

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8. pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemazyre 4,5 mg tabletta
Pemazyre 9 mg tabletta
Pemazyre 13,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pemazyre 4,5 mg tabletta
4,5 mg pemigatinibet tartalmaz tablettánként.

Pemazyre 9 mg tabletta
9 mg pemigatinibet tartalmaz tablettánként.

Pemazyre 13,5 mg tabletta
13,5 mg pemigatinibet tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Pemazyre 4,5 mg tabletta
Kerek (5,8 mm), fehér vagy törtfehér tabletta, egyik oldalán „I”, a másikon „4.5” mélynyomású jelzéssel ellátva.

Pemazyre 9 mg tabletta
Ovális (10 × 5 mm), fehér vagy törtfehér tabletta, egyik oldalán „I”, a másikon „9” mélynyomású jelzéssel ellátva.

Pemazyre 13,5 mg tabletta
Kerek (8,5 mm), fehér vagy törtfehér tabletta, egyik oldalán „I”, a másikon „13.5” mélynyomású jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Pemazyre-monoterápia helyileg előrehaladott vagy metasztatikus cholangiocarcinomában szenvedő, fibroblaszt növekedési faktor receptor 2 (*fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2) fúzióval vagy átrendeződéssel rendelkező olyan felnőttek kezelésére javallott, akiknek legalább egy, korábbi terápiás vonal szerinti szisztémás kezelés után előrehaladt a betegségük.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az epeúti rákban szenvedő betegek diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie.

Az FGFR 2 fúzió pozitivitási státuszának ismertnek kell lennie a Pemazyre-kezelés megkezdése előtt. A tumormintában az FGFR 2 fúziós pozitivitás értékelését megfelelő diagnosztikai tesztel kell elvégezni.

Adagolás

A javasolt dózis 13,5 mg pemigatinib naponta egyszer bevéve, 14 napon át, amit 7 napos terápiás szünet követ.

Ha a pemigatinib bevétele elmarad és 4 vagy annál több óra telik el a szokásos bevételi időponthoz képest, vagy ha a beteg hány egy adag bevétele után, akkor nem szabad egy újabb adagot bevenni, hanem az adagolást a következő ütemezett dózissal kell folytatni.

A kezelést addig kell folytatni, amíg a betegnél nem mutatható ki a betegség progressziója, vagy ameddig a toxicitás nem elfogadhatatlan.

Minden betegnél alacsony foszfáttartalmú étrendet kell kezdeni, ha a szérumszulfátszint $> 5,5$ mg/dl, és foszfátsökkentő terápiát kell alkalmazni, ha a szint > 7 mg/dl. A foszfátsökkentő terápia dózisát addig kell módosítani, amíg a szérumszulfátszintje vissza nem tér < 7 mg/dl értékre. A hosszan elnyúló hyperphosphataemia a kalcium-foszfát kristályok kicsapódását okozhatja, ami hypocalcaemiához, lágyszöveti mineralizációhoz, izomgörcsökhöz, roham aktivitáshoz, a QT-szakasz megnyúlásához és arrhythmiákhoz vezethet (lásd 4.4. pont).

Mérlegelni kell a foszfátsökkentő terápia és az étrend abbahagyását a Pemazyre kezelési szünete alatt, vagy ha a szérumszulfátszintje a normál tartomány alá esik. A súlyos hypophosphataemia zavartságot, rohamokat, fokális neurológiai elváltozásokat, szívelégtelenséget, légzési elégtelenséget, izomgyengeséget, rhabdomyolysist és haemolyticus anaemiát okozhat (lásd 4.4. pont).

Dózismódosítás gyógyszerkölsönhatás miatt

A pemigatinib egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-gátlókkal

Az erős CYP3A4-gátlók, a grépfrútlevet is beleértve, együttes alkalmazása a pemigatinib-kezelés ideje alatt kerülendő. Ha erős CYP3A4-gátlóval történő együttes alkalmazás szükséges, akkor a naponta egyszer 13,5 mg pemigatinibet szedő betegek adagját napi egyszeri 9 mg-ra kell csökkenteni, a naponta egyszer 9 mg pemigatinibet szedő betegek adagját pedig napi egyszeri 4,5 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A toxicitások kezelése

A toxicitások kezelése érdekében mérlegelni kell az adag módosítását vagy az adagolás megszakítását.

A pemigatinib dóziscsökkentési szintjeit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Javasolt pemigatinib dóziscsökkentési szintek

Dózis	Dóziscsökkentési szintek	
	Első	Második
13,5 mg szájon át, naponta egyszer, 14 napig, majd 7 nap terápiás szünet	9 mg szájon át, naponta egyszer, 14 napig, majd 7 nap terápiás szünet	4,5 mg szájon át, naponta egyszer, 14 napig, majd 7 nap terápiás szünet

A kezelést véglegesen abba kell hagyni, ha a beteg nem képes tolerálni a napi egyszeri 4,5 mg-os dózist.

A hyperphosphataemia esetén szükséges dózismódosításokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Dózismódosítások hyperphosphataemia esetén

Mellékhatás	Pemigatinib dózismódosítása
> 5,5 mg/dl – ≤ 7 mg/dl	A pemigatinibet a jelenlegi dózisban kell folytatni.
> 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	- A pemigatinibet folytatni kell a jelenlegi dózissal, a foszfátsökkentő terápiát meg kell kezdeni, a szérumszulfátszintjét hetente monitorozni kell, a foszfátsökkentő terápia dózisát szükség szerint módosítani kell, amíg a szint vissza nem tér < 7 mg/dl értékre. - A pemigatinib-kezelést fel kell függeszteni, ha a foszfátszint nem tér vissza < 7 mg/dl-re a foszfátsökkentő kezelés megkezdésétől számított 2 héten belül. A pemigatinib-kezelést és a foszfátsökkentő kezelést ugyanazon a dózisszinten kell újraindítani, miután a foszfátszint visszatért < 7 mg/dl-re. - Amennyiben a szérumszulfátszint a foszfátsökkentő terápia mellett visszatér a > 7 mg/dl-es szintre, a pemigatinib adagját 1 dózisszinttel csökkenteni kell.
> 10 mg/dl	- A pemigatinibet folytatni kell a jelenlegi dózissal, a foszfátsökkentő terápiát meg kell kezdeni, a szérumszulfátszintjét hetente monitorozni kell, és a foszfátsökkentő terápia dózisát szükség szerint módosítani kell, amíg a szint vissza nem tér < 7 mg/dl értékre. - A pemigatinib-kezelést fel kell függeszteni, ha a szint 1 héten át > 10 mg/dl-en marad. A pemigatinib-kezelést és a foszfátsökkentő kezelést 1 dózisszinttel csökkenteni kell, ha a szérumszulfátszint < 7 mg/dl. - Ha a szérumszulfátszint 2 dóziscsökkentés után újra > 10 mg/dl, akkor a pemigatinib szedését véglegesen abba kell hagyni.

