemigatinibiin

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät
Voimakas CYP3A4:n estäjä (itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa) suurensi pemigatinibin AUC-pinta-alan geometrista keskiarvoa 88 %:lla (90 %:n luottamusväli 75 %, 103 %), mikä voi lisätä pemigatinibin haittavaikutusten esiintymistiheyttä ja vaikeusastetta. Potilaiden, jotka ottaisivat muutoin 13,5 mg:n pemigatinibiannoksen kerran vuorokaudessa, annosta on pienennettävä 9 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja niiden potilaiden, jotka ottaisivat muutoin 9 mg:n pemigatinibiannoksen kerran vuorokaudessa, annosta on pienennettävä 4,5 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n induktorit
Voimakas CYP3A4:n induktori (rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa) pienensi pemigatinibin AUC-pinta-alan geometrista keskiarvoa 85 % (90 %:n luottamusväli 84 %, 86 %), mikä voi heikentää pemigatinibin tehoa. Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini,

fenobarbitaali, rifampisiini) samanaikaista käyttöä on vältettävä pemigatinibihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Pemigatinibin ja mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos tarvitaan, muita entsyymi-induktoreita (esim. efavirentsia) on käytettävä tarkassa seurannassa.

Protonipumpun estäjät
Pemigatinibin geometriset keskiarvosuhteet (90 %:n luottamusväli) olivat 65,3 % (54,7; 78,0) C_{max}-pitoisuuden osalta ja 92,1 % (88,6; 95,8) AUC-pinta-alan osalta, kun sitä annettiin terveille tutkittaville samanaikaisesti esomepratsolin (protonipumpun estäjä) kanssa, pelkkään pemigatinibiin verrattuna. Protonipumpun estäjän (esomepratsoli) samanaikainen anto ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää muutosta pemigatinibialtistuksessa.
Yli kolmanneksella protonipumpun estäjiä saaneista potilaista havaittiin kuitenkin merkittävää pemigatinibialtistuksen vähenemistä. Protonipumpun estäjien käyttöä on vältettävä pemigatinibia saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

H2-reseptorin antagonistit
Ranitidiinin samanaikainen anto ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää muutosta pemigatinibialtistuksessa.

Pemigatinibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Pemigatinibin vaikutus CYP2B6:n substraatteihin
In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että pemigatinibi indusoi CYP2B6:tta. Pemigatinibin ja CYP2B6:n substraattien (esim. syklofosfamidi, ifosfamidi, metadoni**,** efavirentsi) samanaikainen anto voi pienentää niiden altistusta. Tarkka kliininen seuranta on suositeltavaa, kun pemigatinibia annetaan näiden lääkevalmisteiden tai minkä tahansa CYP2B6:n substraatin kanssa, jolla on kapea terapeuttinen indeksi.

Pemigatinibin vaikutus P-gp:n substraatteihin
Pemigatinibi on P-gp:n estäjä *in vitro*. Pemigatinibin samanaikainen anto P-gp:n substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani, kolkisiini) kanssa voi suurentaa niiden altistusta ja siten niiden toksisuutta. Pemigatinibi on annettava vähintään 6 tuntia ennen P-gp:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, tai vähintään 6 tuntia niiden annon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla / naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Eläinkokeen löydösten ja vaikutusmekanisminsa perusteella pemigatinibi voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka saavat pemigatinibihoitoa, on neuvottava olemaan tulematta raskaaksi, ja pemigatinibihoitoa saavia miehiä on neuvottava olemaan siittämättä lasta hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemigatinibihoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Koska pemigatinibin vaikutusta ehkäisyvalmisteiden metaboliaan ja tehoon ei ole tutkittu, estemenetelmiä on käytettävä toisena ehkäisymenetelmänä raskauden välttämiseksi.

Raskaus
Ei ole olemassa tietoja pemigatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemigatinibin eläinkokeiden ja farmakologian perusteella Pemazyre-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa pemigatinibilla. Raskaustesti on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskauden poissulkemiseksi.

