VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Pemazyre 4,5 mg töflur
Pemazyre 9 mg töflur
Pemazyre 13,5 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Pemazyre 4,5 mg töflur
Hver tafla inniheldur 4,5 mg af pemigatinibi.

Pemazyre 9 mg töflur
Hver tafla inniheldur 9 mg af pemigatinibi.

Pemazyre 13,5 mg töflur
Hver tafla inniheldur 13,5 mg af pemigatinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Pemazyre 4,5 mg töflur
Hringlaga (5,8 mm), hvít eða beinhvít tafla með „I“ áletrað á aðra hliðina og „4,5“ á hina.

Pemazyre 9 mg töflur
Hringlaga (10 x 5 mm), hvít eða beinhvít tafla með „I“ áletrað á aðra hliðina og „9“ á hina.

Pemazyre 13,5 mg töflur
Hringlaga (8,5 mm), hvít eða beinhvít tafla með „I“ áletrað á aðra hliðina og „13,5“ á hina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pemazyre einlyfjameðferð er ætluð til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga með gallrásarkrabbamein með meinvörpum eða staðbundið, langt gengið gallrásarkrabbamein með viðtaka 2 fyrir trefjakímfrumuvaxtarþátt (FGFR2) með samruna eða endurröðun sem hefur versnað eftir að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með gallvegakrabbamein.

Nauðsynlegt er að staðfesta jákvæðni fyrir FGFR 2 samruna áður en meðferð með Pemazyre hefst. Mat á jákvæðni fyrir FGFR 2 samruna í æxlissýni þarf að framkvæma með viðeigandi greiningarprófi.

Skammtar
Ráðlagður skammtur er 13,5 mg af pemigatinibi tekinn einu sinni á sólarhring í 14 daga, sem fylgt er eftir með 7 dögum án skammta.

Ef 4 klukkustundir eða meira hafa liðið síðan taka átti skammt af pemigatinibi eða ef uppköst eiga sér stað eftir að skammtur er tekinn, skal sjúklingur ekki taka viðbótarskammt heldur taka næsta skammt samkvæmt skammtaáætlun.

Meðferð skal halda áfram svo lengi sem sjúklingurinn sýnir engin merki um versnun sjúkdómsins eða óásættanleg eiturhrif.

Láta skal alla sjúklinga á fosfatskert mataræði þegar fosfatmagn í sermi er > 5,5 mg/dl og íhuga að bæta við fosfatlækkandi meðferð þegar magn í sermi er > 7 mg/dl. Nauðsynlegt er að aðlaga skammt fosfatlækkandi meðferðar þar til fosfatmagn í sermi nær aftur < 7 mg/d. Langvarandi blóðfosfathækkun getur valdið útfellingu á kalsíumfosfatkristöllum sem getur leitt til blóðkalsíumlækkunar, steinefnaútfellingu í mjúkvef, vöðvakrampa, flogavirkni, lengingar á QT-bili og hjartsláttartruflana (sjá kafla 4.4).

Íhuga skal að stöðva fosfatlækkandi meðferð og fosfatskert mataræði meðan á Pemazyre meðferðarhléi stendur eða ef fosfatmagn í sermi fellur undir eðlileg mörk. Alvarleg blóðfosfatlækkun getur lýst sér með ringlun, flogum, staðbundnum taugafræðilegum niðurstöðum, hjartabilun, öndunarbilun, þróttleysi í vöðvum, rákvöðvalýsu og rauðalosblóðleysi (sjá kafla 4.4).

Skammtaaðlögun vegna milliverkana

Samhliða meðferð pemigatinibs með öflugum CYP3A4-hemlum
Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla við meðferð með pemigatinibi, þ. á m. greipaldinsafa. Ef samhliða lyfjagjöf með öflugum CYP3A4-hemli er nauðsynleg, skal minnka skammt hjá sjúklingum sem taka 13,5 mg af pemigatinibi einu sinni á sólarhring niður í 9 mg einu sinni á sólarhring og skammta sjúklinga sem taka 9 mg af pemigatinibi einu sinni á sólarhring niður í 4,5 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Meðferð eiturhrifa

Íhuga ber að aðlaga skammtinn eða gera hlé á skammtagjöf til að ráða bót á eiturhrifum.

Skammtaminnkunaþrep pemigatinibs eru tekin saman í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaminnkunarþrep pemigatinibs

Skammtur	Skammtaminnkunarþrep	
	Fyrsta	**Annað**
13,5 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í 14 daga sem fylgt er eftir með 7 dögum án skammta.	9 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í 14 daga sem fylgt er eftir með 7 dögum án skammta.	4,5 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í 14 daga sem fylgt er eftir með 7 dögum án skammta.

Hætta skal meðferð varanlega hjá sjúklingum sem þola ekki 4,5 mg skammt af pemigatinibi einu sinni á sólarhring.