A szerózus retinaleválás esetén szükséges dózismódosításokat a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: Dózismódosítások szerózus retinaleválás esetén

Mellékhatás	Pemigatinib dózismódosítás
Tünetmentes	A pemigatinib adását a jelenlegi dózisban kell folytatni. A monitorozást a 4.4 pontban leírtak szerint kell elvégezni.
A látásélesség mérsékelt csökkenése (a legjobb korrigált látásélesség 20/40 vagy ennél jobb érték, vagy a látásélesség ≤ 3 vonalnyi csökkenése a kiindulási állapothoz képest); korlátozott eszközhasználat a mindennapi életben	- A pemigatinib adását fel kell függeszteni, amíg nem rendeződik. Ha a következő vizsgálaton javulás tapasztalható, a pemigatinibet az eggyel kisebb dózisszinten kell folytatni. - Ha kiújul, a tünetek továbbra is fennállnak vagy a vizsgálat során nem tapasztalható javulás, akkor a pemigatinib-kezelés végleges abbahagyását a klinikai állapot alapján kell mérlegelni.
A látásélesség kifejezett csökkenése (a legjobb korrigált látásélesség rosszabb mint 20/40 vagy a látásélesség > 3 vonalnyi csökkenése a kiindulási állapothoz képest, legfeljebb 20/200-ig); mindennapi tevékenységekben való korlátozottság	- A pemigatinib adását fel kell függeszteni, amíg nem rendeződik. Ha a következő vizsgálaton javulás tapasztalható, a pemigatinibet 2-vel kisebb dózisszinten lehet folytatni. - Ha kiújul, a tünetek továbbra is fennállnak vagy a vizsgálat során nem tapasztalható javulás, akkor a pemigatinib-kezelés végleges abbahagyását a klinikai állapot alapján kell mérlegelni.

Mellékhatás	Pemigatinib dózismódosítás
A látásélesség 20/200-nál rosszabb az érintett szemben; mindennapi tevékenységekben való korlátozottság	- A pemigatinib adását fel kell függeszteni, amíg nem rendeződik. Ha a következő vizsgálat során javul, a pemigatinibet a 2-vel kisebb dózisszinten lehet folytatni. - Ha kiújul, a tünetek továbbra is fennállnak vagy vizsgálat során nem tapasztalható javulás, akkor a pemigatinib-kezelés végleges abbahagyását a klinikai állapot alapján kell mérlegelni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A pemigatinib adagolása megegyezik az idős betegeknel és a fiatalabb felnőtt betegeknel (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban, illetve a hemodialízist kapó, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel a naponta egyszer 13,5 mg pemigatinibet szedő betegek adagját napi egyszeri 9 mg-ra kell csökkenteni, a naponta egyszer 9 mg pemigatinibet szedő betegek adagját pedig napi egyszeri 4,5 mg-ra kell csökkenteni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel a naponta egyszer 13,5 mg pemigatinibet szedő betegek adagját napi egyszeri 9 mg-ra kell csökkenteni, a naponta egyszer 9 mg pemigatinibet szedő betegek adagját pedig napi egyszeri 4,5 mg-ra kell csökkenteni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Pemazyre biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegeknel nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Pemazyre orális alkalmazásra szolgál. A tablettát minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban kell bevenni. A betegeknek tilos összetörni, szétrágni, kettétörni vagy feloldani a tablettákat. A pemigatinibet étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1. pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közönséges orbáncfűvel történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hyperphosphataemia

A hyperphosphataemia a pemigatinib alkalmazásakor várható farmakodinámiás hatás (lásd 5.1 pont). A hosszan elnyúló hyperphosphataemia a kalcium-foszfát kristályok kicsapódását okozhatja, ami hypocalcaemiához, lágyszöveti mineralizációhoz, anaemiához, másodlagos hyperparathyreosishoz, izomgörcsökhez, roham aktivitáshoz, a QT-szakasz megnyúlásához és arrhythmiaéhoz vezethet (lásd 4.2 pont). A pemigatinib-kezelés során lágyszöveti mineralizációt, többek között bőrkalcifikációt, calcinosist és nem urémiás eredetű kalciphylaxiát figyeltek meg.

A hyperphosphataemia kezelésére vonatkozó ajánlások közé tartozik az étrendi foszfátkorlátozás, a foszfátsökkentő terápia alkalmazása és szükség esetén az adag módosítása (lásd 4.2 pont).

A betegek 19%-a alkalmazott foszfátsökkentő terápiát a pemigatinib-kezelés során (lásd 4.8 pont).

Hypophosphataemia

Mérlegelni kell a foszfátsökkentő terápia és az étrend abbahagyását a pemigatinib kezelési szünetei alatt, vagy ha a szérum foszfátszintje a normál tartomány alá esik. A súlyos hypophosphataemia zavartságot, rohamokat, fokális neurológiai elváltozásokat, szívelégtelenséget, légzési elégtelenséget, izomgyengeséget, rhabdomyolysist és haemolyticus anaemiát okozhat (lásd 4.2 pont). A hypophosphataemiás reakciók a résztvevők 14,3%-ánál ≥ 3 . fokozatúak voltak. Egyik esemény sem volt súlyos, és nem vezetett a kezelés megszakításához vagy dóziscsökkentéshez. A résztvevők 1,4%-ánál kellett megszakítani az adagolást.

Hyperphosphataemia vagy hypophosphataemia fennállásakor – a csontmineralizáció diszregulációjára figyelemmel – a betegek átlagosnál szorosabb megfigyelése és utánkövetése javasolt.

Szerózus retinaleválás

A pemigatinib szerózus retinaleválással járó reakciókat okozhat, amelyek olyan tünetekkel járhatnak, mint a homályos látás, az üvegtesti homály vagy a photopsia (lásd 4.8 pont). Ez közepes mértékben befolyásolhatja egyes betegek gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.7 pont).