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö pemigatinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava Pemazyre-hoidon ajaksi ja 1 viikon ajaksi hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys
Ei ole olemassa tietoja pemigatinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Pemigatinibista ei ole tehty eläinten hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia (ks. kohta 5.3). Pemigatinibin farmakologian perusteella miesten ja naisten hedelmällisyyden heikkenemistä ei voida sulkea pois.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pemigatinibilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pemigatinibin käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja näköhäiriöitä. Tämän vuoksi on suositeltava varovaisuutta ajettaessa tai käytettäessä koneita (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Yleisimmät haittavaikutukset olivat hyperfosfatemia (60,5 %), alopesia (49,7 %), ripuli (47,6 %), kynsitoksisuus (44,9 %), väsymys (43,5 %), pahoinvointi (41,5 %), stomatiitti (38,1 %), ummetus (36,7 %), dysgeusia (36,1 %), suun kuivuminen (34,0 %), nivelkipu (29,9 %), kuivasilmäisyys (27,9 %), hypofosfatemia (23,8 %), ihon kuivuminen (21,8 %) ja palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä (16,3 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat hyponatremia (2,0 %) ja veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (1,4 %). Mikään vakava haittavaikutus ei johtanut pemigatinibin annoksen pienentämiseen. Yksi vakava hyponatremian haittavaikutus (0,7 %) johti lääkkeenannon keskeyttämiseen. Yksi vakava veren kreatiniinipitoisuuden suurenemisen haittavaikutus (0,7 %) johti lääkkeenannon lopettamiseen.

Silmien vakavia haittavaikutuksia olivat verkkokalvon irtauma (0,7 %), ei-arteriittinen iskeeminen optikusneuropatia (0,7 %) ja verkkokalvon valtimon tukos (0,7 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista
Haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Esiintymistiheysluokiksi on määritelty hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10) ja melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hyponatremia, hyperfosfatemia[a], hypofosfatemia[b]
Hermosto	Hyvin yleinen	Dysgeusia
Silmät	Hyvin yleinen	Kuivasilmäisyys
	Yleinen	Seroosi verkkokalvon irtauma[c], punktaattikeratiitti, näön hämärtyminen, trikiaasi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, stomatiitti, ripuli, ummetus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä, kynsitoksisuus[d], alopesia, ihon kuivuminen
	Yleinen	Epänormaali karvojen kasvu
	Melko harvinainen	Ihon kalkkeutuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen

[a] Sisältää hyperfosfatemian ja veren fosforipitoisuuden suurenemisen. Ks. jäljempänä kohta ”*Hyperfosfatemia*”.
[b] Sisältää hypofosfatemian ja veren fosforipitoisuuden pienenemisen
[c] Sisältää seroosin verkkokalvon irtauman, verkkokalvon irtauman, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman, verkkokalvon paksuuntumisen, verkkokalvonalaisen nesteen, korioretinaaliset poimut, korioretinaalisen arven ja makulopatian. Katso alla oleva kohta *”Seroosi verkkokalvon irtauma*”.
[d] Sisältää kynsitoksisuuden, kynsien sairauden, kynsien värjäytymisen, kynsien dystrofian, kynsien hypertrofian, kynsien pinnan epätasaisuudet, kynsitulehduksen, kynsien kivun, kynsien halkeamisen, kynnen irtoamisen kynsien irtoamisen, onykomykoosin ja paronykian

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Hyperfosfatemia
Hyperfosfatemiaa raportoitiin 60,5 %:lla kaikista pemigatinibihoitoa saaneista potilaista. Yli 7 mg/dl:n (2,26 mmol/l) hyperfosfatemiaa esiintyi 27,2 %:lla potilaista ja yli 10 mg/dl:n (3,23 mmol/l) hyperfosfatemiaa 0,7 %:lla potilaista. Hyperfosfatemia kehittyy yleensä ensimmäisten 15 vuorokauden aikana.
Mikään reaktio ei ollut vaikeusasteeltaan ≥ asteen 3 tasoinen tai vakava tai johtanut pemigatinibihoidon lopettamiseen. Lääkkeenanto keskeytettiin 1,4 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 0,7 %:lla potilaista. Nämä tulokset viittaavat siihen, että ruokavalion fosfaattirajoitus ja/tai fosfaattipitoisuutta vähentävän hoidon antaminen yhdessä yhden viikon annostauon kanssa olivat tehokkaita strategioita tämän pemigatinibihoidon yhteydessä tunnetusti ilmenevän vaikutuksen hallinnassa.

Kohdissa 4.2 ja 4.4 on esitetty suositukset hyperfosfatemian hoidosta.

Seroosi verkkokalvon irtauma
Seroosia verkkokalvon irtaumaa esiintyi 4,8 %:lla kaikista pemigatinibihoitoa saaneista potilaista. Reaktiot olivat yleensä vaikeusasteeltaan asteen 1 tai 2 (4,1 %) tasoisia. Asteen ≥3 tasoisiin ja vakaviin reaktioihin kuului verkkokalvon irtauma yhdellä potilaalla (0,7 %). Kaksi verkkokalvon irtauman (0,7 %) ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman (0,7 %) haittavaikutusta johtivat lääkkeenannon keskeyttämiseen. Mikään näistä reaktioista ei johtanut annoksen pienentämiseen tai lääkkeenannon lopettamiseen.

Kohdissa 4.2 ja 4.4 on esitetty suositukset seroosin verkkokalvon irtauman hoidosta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Pemigatinibin yliannostuksesta ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät,
ATC-koodi: L01EN02

Pemigatinibi on FGFR1:n, 2:n ja 3:n kinaasin estäjä, joka estää FGFR:n fosforylaatiota ja signalointia ja heikentää solujen elinkykyä soluissa, jotka ilmentävät FGFR:n geneettisiä muutoksia, mukaan lukien pistemutaatiot, amplifikaatiot ja fuusiot tai uudelleenjärjestymät. FGFR2:n fuusiot/uudelleenjärjestymät ovat voimakkaita onkogeenisiä tekijöitä, ja ne ovat yleisin FGFR-muutos, joka ilmenee, lähes yksinomaan, 10–16 %:ssa maksansisäisen kolangiokarsinooman (CCA) tapauksista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Seerumin fosfaattipitoisuus
Pemigatinibi nosti seerumin fosfaattipitoisuutta FGFR:n eston myötä. Pemigatinibin kliinisissä tutkimuksissa fosfaattipitoisuutta vähentävä hoito ja annoksen muuttaminen sallittiin hyperfosfatemian hoitamiseksi (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Kliiniset tutkimukset
FIGHT-202 oli avoin, yhden hoitoryhmän monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Pemazyre-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt/etäpesäkkeinen tai leikkaukseen soveltumaton kolangiokarsinooma. Tehopopulaatio koostuu 108 potilaasta (107 potilasta, joilla oli maksansisäinen sairaus), joiden sairaus oli edennyt vähintään yhden aiemman hoidon jälkeen ja joilla oli keskuslaboratoriossa suoritetun testin mukaan FGFR2:n fuusio tai uudelleenjärjestymä.

Potilaat saivat Pemazyre-valmistetta 21 vuorokauden pituisina hoitojaksoina, jotka sisälsivät annostelun 13,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 14 vuorokauden ajan ja sen jälkeen 7 vuorokauden tauon hoidosta. Pemazyre-valmistetta annettiin taudin etenemiseen tai toksisuuteen, jota ei voitu hyväksyä, asti. Tärkeimmät tehon tulosmittarit olivat objektiivinen vasteluku (objective response rate, ORR) ja vasteen kesto (duration of response, DoR) riippumattoman arviointikomitean (independent review committee, IRC) määrittämänä RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

Mediaani-ikä oli 55,5 vuotta (vaihteluväli 26–77 vuotta), 23,1 % oli vähintään 65-vuotiaita, 61,1 % oli naisia ja 73,1 % valkoihoisia. Useimmilla (95,4 %) potilailla lähtötason Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 0 (42,6 %) tai 1 (52,8 %). Kaikilla potilailla oli takana vähintään yksi aiempi systeeminen hoitolinja, 27,8 %:lla oli 2 aiempaa hoitolinjaa ja 12,0 %:lla oli vähintään 3 aiempaa hoitolinjaa. 96 % potilaista oli saanut aiemmin platinapohjaista hoitoa, sisältäen 78 %:lla aiemman gemsitabiini/sisplatiini -hoidon.