Szemészeti vizsgálatot, beleértve az optikai koherencia tomográfiát (*optical coherence tomography*, OCT), a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első 6 hónapjában 2 havonta, majd azt követően 3 havonta kell végezni, illetve sürgősséggel, ha a látással kapcsolatos tünetek jelentkeznek. A szerózus retinaleválási reakciók esetén be kell tartani a dózismódosítási útmutatókat (lásd 4.2 pont).

A klinikai vizsgálat lefolytatása során nem volt rutinszerű monitorozás, így OCT-vizsgálat sem, az aszimptomatikus szerózus retinaleválás kimutatására; ezért a pemigatinibbel végzett aszimptomatikus szerózus retinaleválás incidenciája nem ismert.

Körültekintően kell eljárni olyan betegek esetében, akiknél a szem klinikailag szignifikáns elváltozásai állnak fenn, mint például retinabetegségek, többek között központi szerózus retinopathia, makula-/retinadegeneráció, diabéteszes retinopathia és korábbi retinaleválás.

Száraz szem

A pemigatinib szemszárazságot okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeknek szükség szerint lubrikáns tartalmazó szemészeti készítményt (pl. műkönnyet) kell alkalmazniuk a száraz szem megelőzése vagy kezelése érdekében.

Embriofötális toxicitás

A hatásmechanizmus és az állatokkal végzett reprodukciós vizsgálat eredményei alapján (lásd 5.3 pont) a pemigatinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról. A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemigatinib-kezelés során, valamint az utolsó dózist követő 1 héten.

Azon férfibetegeket, akiknek fogamzóképes nő partnere van, tájékoztatni kell arról, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemigatinib-kezelés során, valamint még legalább 1 hétig az utolsó dózist követően (lásd 4.6 pont).

Emelkedett szérumkreatinin-szint

A pemigatinib növelheti a szérum kreatininszintjét a vese tubuláris szekréciójának csökkentése által; ez az OCT2 és MATE1 vesetranszporterek gátlása miatt fordulhat elő, és nem biztos, hogy befolyásolja a glomerulusok működését. Az első ciklusban a szérum kreatininszintje növekedett (átlagosan 0,2 mg/dl-rel), majd a 8. napra elérte a dinamikus egyensúlyi állapotot, majd a 7 napos terápiás szünet alatt csökkent (lásd 4.8 pont). Ha a szérum kreatininszintje tartósan megemelkedik, a vesefunkciót jelző paraméterek közül egy másik használatát kell fontolóra venni.

Együttes alkalmazása protonpumpagátlókkal

A pemigatinib és a protonpumpa-gátlók egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Együttes alkalmazása erős CYP3A4-gátlókkal

A pemigatinib és erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazásakor dózismódosítás szükséges (lásd 4.2 és 4.5 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy kerüljék a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztását a pemigatinib-kezelés idején.

Együttes alkalmazása erős vagy közepes erősségű CYP3A4-serkentőkkel

A pemigatinib erős vagy közepes erősségű CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Központi idegrendszeri metasztázis

Mivel a vizsgálatban nem vehettek részt kezeletlen vagy progrediáló agyi/központi idegrendszeri metasztázisban szenvedő betegek, ezért ebben a populációban nem értékelték a hatásosságot, és így dózisajánlás sem adható, mindazonáltal a pemigatinib várhatóan csak kis mértékben jut át a vér-agy gáton (lásd 5.3 pont).

Fogamzásgátlás

Egy állatkísérlet eredményei és a hatásmechanizmus alapján a Pemazyre magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. A Pemazyre-kezelésben részesülő fogamzóképes korban lévő nőket tájékoztatni kell arról, hogy nem szabad teherbe esniük, a Pemazyre-kezelésben részesülő férfiakat pedig arról, hogy a kezelés alatt nem szabad gyermeket nemzeniük. A fogamzóképes nőknek és a fogamzóképes nő partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Pemazyre-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 1 hétben (lásd 4.6 pont).

Terhességi teszt

A terhesség kizárása érdekében a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a pemigatinibre

Erős CYP3A4-gátlók

Egy erős CYP3A4-gátló (itakonazol 200 mg naponta egyszer) 88%-kal (90%-os CI: 75%– 103%) növelte a pemigatinib AUC mértani középértékét, ami növelheti a pemigatinibbel kapcsolatos mellékhatások előfordulási gyakoriságát és súlyosságát. A naponta egyszer 13,5 mg pemigatinibet szedő betegek adagját napi egyszeri 9 mg-ra kell csökkenteni, a naponta egyszer 9 mg pemigatinibet szedő betegek adagját pedig napi egyszeri 4,5 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

CYP3A4-induktorok

Egy erős CYP3A4-induktor (rifampin 600 mg naponta egyszer) 85%-kal (90%-os CI: 84% - 86%), csökkentette a pemigatinib AUC mértani középértékét, ami csökkentheti a pemigatinib hatásosságát. A pemigatinibbel történő kezelés során kerülni kell az erős CYP3A4-induktorok (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, rifampicin) egyidejű alkalmazását (lásd 4.4 pont). A pemigatinib és a közösüléses orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Amennyiben más enziminduktor (pl. efavirenz) gyógyszerre van szükség, azt csak szoros megfigyelés mellett szabad alkalmazni.

Protonpumpagátlók (proton pump inhibitors, PPI)

Az egészséges alanyoknak esomeprazollal (protonpumpagátló) együtt adott pemigatinib, és az önmagában alkalmazott pemigatinib esetében mért C_{max} , illetve AUC mértani középértékek (90%-os CI) aránya 65,3% (54,7 – 78,0), illetve 92,1% (88,6 – 95,8) volt. A protonpumpagátló (esomeprazol) egyidejű alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős változást a pemigatinib expozíciójában. A PPI-ket kapó betegek több mint egyharmadánál azonban a pemigatinib expozíciójának jelentős csökkenését figyelték meg. A pemigatinibet kapó betegeknél kerülni kell a PPI-k alkalmazását (lásd 4.4 pont).

H2-receptor-antagonisták

A ranitidin egyidejű alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős változást a pemigatinib expozíciójában.