Tehoa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 5.

Vasteen saamiseen kuluvan ajan mediaani oli 2,69 kuukautta (vaihteluväli 0,7–16,6 kuukautta).

Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset

	Ryhmä A (FGFR2:n fuusio tai uudelleenjärjestymä) Arvioitavissa oleva tehopopulaatio (N = 108)
Objektiivinen vasteluku (95 %:n luottamusväli)	37,0 % (27,94; 46,86)
Täydellinen vaste (N)	2,8 % (3)
Osittainen vaste (N)	34,3 % (37)
Vasteen mediaanikesto (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)1	9,13 (6,01; 14,49)
Kaplan–Meier-estimaatit vasteen kestosta (95 %:n luottamusväli)	
3 kuukautta	100,0 (100,0; 100,0)
6 kuukautta	67,8 (50,4; 80,3)
9 kuukautta	50,5 (33,3; 65,4)
12 kuukautta	41,2 (24,8; 56,8)

Objektiivinen vasteluku: täydellinen vaste + osittainen vaste
Huomautus: Tiedot ovat peräisin IRC:lta RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Täydelliset ja osittaiset vasteet on vahvistettu.
[a] 95 %:n luottamusväli laskettiin Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmällä

Iäkkäät potilaat
Pemigatinibin kliinisessä tutkimuksessa 23,1 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita, ja 4,6 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita. Tehovasteessa ei havaittu eroja näiden potilaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pemazyre-valmisteen käytöstä kolangiokarsinooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Pemigatinibin farmakokinetiikka on lineaarista annosalueella 1–20 mg. Kun Pemazyre-valmistetta annettiin 13,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta, vakaa tila saavutettiin 4 vuorokauteen mennessä. Geometrinen keskimääräinen kertymäsuhde oli 1,6. Geometrinen vakaan tilan keskimääräinen $AUC_{0\text{-}24h}$ -arvo oli 2 620 nM·h (54 % CV) ja C_{max}-pitoisuus oli 236 nM (56 % CV) annostuksella 13,5 mg kerran vuorokaudessa.

Imeytyminen
Plasman huippupitoisuuden saavuttamisen mediaaniaika (t_{max}) oli 1–2 tuntia.
Syöpäpotilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja pemigatinibin farmakokinetiikassa sen jälkeen, kun heille oli annettu rasva- ja kaloripitoinen ateria (800 kilokaloria – 1 000 kilokaloria ja noin 50 % aterian kaloripitoisuudesta oli peräisin rasvasta).

Jakautuminen
Pemigatinibi sitoutuu 90,6-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Arvioitu näennäinen jakautumistilavuus oli 235 l (60,8 %) syöpäpotilailla.

Biotransformaatio
Pemigatinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta *in vitro*. Suun kautta annetun radioleimatun pemigatinibin 13,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen muuttumaton pemigatinibi oli suurin lääkkeeseen liittyvä ainesosa plasmassa, eikä metaboliitteja, jotka olisivat edustaneet > 10 %:a verenkierrossa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta, havaittu.

Eliminaatio
Kun pemigatinibia annettiin 13,5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa syöpäpotilaille, geometrinen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika (t½) oli 15,4 (51,6 % CV) tuntia ja geometrinen keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) oli 10,6 l/h (54 % CV).

Erittyminen
Radioleimatun pemigatinibin suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen 82,4 % annoksesta erittyi ulosteeseen (1,4 % muuttumattomana) ja 12,6 % virtsaan (1 % muuttumattomana).

Munuaisten vajaatoiminta
Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta pemigatinibin farmakokinetiikkaan arvioitiin munuaisten vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla oli normaali munuaisten toiminta (GFR ≥ 90 ml/min), vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min, ei hemodialyysiä) ja loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (GFR < 30 ml/min ja hemodialyysi). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla geometriset keskiarvosuhteet (90 %:n luottamusväli) normaaleihin verrokkeihin nähden olivat 64,6 % (44,1 %, 94,4 %) C_{max}-pitoisuuden osalta ja 159 % (95,4 %, 264 %) $AUC_{0-\infty}$-arvon osalta. Tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, geometriset keskiarvosuhteet (90 %:n luottamusväli) ennen hemodialyysiä olivat 77,5 % (51,2 %, 118 %) C_{max}-pitoisuuden osalta ja 76,8 % (54,0 %, 109 %) $AUC_{0-\infty}$-arvon osalta. Hemodialyysin jälkeen loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien tutkittavien geometriset keskiarvosuhteet (90 %:n luottamusväli) olivat 90,0 % (59,3 %, 137 %) C_{max}-pitoisuuden osalta ja 91,3 % (64,1 %, 130 %) $AUC_{0-\infty}$-arvon osalta. Näiden tulosten perusteella pemigatinibin annosta on pienennettävä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoiminnan vaikutusta pemigatinibin farmakokinetiikkaan arvioitiin maksan vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla oli normaali maksan toiminta, kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B) ja vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla geometriset keskiarvosuhteet (90 %:n luottamusväli) normaaleihin verrokkeihin nähden olivat 96,7 % (59,4 %, 157 %) C_{max} -pitoisuuden osalta ja 146 % (100 %, 212 %) $AUC_{0-\infty}$-arvon osalta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla geometriset keskiarvosuhteet (90 %:n luottamusväli) olivat 94,2 % (68,9 %, 129 %) C_{max}-pitoisuuden osalta ja 174 % (116 %, 261 %) $AUC_{0-\infty}$-arvon osalta. Näiden tulosten perusteella annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Pemigatinibin annosta on kuitenkin pienennettävä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset

CYP:n substraatit
Pemigatinibi kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjä eikä CYP1A2:n tai CYP3A4:n induktori.

Kuljetusproteiinit
Pemigatinibi on sekä P-gp:n että BCRP:n substraatti. P-gp:n tai BCRP:n estäjien ei odoteta vaikuttavan pemigatinibialtistukseen kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Pemigatinibi on OATP1B3:n, OCT2:n ja MATE1:n estäjä *in vitro*. OCT2:n esto saattaa suurentaa seerumin kreatiniinipitoisuutta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus
Merkittävimmät löydökset pemigatinibin toistuvan annon jälkeen sekä rotilla että apinoilla liittyivät pemigatinibin tarkoitettuun farmakologiaan (FGFR1:n, FGFR2:n ja FGFR3:n esto), mukaan lukien hyperfosfatemia, fyseaalinen dysplasia ja pehmytkudoksen mineralisaatio. Joitakin näistä löydöksistä havaittiin altistuksilla (AUC), jotka olivat terapeuttista altistusta pienempiä. Mineralisaatiota havaittiin useissa kudoksissa, mukaan lukien munuaisissa, mahassa, valtimoissa, munasarjoissa (vain apinalla) ja silmissä (sarveiskalvo, vain rotilla). Pehmytkudoksen mineralisaatio ei ollut korjaantuvaa, kun taas fyseaaliset ja rustolöydökset olivat korjaantuvia. Lisäksi havaittiin muutoksia luuytimessä (rotilla) ja munuaisleesioita.

Genotoksisuus
Pemigatinibi ei ollut mutageeninen bakteerien mutageenisuusmäärityksessä eikä klastogeeninen *in vitro* -kromosomipoikkeamamäärityksessä, eikä se aiheuttanut luuytimen mikrotumien induktiota rotilla *in vivo* -mikrotumamäärityksessä.

Karsinogeenisuus
Pemigatinibista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Hedelmällisyyden heikentyminen
Spesifisiä eläinkokeita pemigatinibin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty. Toistuvan annon toksisuustutkimuksissa pemigatinibin suun kautta anto ei aiheuttanut mitään annokseen liittyviä urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Kehitystoksisuus
Rotilla pemigatinibin antaminen annoksella ≥ 0,3 mg/kg/vrk organogeneesin aikana johti 100 %:n todennäköisyydellä implantaation jälkeiseen keskenmenoon. Annoksella 0,1 mg/kg/vrk havaittiin sikiön luuston epämuodostumien ja merkittävien verisuonten poikkeamien lisääntymistä, luutumisen vähenemistä ja sikiön painon pienenemistä. Altistus tällä annoksella on noin 20 % kliinisestä altistuksesta suurimmalla suositellulla ihmisen annoksella (13,5 mg) AUC-arvon perusteella.