A pemigatinib hatásai más gyógyszerekre

A pemigatinib hatása a CYP2B6-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a pemigatinib serkenti a CYP2B6 izoenzimet. A pemigatinib és a CYP2B6-szubsztrátok (pl. ciklofoszfamid, ifoszfamid, metadon, efavirenz) együttes alkalmazása csökkentheti ezen szubsztrátok expozícióját. A pemigatinib ilyen gyógyszerekkel vagy szűk terápiás indexű CYP2B6 szubsztráttal történő együttes alkalmazása esetén szoros klinikai megfigyelés javasolt.

A pemigatinib hatása a Pgp-szubsztrátokra

In vitro körülmények közt a pemigatinib a P-gp inhibitora. A pemigatinib és a P-gp-szubsztrátok (pl. digoxin, dabigatrán, kolhicin) együttes alkalmazása növelheti ez utóbbiak expozícióját és ezáltal a toxicitásukat. A pemigatinib alkalmazása és a szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátok alkalmazása között – előtte vagy utána – legalább 6 órának el kell telni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél / fogamzóképes korban lévő nőknél

Egy állatkísérlet eredményei és a hatásmechanizmus alapján a pemigatinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. A pemigatinib-kezelésben részesülő fogamzóképes korban lévő nőket tájékoztatni kell arról, hogy nem szabad teherbe esniük, a pemigatinib-kezelésben részesülő férfiakat pedig arról, hogy a kezelés alatt nem szabad gyermeket nemzeniük. A fogamzóképes nőknek és a fogamzóképes korban lévő nő partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemigatinib-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 1 hétben. Mivel a pemigatinibnek a fogamzásgátlók metabolizmusára és hatásosságára gyakorolt hatását nem vizsgálták, a fogamzásgátlók mellett barrier módszereket kell alkalmazni a terhesség elkerülése érdekében.

Terhesség

A pemigatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletes vizsgálatok során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az állatkísérletes vizsgálatokból származó adatok és a pemigatinib farmakológiája alapján a Pemazyre nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nők klinikai állapota miatt pemigatinib-kezelésre van szükség. A terhesség kizárása érdekében a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pemigatinib és/vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. A szoptatott csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Pemazyre-kezelés idejére és a terápia befejezését követő 1 hétre fel kell függeszteni a szoptatást.

Termékenység

A pemigatinib humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Állatokon végzett termékenységi vizsgálatokat nem végeztek a pemigatinibbel (lásd 5.3 pont). A pemigatinib farmakológiája alapján a férfi és női termékenység károsodása nem zárható ki.

4.7 A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pemigatinib közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A pemigatinibbel olyan mellékhatásokat hoztak összefüggésbe, mint például a kimerültség és a látászavar. Ezért gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésénél elővigyázatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hyperphosphataemia (60,5%), hajhullás (49,7%), hasmenés (47,6%), körömtoxicitás (44,9%), fáradtság (43,5%), hányinger (41,5%), stomatitis (38,1%), székrekedés (36,7%), ízérzékelési zavar (36,1%), szájszárazság (34,0%), ízületi fájdalom (29,9%), száraz szem (27,9%), hypophosphataemia (23,8%), bőrszárazság (21,8%) és palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (16,3%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatás a hyponatraemia (2,0%) és a vér kreatininszintjének növekedése (1,4%) volt. Nem volt olyan súlyos mellékhatás, amely a pemigatinib dózisának csökkentéséhez vezetett volna. A hyponatraemia egy súlyos mellékhatás esetében (0,7%) vezetett a kezelés megszakításához. A vér kreatininszintjének emelkedése egy súlyos mellékhatás esetében (0,7%) vezetett a kezelés leállításához.

A szemészeti rendellenességeket okozó súlyos mellékhatások között szerepelt a retinaleválás (0,7%), a nem arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (0,7%) és a retinalis arteria-elzáródás (0,7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a 4. táblázatban láthatók. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat: Klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hyponatraemia, hyperphosphataemia ^a , hypophosphataemia ^b
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Ízérzékelési zavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Száraz szem
	Gyakori	Szerózus retinaleválás ^c , ceratitis punctata, homályos látás, trichiasis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger, stomatitis, hasmenés, székrekedés, szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, körömtoxicitás ^d , hajhullás, bőrszárazság
	Gyakori	Rendellenes szőrnövekedés
	Nem gyakori	Cutan calcificatio
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Kimerültség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	A vér emelkedett kreatininszintje

^a Ide tartozik a hyperphosphataemia és a vér megnövekedett foszfátszintje. Lásd később a „Hyperphosphataemia” című részt.

^b Ide tartozik a hypophosphataemia és a vér csökkent foszfátszintje

^c Ide tartozik a szerózus retinaleválás, a retinaleválás, a retina pigmentált epithel rétegének leválása, a retina megvastagodása, a szubretinális folyadék, a chorioretinalis redők, a chorioretinalis heg és a maculopathia. Lásd később a „Szerózus retinaleválás” című részt.

^d Ide tartozik a körömtoxicitás, körömrendellenesség, a köröm elszíneződése, a köröm dystrophia, a köröm hypertrophia, a köröm bordázottsága, a körömfertőzés, az onychalgia, az onychoclasia, az onycholysis, az onychomadesis, az onychomycosis és a paronychia.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hyperphosphataemia

Az összes pemigatinibbel kezelt beteg 60,5%-ánál fordult elő hyperphosphataemia. A 7 mg/dl feletti hyperphosphataemiát a betegek 27,2%-a, a 10 mg/dl feletti hyperphosphataemiát 0,7%-a tapasztalta. A hyperphosphataemia általában az első 15 napban alakul ki.

Egyik reakció sem volt ≥ 3 . fokozatú, sem súlyos, és nem járt a pemigatinib-kezelés abbahagyásával. Az adagolás megszakítása a betegek 1,4%-ánál, míg a dózis csökkentése a betegek 0,7%-ánál fordult elő. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az étrendi foszfátkorlátozás és/vagy a foszfátsökkentő terápia, valamint az 1 hetes terápiás szünet hatékony stratégiák voltak a pemigatinib ezen *on-target* hatásának kezelésére.

A hyperphosphataemia kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.2 és 4.4 pontban találhatók.

Szerózus retinaleválás

Szerózus retinaleválás az összes, pemigatinibbel kezelt beteg 4,8%-ánál fordult elő. A reakciók általában 1. vagy 2. fokozatúak voltak (4,1%); a ≥ 3 . fokozatú és súlyos reakciók között volt retinaleválás, 1 betegnél (0,7%). Két mellékhatás, a retinaleválás (0,7%) és a retina pigmentált epithel rétegének leválása (0,7%) az adagolás megszakításához vezetett. Egyik reakció sem vezetett dóziscsökkentéshez vagy a kezelés abbahagyásához.