Turvallisuusfarmakologia
In vitro -tutkimuksessa pemigatinibilla todettiin hERG:n eston suhteen IC50-arvo > 8 µM (suurin mielekäs pitoisuus liukoisuuden perusteella), joka on > 360-kertaisesti suurempi kuin kliinisen vakaan tilan sitoutumaton C_{max}-pitoisuus 13,5 mg:n annoksella. Pemigatinibin turvallisuusfarmakologisissa arvioinneissa ei havaittu haittavaikutuksia *in vivo*, mukaan lukien hengityselimistön ja keskushermoston *in vivo* -toimintaa koskevat tutkimukset rotilla ja kardiovaskulaarinen tutkimus apinoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti (E572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 14 tablettia. Pahvirasia, joka sisältää 14 tai 28 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	**Määräaika**
Myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset FIGHT-302-tutkimuksesta (INCB 54828-302; vaiheen 3 tutkimus, jossa vertailtiin pemigatinibin ja gemsitabiinin ja sisplatiinin solunsalpaajayhdistelmän tehoa ja turvallisuutta aikuisilla, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen kolangiokarsinooma ja fibroblastin kasvutekijäreseptorin 2 [FGFR2] uudelleenjärjestymä). Näin voidaan vahvistaa Pemazyre-valmisteen teho ja turvallisuus sellaisten aikuisten hoidossa, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen kolangiokarsinooma, jossa on fibroblastin kasvutekijäreseptorin 2 (FGFR2) fuusio tai uudelleenjärjestymä, ja joka on edennyt vähintään yhden aiemman systeemisen hoitolinjan jälkeen.	Joulukuu 2026

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemazyre 4,5 mg tabletti
pemigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4,5 mg pemigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pemazyre 4,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemazyre 4,5 mg tabletti
pemigatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Incyte Biosciences Distribution B.V. (Incyte-logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemazyre 9 mg tabletti
pemigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 9 mg pemigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pemazyre 9 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemazyre 9 mg tabletti
pemigatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Incyte Biosciences Distribution B.V. (Incyte-logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemazyre 13,5 mg tabletti
pemigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 13,5 mg pemigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pemazyre 13,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemazyre 13,5 mg tabletti
pemigatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Incyte Biosciences Distribution B.V. (Incyte-logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Pemazyre 4,5 mg tabletti
Pemazyre 9 mg tabletti
Pemazyre 13,5 mg tabletti
pemigatinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Pemazyre on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pemazyre-valmistetta
3. Miten Pemazyre-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pemazyre-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pemazyre on ja mihin sitä käytetään

Pemazyre sisältää vaikuttavana aineena pemigatinibia, joka kuuluu tyrosiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen syöpälääkkeiden ryhmään. Se salpaa solussa olevien, fibroblastin kasvutekijäreseptorityypeiksi 1, 2 ja 3 (FGFR1, FGFR2 ja FGFR3) kutsuttujen proteiinien toiminnan. Ne auttavat säätelemään solujen kasvua. Syöpäsoluilla voi olla tämän proteiinin poikkeava muoto. Pemigatinibi voi estää näiden syöpäsolujen kasvun salpaamalla FGFR:n.

Pemazyre-valmistetta käytetään
- hoitamaan aikuisia, joilla on sappitiesyöpä (tunnetaan myös nimellä kolangiokarsinooma) ja joiden syöpäsoluilla on poikkeava FGFR2-proteiinin muoto, ja
- kun syöpä on levinnyt kehon muihin osiin tai sitä ei voida poistaa leikkauksella, ja
- kun muut lääkehoidot eivät enää tehoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pemazyre-valmistetta

Älä ota Pemazyre-valmistetta
- jos olet allerginen pemigatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät mäkikuismaa, joka on masennuksen hoitoon käytettävä lääke.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Pemazyre-valmistetta, jos
- sinulle on kerrottu, että veressäsi olevan fosforiksi kutsutun mineraalin määrä on lisääntynyt tai vähentynyt
- sinulla on näkö- tai silmäongelmia

- maksasi toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti. Hoitoasi on mahdollisesti muutettava.
- munuaistesi toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti. Hoitoasi on mahdollisesti muutettava.
- sinulla on aivoihin tai selkäytimeen levinneitä syöpäsoluja.

Silmätutkimuksia suositellaan
- ennen Pemazyre-hoidon aloittamista
- 2 kuukauden välein ensimmäisten 6 hoitokuukauden ajan
- 3 kuukauden välein tämän jälkeen tai välittömästi, jos ilmenee mitä tahansa näköoireita, mukaan lukien valonvälähdykset, näköhäiriöt tai tummat pisteet.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee näkökykyysi liittyviä oireita.

Käytä myös voitelevia tai kosteuttavia silmätippoja tai geelejä silmien kuivumisen ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi.

Pemazyre voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen Pemazyre-annoksen jälkeen.

Lapset ja nuoret
Pemazyre-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Ei tiedetä, onko se turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Pemazyre
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, jotta lääkäri voi päättää, pitääkö hoitoasi muuttaa:
- **mäkikuisma**: masennuksen hoitoon käytettävä lääke**. Et saa** käyttää mäkikuismaa Pemazyre-hoidon aikana.
- lääkkeet, joiden vaikuttavan aineen nimi päättyy muotoon ”pratsoli”: niitä käytetään vähentämään mahahapon vapautumista. Vältä näiden lääkkeiden käyttöä Pemazyre-hoidon aikana.
- **itrakonatsoli**: sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- **rifampisiini**: tuberkuloosin tai tiettyjen muiden infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- **karbamatsepiini**, **fenytoiini**, **fenobarbitaali**, **primidoni**: epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **efavirentsi**: HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke
- **syklofosfamidi**, **ifosfamidi**: muita syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **metadoni**: vaikean kivun hoitoon tai riippuvuuden hallintaan käytettävä lääke
- **digoksiini**: sydänsairauden hoitoon käytettävä lääke
- **dabigatraani**: veritulppien ehkäisyyn käytettävä lääke
- **kolkisiini**: kihtikohtausten hoitoon käytettävä lääke.

Pemazyre ruuan ja juoman kanssa
Vältä greipin syömistä ja greippimehun juomista tämän lääkkeen käytön aikana.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus**
  Pemazyre saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta, eikä sitä saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri toisin määrää. Raskaustesti on tehtävä ennen hoidon aloittamista.

- **Ehkäisyä koskevia neuvoja miehille ja naisille**
  Pemazyre-hoitoa saavat naiset eivät saa tulla raskaaksi. Siksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen Pemazyre-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärisi kanssa sinulle sopivimmasta ehkäisymenetelmästä.
  Miesten on vältettävä lapsen siittämistä. Heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen Pemazyre-annoksen jälkeen.
- **Imetys**
  Älä imetä Pemazyre-hoidon aikana äläkä vähintään 1 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Pemazyre voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä tai näköhäiriöitä. Älä aja tai käytä koneita, jos näin tapahtuu.

3. Miten Pemazyre-valmistetta otetaan

Pemazyre-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, joka on perehtynyt sappitiesyövän diagnosointiin ja hoitoon. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos on
1 tabletti Pemazyre 13,5 mg -valmistetta kerran päivässä 14 päivän ajan, minkä jälkeen 7 päivää ilman Pemazyre-valmisteen ottamista.

Hoitoa jatketaan samalla hoitomallilla, jossa on ensin 14 päivän jakso Pemazyre-hoitoa kerran päivässä, ja sen jälkeen 7 päivän hoitotauko. Älä ota Pemazyre-valmistetta 7 päivän hoitotauon aikana. Lääkäri muuttaa annosta tai lopettaa hoidon tarvittaessa.

Käyttötapa
Niele tabletti kokonaisena yhden vesilasillisen kanssa samaan aikaan joka päivä. Pemazyre voidaan ottaa ruoan kanssa tai aterioiden välillä.
Älä murskaa, pureskele, jaa tai liuota tabletteja.

Käytön kesto
Ota Pemazyre-valmistetta niin kauan kuin lääkäri määrää sitä.