A szerózus retinaleválás kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.2 és 4.4 pontban találhatók.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat az országos hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A pemigatinib túlادagolásáról nem áll rendelkezésre információ.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01EN02

A pemigatinib az FGFR1, 2 és 3 kinázgátlója, amely gátolja az FGFR foszforilációt és jelátvitelt, és csökkenti a sejtek életképességét az FGFR genetikai módosulásokat expresszáló sejtek esetében, beleértve a pontmutációkat, amplifikációkat, valamint a fúziókat vagy átrendeződéseket. Az FGFR2 fúziók/átrendeződések erős onkogén *driver*ek, és a leggyakrabban előforduló FGFR-eltérések, amelyek szinte kizárólag az intrahepaticus cholangiocarcinoma (CCA) 10–16%-ában fordulnak elő.

Farmakodinámiás hatások

Szérumszén-dioxid szint

A pemigatinib az FGFR-gátlás következményeként megemelte a szérumszén-dioxid szintjét. A pemigatinibbel végzett klinikai vizsgálatok során megengedett volt a foszfátsökkentő terápia és a dózismódosítás a hyperphosphataemia kezelésére (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatok

A FIGHT-202 egy multicentrikus, nyílt, egykaros vizsgálat volt, melyben a Pemazyre hatásosságát és biztonságosságát értékelték lokálisan előrehaladott/metasztatikus vagy irrezekálabilis

cholangiocarcinómában szenvedő, korábban már kezelt betegeknek. A hatásossági populáció 108 olyan betegből (107 intrahepaticus betegségben szenvedő betegből) állt, akiknek a betegsége legalább 1 korábbi kezelés után progrediált, és akiknél a központi laboratóriumban végzett vizsgálat FGFR2-fúziót vagy átrendeződést állapított meg.

A betegek 21 napos ciklusokban kapták a Pemazyre-t, ami 14 napon át napi egyszeri 13,5 mg szájon át történő adagolásból és az azt követő 7 napos kezelés nélküli időszakból állt. A Pemazyre-t a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig adták. A fő hatásossági kimeneteli mutató az objektív válaszarány (*objective response rate*, ORR) és a válasz időtartama (*duration of response*, DoR) volt, amiket egy független felülvizsgáló bizottság (*independent review committee*, IRC) határozott meg a RECIST 1.1 verziója szerint.

A résztvevők medián életkora 55,5 év volt (tartomány: 26–77), 23,1%-uk ≥ 65 éves, 61,1%-uk nő és 73,1%-uk kaukázusi volt. A legtöbb beteg (95,4%) ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport) szerinti kiindulási teljesítménystátusza 0 (42,6%) vagy 1 (52,8%) volt. Minden beteg kapott korábban legalább 1 terápiás vonal szerinti szisztémás kezelést, 27,8% két terápiás vonal szerinti kezelést és 12,0% 3 vagy több terápiás vonal szerinti kezelést. A betegek 96%-a kapott korábban platinaalapú terápiát, akiknek 78%-a gemcitabin/ciszpaltin-kezelésben részesült.

A hatásossági eredményeket az 5. táblázat foglalja össze.

A válaszig eltelt idő medián értéke 2,69 hónap volt (tartomány: 0,7–16,6 hónap).

5. táblázat: Hatásossági eredmények

	'A' kohorsz (FGFR2-fúzió vagy -átrendeződés) Hatásosság szempontjából értékelhető populáció (N = 108)
ORR (95%-os CI)	37,0% (27,94, 46,86)
Teljes válasz (N)	2,8% (3)
Részleges válasz (N)	34,3% (37)
Válasz medián időtartama (hónap) (95%-os CI) ^a	9,13 (6,01, 14,49)
A válasz időtartamának Kaplan–Meier-féle becslése (95% -os CI)	
3 hónap	100,0 (100,0, 100,0)
6 hónap	67,8 (50,4, 80,3)
9 hónap	50,5 (33,3, 65,4)
12 hónap	41,2 (24,8, 56,8)

ORR- CR+PR

CI = konfidenciaintervallum

Megjegyzés: Az adatok az IRC-től származnak RECIST v1.1 szerint, és a teljes és részleges válaszok megerősítésre kerültek.

^a 95%-os CI-t Brookmeyer és Crowley módszerével számították ki

Idősek

A pemigatinibbel végzett klinikai vizsgálatban a betegek 23,1%-a 65 éves vagy annál idősebb, 4,6%-uk 75 éves vagy annál idősebb volt. A hatásossági válaszból nem észleltek különbséget ezen betegek és a < 65 éves betegek között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Pemazyre vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a cholangiocarcinoma kezelésére vonatkozóan. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pemigatinib lineáris farmakokinetikát mutat az 1–20 mg-os dózistartományban. A Pemazyre 13,5 mg napi egyszeri szájon át alkalmazott adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot a 4. napra alakult ki, az akkumulációs ráta mértani középértéke pedig 1,6 volt. Napi egyszeri 13,5 mg-os dózis alkalmazásakor a dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC_{0-24h} mértani középértéke 2620 nM×óra volt (54%-os CV), a C_{max} pedig 236 nM (56%-os CV).

Felszívódás

A plazma csúskoncentráció eléréséhez szükséges medián idő (t_{max}) 1–2 óra volt.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a pemigatinib farmakokinetikájában a magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étkezések (800–1000 kalória, az étel teljes kalóriatartalmának körülbelül 50%-a zsírból származik) után rákos betegeknél.

Eloszlás

A pemigatinib 90,6%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez, elsősorban albuminhoz. A látszólagos eloszlási térfogatot 235 l-re (60,8%) becsülték rákos betegeknél.

Biotranszformáció

A pemigatinib *in vitro* elsősorban a CYP3A4 által metabolizálódik. Egyetlen 13,5 mg-os, radioizotóppal jelölt pemigatinib dózis szájon át történő alkalmazása után a pemigatinib változatlan formában volt a legnagyobb mennyiségben jelen a plazmában, és a teljes keringő radioaktivitás 10%-ánál nagyobb mennyiségben nem találtak metabolitokat.