Jos otat enemmän Pemazyre-valmistetta kuin sinun pitäisi
Kerro lääkärille, jos olet ottanut enemmän Pemazyre-valmistetta kuin sinun pitäisi.

Jos unohdat ottaa Pemazyre-valmistetta
Jos Pemazyre-annoksen ottaminen viivästyy vähintään 4 tunnilla tai jos oksennat Pemazyre-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota toista Pemazyre-tablettia korvataksesi väliin jääneen annoksen. Ota seuraava Pemazyre-annos aikataulun mukaisesti.

Jos lopetat Pemazyre-valmisteen oton
Älä lopeta Pemazyren ottamista keskustelematta siitä lääkärin kanssa, sillä tämä voi heikentää hoidon onnistumista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on jokin alla lueteltu vakava haittavaikutus. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä seuraavalla esiintymistiheydellä:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):
- matala veren natriumpitoisuus, jonka oireita ovat heikentynyt ajattelukyky, päänsärky, pahoinvointi, huono tasapaino, sekavuus, kouristuskohtaukset, kooma
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy kreatiniinin lisääntymistä, joka voi viitata munuaisongelmiin; yleensä kohonnut kreatiniini ei aiheuta oireita, mutta munuaisvaivojen oireita voivat olla pahoinvointi ja virtsaamisen muutokset.

Muita haittavaikutuksia voi esiintyä seuraavilla esiintymistiheyksillä:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
- verikokeissa havaitut korkeat tai matalat fosfaattipitoisuudet
- makuhäiriö
- kuivasilmäisyys
- pahoinvointi
- suun sisäpuolen limakalvon tulehdus
- ripuli
- ummetus
- suun kuivuminen
- ihoreaktiot, joihin liittyy punoitusta, turvotusta ja kipua kämmenissä ja jalkapohjissa, ja joita kutsutaan käsi-jalkaoireyhtymäksi
- kynsitoksisuus, mukaan lukien kynsimarrosta irtoavat kynnet, kynsikipu, kynsien verenvuoto, kynsien halkeaminen, kynsien väri- tai rakennemuutokset, tulehtunut iho kynsien ympärillä
- hiusten lähtö
- ihon kuivuminen
- nivelkipu
- väsymys.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)
- nestekertymät verkkokalvon alla (valoherkkä kerros silmän takaosassa)
- sarveiskalvon tulehdus (silmän läpinäkyvä ulompi kerros)
- näön heikentyminen
- silmäripsien muutokset, mukaan lukien epänormaalin pitkät silmäripset, sisäänpäin kasvaneet silmäripset
- epänormaali karvojen kasvu.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
- kalsiumsuolojen saostuminen, mikä ilmenee ihossa tai ihon alla esiintyvinä kovina näppylöinä, kyhmyinä tai plakkeina kehon missä tahansa osassa ja saattaa aiheuttaa kipua ja haavaumia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pemazyre-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pemazyre sisältää

- Vaikuttava aine on pemigatinibi.
  Yksi 4,5 mg:n tabletti sisältää 4,5 mg pemigatinibia.
  Yksi 9 mg:n tabletti sisältää 9 mg pemigatinibia.
  Yksi 13,5 mg:n tabletti sisältää 13,5 mg pemigatinibia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Pemazyre 4,5 mg tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai luonnonvalkoisia, ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”I” ja kääntöpuolelle merkintä ”4.5”.

Pemazyre 9 mg tabletit ovat sokeita, valkoisia tai luonnonvalkoisia, ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”I” ja kääntöpuolelle merkintä ”9”.

Pemazyre 13,5 mg tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai luonnonvalkoisia, ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”I” ja kääntöpuolelle merkintä ”13.5”.

Tabletit toimitetaan 14 tablettia sisältävissä läpipainopakkauksissa. Pahvirasia sisältää 14 tai 28 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {**KK/VVVV**}.

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt pemigatinibia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat ihon kalkkeutumista koskevat tiedot kliinisistä tutkimuksista (mukaan lukien jotkin tapaukset, joissa oli tiivis ajallinen yhteys) sekä todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että pemigatinibin ja ihon kalkkeutumisen välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC päätelmä on, että pemigatinibia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Pemigatinibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että pemigatinibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.