Elimináció

Napi egyszeri 13,5 mg pemigatinib szájon át történő alkalmazását követően az eliminációs felezési idő mértani középértéke ($t_{1/2}$) 15,4 óra (51,6%-os CV) volt, és a látszólagos clearance mértani középértéke (CL/F) pedig 10,6 l/óra (54%-os CV).

Kiválasztás

A radioizotóppal jelölt pemigatinib egyszeri orális dózisát követően a dózis 82,4%-át a székletben (1,4% változatlan formában), 12,6%-át pedig a vizeletben (1% változatlan formában) mutatták ki.

Vesekárosodás

A vesekárosodásnak a pemigatinib farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy vesekárosodással kapcsolatos vizsgálatban értékelték normál vesefunkciójú ($GFR \geq 90$ ml/perc), súlyos vesekárosodásban szenvedő ($GFR < 30$ ml/perc, és nem hemodializált) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő (*end stage renal disease*, ESRD) ($GFR < 30$ ml/perc, és hemodializált) vizsgálati alanyoknál. A C_{max} és az $AUC_{0-\infty}$ mértani középértékeinek a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek és a normál kontrollok közötti aránya (90%-os CI) a C_{max} esetében 64,6% (44,1% – 94,4%), az $AUC_{0-\infty}$ esetében pedig 159% (95,4% – 264%) volt. A hemodialízis előtt álló ESRD-ben szenvedő betegeknél a C_{max} mértani középértékének aránya (90%-os CI) 77,5% (51,2%, 118%), az $AUC_{0-\infty}$ esetében pedig 76,8% (54,0% – 109%) volt. Emellett az ESRD-ben szenvedő résztvevőknél, a hemodialízist követően, a C_{max} mértani középértékének aránya (90%-os CI) 90,0% (59,3% – 137%), az $AUC_{0-\infty}$ esetében pedig 91,3% (64,1% – 130%) volt. Ezen eredmények alapján a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a pemigatinib adagját csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásnak a pemigatinib farmakokinetikájára gyakorolt hatását májkárosodási vizsgálatban értékelték normál májfunkciójú, közepesen súlyos (Child-Pugh B-osztály) és súlyos (Child-Pugh C-osztály) májkárosodásban szenvedő betegeknél. A C_{max} és az $AUC_{0-\infty}$ mértani középértékeinek a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek és a normál kontrollok közötti aránya (90%-os CI) a C_{max} esetében 96,7% (59,4%–157%), az $AUC_{0-\infty}$ esetében pedig 146% (100%, 212%) volt. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a GMR (90%-os CI) 94,2% (68,9%–129%) volt a C_{max} , és 174% (116%–261%) az $AUC_{0-\infty}$ esetében. Ezek alapján az eredmények alapján enyhe és közepesen

súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban csökkenteni kell a pemigatinib adagját (lásd 4.2 pont).

Interakciók

CYP-szubsztrátok

A pemigatinib klinikailag releváns koncentrációban nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimeket és nem indukálja a CYP1A2 és CYP3A4 izoenzimeket.

Transzporterek

A pemigatinib mind a P-gp, mind pedig a BCRP szubsztrátja. A P-gp- vagy BCRP-gátlók, klinikailag releváns koncentrációk mellett, várhatóan nem befolyásolják a pemigatinib expozícióját.

In vitro körülmények közt a pemigatinib az OATP1B3, OCT2 és a MATE1 inhibitora. Az OCT2 gátlása növelheti a szérum kreatininszintjét.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szisztémás toxicitás

Patkányoknál és majmoknál a pemigatinib dózisának ismételt beadását követően a legkiemelkedőbb megállapítások a pemigatinib tervezett farmakológiájának voltak tulajdoníthatók (FGFR1-, FGFR2- és FGFR3-gátlás), beleértve a hyperphosphataemiát, a physealis dysplasiát és a lágyszöveti mineralizációt; ezek közül néhányat a terápiás szintnél alacsonyabb expozícióknál (AUC) figyeltek meg. Számos szövetben figyeltek meg mineralizációt, beleértve a vesét, a gyomrot, az artériákat, a petefészket (csak majmoknál) és a szemet (cornea, csak patkányoknál). A lágyszövet mineralizációja nem volt reverzibilis, míg a physealis és a porcokban észlelt elváltozások reverzibilisek voltak. Ezenkívül a csontvelő elváltozásait (patkányoknál) és veseléziókat is megfigyelték.

Genotoxicitás

A pemigatinib egy bakteriális mutagenitási vizsgálatban nem mutatott mutagén hatást, sem klasztogén hatást egy *in vitro* kromoszómaaberrációs vizsgálatban, és nem indukált csontvelői micronucleus-képződést egy *in vivo*, patkányokon végzett micronucleus vizsgálatban.

Karcinogenitás

A pemigatinibbal összefüggésben nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Fertilitás csökkenése

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat állatokon a pemigatinib fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a pemigatinib orális alkalmazása nem eredményezett semmilyen dóziszfüggő nemkívánatos hatást a férfi és női szaporítószervekre.

Fejlődési toxicitás

Patkányoknál a pemigatinib $\geq 0,3$ mg/ttkg/nap adagban történő alkalmazása az organogenezis időszakában 100%-os posztimplantációs veszteséget eredményezett. A 0,1 mg/ttkg/nap dózisonál nagyobb számban figyeltek meg magzati csontrendszert érintő malformációt és eltérést a nagyerekben, illetve a csontosodás csökkenését és a magzati testtömeg csökkenését. Ennél a dózisonál az expozíció a javasolt 13,5 mg-os maximális humán dózis – AUC alapján megállapított – klinikai expozíciójának körülbelül 20%-a.

Biztonságossági farmakológia

In vitro, a pemigatinib hERG-gátlásra vonatkozó IC₅₀ értéke $> 8 \mu\text{M}$ volt (a legnagyobb elérhető koncentráció az oldhatóság alapján), amely > 360 -szor nagyobb, mint a klinikai, dinamikus egyensúlyi állapotban mért nem kötött gyógyszer C_{max} értéke a 13,5 mg dózis alkalmazása esetében. *In vivo*, a pemigatinib biztonságossági farmakológiai értékelései során, beleértve a patkányokon végzett *in vivo* légzőszervi és központi idegrendszeri funkciókat ellenőrző vizsgálatokat és a majmokon végzett cardiovascularis vizsgálatokat, nem észleltek nemkívánatos eredményeket.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz (E460)
Nátrium-keményítő-glikolát (A típus)
Magnézium-sztearát (E572)

6.2. Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3. Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4. Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer semmilyen különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/Al buboréksomagolás, amely 14 tablettát tartalmaz. 14 vagy 28 tablettát tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Pemazyre 4,5 mg tabletta

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg tabletta

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13,5 mg tabletta

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. március 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. február 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu/>. található.

II. FÜGGELÉK

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS
KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonságossági jelentések (Periodic safety update report -PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A Pemazyre hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a FIGHT-302 (INCB 54828-302) vizsgálat végső eredményeit annak megerősítésére, hogy a Pemazyre hatásosan és biztonságosan alkalmazható helyileg előrehaladott vagy metasztatikus cholangiocarcinomában szenvedő, fibroblaszt növekedési faktor receptor 2 (FGFR2) fúzióval vagy átrendeződéssel rendelkező olyan felnőtteknél, akiknek legalább egy, elsődleges terápiás vonal szerinti szisztémás kezelés után kiújult vagy előrehaladt a betegségük. A FIGHT-203 (INCB 54828-302) egy III. fázisú vizsgálat, amelyben a pemigatinib hatásosságát és biztonságosságát vizsgálják gemcitabin plusz ciszplatin kemoterápiával szemben nem rezekálható vagy áttétes cholangiocarcinomában szenvedő, FGFR2-átrendeződéssel rendelkező felnőtteknél.	2026. december

III. FÜGGELÉK
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemazyre 4,5 mg tabletta
pemigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4,5 mg pemigatinibet tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db tabletta
28 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1535/001	14 db tabletta
EU/1/21/1535/002	28 db tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pemazyre 4,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemazyre 4,5 mg tableta
pemigatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Incyte Biosciences Distribution B.V. (az Incyte logója szerint)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemazyre 9 mg tabletta
pemigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

9 mg pemigatinibet tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db tabletta
28 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Orális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1535/003	14 db tabletta
EU/1/21/1535/004	28 db tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pemazyre 9 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemazyre 9 mg tabletta
pemigatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Incyte Biosciences Distribution B.V. (az Incyte logója szerint)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemazyre 13,5 mg tabletta
pemigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

13,5 mg pemigatinibet tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db tabletta
28 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1535/005	14 db tabletta
EU/1/21/1535/006	28 db tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pemazyre 13,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemazyre 13,5 mg tabletta
pemigatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Incyte Biosciences Distribution B.V. (az Incyte logója szerint)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pemazyre 4,5 mg tabletta
Pemazyre 9 mg tabletta
Pemazyre 13,5 mg tabletta
pemigatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonságossági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Pemazyre és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pemazyre szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pemazyre-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pemazyre-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pemazyre és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pemazyre hatóanyaga a pemigatinib, amely a daganatellenes gyógyszerek tirozinkináz-gátlóknak nevezett csoportjába tartozik. A sejten belül gátolja az 1-es, 2-es és 3-as típusú fibroblaszt növekedési faktor receptornak (angol betűszóval: FGFR1, FGFR2 és FGFR3) nevezett fehérjék hatását, amelyek segítenek a sejtnövekedés szabályozásában. A rákos sejtekben ez a fehérje módosult formában lehet jelen. Az FGFR gátlásával a pemigatinib képes megakadályozni ezeknek a rákos sejteknek a növekedését.

A Pemazyre-t a következő esetekben alkalmazzák:

- olyan epevezetékrákban (más néven kolangiokarcinómában) szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél a rákos sejtekben az FGFR2 fehérjének a kóros formája van jelen,
- a rák már áttért a test más részeire, vagy sebészeti úton nem távolítható el,
- ha más gyógyszerekkel történő kezelés már nem hat.

2. Tudnivalók a Pemazyre szedése előtt

Ne szedje a Pemazyre-t, ha

- allergiás a pemigatinibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- közönséges orbáncfüvet tartalmazó gyógyszert alkalmaz, amit depresszió kezelésére adnak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pemazyre szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- arról tájékoztatták, hogy a vérében emelkedett vagy csökkent a foszfor nevű ásványi anyag szintje;
- látási vagy szemészeti problémái vannak;
- súlyos májkárosodásban szenved. Előfordulhat, hogy a kezelést módosítani kell.
- súlyos vesekárosodásban szenved. Előfordulhat, hogy a kezelést módosítani kell.
- a rákos sejtek áttértek az agyba vagy a gerincvelőbe.

Szemvizsgálat javasolt:

- a Pemazyre-kezelés megkezdése előtt;
- 2 havonta a kezelés első 6 hónapjában, majd
- ezt követően 3 havonta, illetve azonnal, ha bármilyen, a látást befolyásoló tünet jelentkezik, beleértve a fényfelvillanásokat, látászavarokat vagy sötét foltokat.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha látásával kapcsolatban bármilyen tünetet észlel.

A száraz szem megelőzése vagy kezelése érdekében használjon síkosító vagy hidratáló (nedvesítő) szemcseppet vagy szemgélit.

A Pemazyre károsíthatja a magzatot. A fogamzóképes nőknek és a fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a Pemazyre utolsó adagjának bevétele után még legalább 1 hétig.

Gyermekek és serdülők

A Pemazyre nem adható 18 év alatti serdülőknek és gyermekeknek, mivel nem ismert, hogy biztonságos és hatásos-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Pemazyre

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, hogy eldönthesse, hogy a kezelést meg kell-e változtatni:

- **közösleges orbáncfű:** a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer. A Pemazyre-kezelés alatt **nem** szedhet közösleges orbáncfű tartalmú készítményt.
- olyan gyógyszerek, amelyek hatóanyagának neve „-**prazol**”-ra végződik: ezeket a gyomorsavtermelés csökkentésére használják. Kerülje ezeknek a gyógyszereknek a szedését a Pemazyre-kezelés alatt.
- **itrakonazol:** gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer;
- **rifampicin:** tuberkulózis (tbc, gümőkór) vagy bizonyos más fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer;
- **karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, primidon:** epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- **efavirenz:** HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer;
- **ciklofoszfamid, ifoszfamid:** más típusú daganatellenes gyógyszerek;
- **metadon:** súlyos fájdalom kezelésére vagy opiátfüggőség kezelésére szolgáló gyógyszer;
- **digoxin:** szívbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer;
- **dabigatrán:** vérrögképződés megelőzésére szolgáló gyógyszer;
- **kolhicin:** köszvényrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer.

A Pemazyre egyidejű bevétele étellel és itallal

A gyógyszer szedése alatt kerülni kell a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Terhesség**
A Pemazyre károsíthatja a magzatot, ezért nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa más utasítást ad. A kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.
- **Fogamzásgátlási tanácsok férfiaknak és nőknek**
A Pemazyre-rel kezelt nőknek nem szabad teherbe esniük. Ezért a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a Pemazyre utolsó adagjának bevétele után még legalább 1 hétig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyik az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer.
A férfiaknak kerülniük kell a gyermeknemzést. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a Pemazyre utolsó adagjának bevétele után még legalább 1 hétig.
- **Szoptatás**
Ne szoptasson a Pemazyre-kezelés alatt és az utolsó adag bevétele után még legalább 1 hétig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pemazyre mellékhatásokat, például fáradtságot vagy látászavarokat okozhat. Ilyen esetben ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Pemazyre-t?

A Pemazyre-kezelést olyan orvosnak kell elkezdenie, aki jártas az epevezeték-rák diagnosztizálásában és kezelésében. A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, ha bizonytalan valamiben.

A készítmény ajánlott adagja

1 darab Pemazyre 13,5 mg-os tablettát naponta egyszer kell szedni 14 napig, majd 7 napig nem kell szedni a Pemazyre-t.

A kezelés során ezt az adagolási rendet kell folytatni, azaz napi egyszeri Pemazyre 14 napon át, amit 7 napos kezelés nélküli időszak követ. Ne szedje a Pemazyre-t a 7 napos terápiás szünet alatt. Kezelőorvosa szükség esetén módosítja az adagot, vagy leállítja a kezelést.

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, egy pohár vízzel, minden nap ugyanabban az időpontban nyelje le. A Pemazyre étkezés közben vagy étkezések között is bevehető.

Ne törje össze, ne rágja szét, ne törje szét és ne oldja fel a tablettákat.

Az alkalmazás időtartama

A Pemazyre-t addig szedje, amíg az orvos azt előírja.

Ha az előírtnál több Pemazyre-t vett be

Értesítse kezelőorvosát, ha az előírtnál több Pemazyre-t vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Pemazyre-t

Ha 4 órával ezelőtt vagy még régebben elfelejtette bevenni a Pemazyre egy adagját, vagy ha a Pemazyre bevétele után hányt, ne vegyen be másik Pemazyre tablettát a kihagyott adag pótlására. A szokásos időben vegye be a Pemazyre következő adagját.

Ha idő előtt abbahagyja a Pemazyre szedését

Ne hagyja abba a Pemazyre szedését anélkül, hogy megbeszélné azt kezelőorvosával, mivel ez csökkentheti a terápia sikerességét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja. Ezek a mellékhatások a következő gyakorisággal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- alacsony nátriumszint a vérben; a tünetek közé tartozik a gondolkodási képesség csökkenése, fejfájás, hányinger, egyensúlyzavar, zavartság, rohamok, kóma;
- a kreatininszint emelkedését mutató vérvizsgálati eredmények, amelyek veseproblémákra utalhatnak; a kreatininszint emelkedése általában nem okoz tüneteket, de a veseproblémák tünetei közé tartozhat az émelygés és a vizeletürítés megváltozása.

Egyéb mellékhatások is előfordulhatnak a következő gyakoriságokkal:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- vérvizsgálat során kimutatott magas vagy alacsony foszfátszint;
- ízérzékelési zavarok;
- száraz szem;
- hányinger
- szájnyálkahártya-gyulladás;
- hasmenés;
- székrekedés;
- szájszárazság;
- bőrpírral, duzzanattal és fájdalommal járó bőrreakciók a tenyéren és a talpon, úgynevezett kéz-láb szindróma;
- körömproblémák, beleértve a körömágytól leváló körmöket, körömfájdalmat, körömvérzést, körömtöredezést, a köröm színének vagy szerkezetének megváltozását, köröm körüli fertőzött bőrt;
- hajhullás;
- bőrszárazság;
- ízületi fájdalom;
- kimerültség.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a retina (a szem hátsó részén lévő fényérzékeny réteg) alatti folyadékfelhalmozódás;
- a szaruhártya (a szem átlátszó, külső rétege) gyulladása;
- látásromlás;
- szempillaelváltozások, beleértve a rendellenesen hosszú szempillákat, befelé növekvő szempillákat;
- rendellenes szőrnövekedés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- kalciumsók lerakódása, amely kemény, bőrből kiemelkedő foltok, csomók vagy plakkok formájában jelenik meg a bőrben vagy a bőr alatt a test bármely részén, és fájdalmat, fekélyeket okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a beteg-tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pemazyre-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pemazyre?

- A készítmény hatóanyaga a pemigatinib.
A 4,5 mg-os tabletta 4,5 mg pemigatinibet tartalmaz.
A 9 mg-os tabletta 9 mg pemigatinibet tartalmaz.
A 13,5 mg-os tabletta 13,5 mg pemigatinibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát (A típus), magnézium-sztearát.

Milyen a Pemazyre külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pemazyre 4,5 mg tabletta kerek, fehér vagy törtfehér, egyik oldalán „I”, a másikon „4.5” mélynyomású jelzéssel ellátva.

A Pemazyre 9 mg tabletta ovális, fehér vagy törtfehér, egyik oldalán „I”, a másikon „9” mélynyomású jelzéssel ellátva.

A Pemazyre 13,5 mg tabletta kerek, fehér vagy törtfehér, egyik oldalán „I”, a másikon „13.5” mélynyomású jelzéssel ellátva.

A tabletták 14 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerülnek forgalomba. A doboz 14 vagy 28 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}.

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további bizonyítékok fognak érkezni.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:
<http://www.ema.europa.eu/> található.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a pemigatinibre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A cutan calcificatióról a klinikai vizsgálatokból rendelkezésre álló adatok alapján, amelyek egyes esetekben szoros időbeli összefüggést mutatnak, valamint a lehetséges hatásmechanizmusra való tekintettel, a PRAC úgy véli, hogy a pemigatinib és a cutan calcificatio közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pemigatinibet tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően ki kell egészíteni.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A pemigatinibre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a pemigatinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.