Skammtaaðlaganir vegna blóðfosfathækkunar er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Skammtaaðlögun vegna blóðfosfathækkunar

Aukaverkanir	Skammtaaðlögun pemigatinibs
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	• Halda skal áfram meðferð með pemigatinibi í núverandi skömmtum.
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	• Halda skal áfram meðferð með pemigatinibi í núverandi skömmtum, hefja fosfatlækkandi meðferð, vakta skal fosfatmagn í sermi vikulega, aðlaga skammta fosfatlækkandi meðferðar eftir þörfum þar til fosfatmagn í sermi nær aftur < 7 mg/dl. • Gera skal hlé á pemigatinib meðferð ef fosfatmagn í sermi nær ekki aftur 7 mg/dl innan tveggja vikna frá því að fosfatlækkandi meðferð var hafin. Hefja skal meðferð með pemigatinibi og fosfatlækkandi meðferð með sama skammti þegar fosfatmagn í sermi nær aftur 7 mg/dl. • Ef fosfatmagn í sermi mælist aftur > 7 mg/dl samhliða fosfatlækkandi meðferð þá skal minnka skammta af pemigatinibi um 1 skammtaþrep.
> 10 mg/dl	• Halda skal áfram meðferð með pemigatinibi í núverandi skömmtum, hefja fosfatlækkandi meðferð, vakta fosfatmagn í sermi vikulega og aðlaga skammta fosfatlækkandi meðferðar eftir þörfum þar til fosfatmagn í sermi nær aftur < 7 mg/dl. • Gera skal hlé á meðferð með pemigatinibi ef fosfatmagn í sermi helst í > 10 mg/dl í 1 viku. Hefja skal meðferð með pemigatinib og fosfatlækkandi meðferð að nýju 1 skammtaþrepi lægra þegar fosfatmagn í sermi er < 7 mg/dl. • Ef fosfatmagn í sermi mælist aftur > 10 mg/dl eftir að skammtur hefur verið minnkaður tvisvar þá skal stöðva meðferð með pemigatinibi varanlega.

Skammtaaðlögun út af vessandi sjónulosi er að finna í töflu 3.

Tafla 3. Skammtaaðlögun út af vessandi sjónulosi

Aukaverkanir	Skammtaaðlögun pemigatinibs
Án einkenna	• Halda skal áfram meðferð með pemigatinibi í núverandi skömmtum. Eftirlit skal framkvæmt eins og lýst er í kafla 4.4.
Miðlungs lækkun á sjónskerpu (besta leiðrétta sjónskerpa 20/40 eða betri eða ≤ 3 línur af sjónskerðingu frá upphafsgildi); takmarkar almennar athafnir daglegs lífs	• Gera skal hlé á meðferð með pemigatinibi þar til einkenni ganga til baka. Ef dregið hefur úr einkennum við næstu skoðun þá skal halda áfram meðferð við næsta lægra skammtaþrep. • Ef einkennin endurtaka sig, eru viðvarandi eða skoðun sýnir ekki bætingu þá skal íhuga að hætta meðferð með pemigatinibi varanlega í samræmi við klíníska stöðu.
Umtalsverð lækkun á sjónskerpu (besta leiðrétta sjónskerpa verri en 20/40 eða betri eða > 3 línur af sjónskerðingu frá upphafsgildi); takmarkar almennar athafnir daglegs lífs	• Gera skal hlé á meðferð með pemigatinibi þar til einkenni ganga til baka. Ef dregið hefur úr einkennum við næstu skoðun þá skal halda áfram meðferð tveimur skammtaþrepum lægra en áður. • Ef einkennin endurtaka sig, eru viðvarandi eða skoðun sýnir ekki bætingu þá skal íhuga að hætta meðferð með pemigatinibi varanlega í samræmi við klíníska stöðu.
Sjónskerpa sem er verri en 20/200 í auganu með einkennum; takmarkar almennar athafnir daglegs lífs	• Gera skal hlé á meðferð með pemigatinibi þar til einkenni ganga til baka. Ef dregið hefur úr einkennum við næstu skoðun þá skal halda áfram meðferð tveimur skammtaþrepum lægra en áður. • Ef einkennin endurtaka sig, eru viðvarandi eða batna ekki við skoðun þá skal íhuga að hætta meðferð með pemigatinibi varanlega í samræmi við klíníska stöðu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar
Pemigatinib-skammturinn er sá sami hjá öldruðum sjúklingum og hjá yngri fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með væga, miðlungsskerta nýrnastarfsemi eða fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru á blóðskilun. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, skal minnka skammt hjá sjúklingum sem taka 13,5 mg af pemigatinibi einu sinni á sólarhring niður í 9 mg einu sinni á sólarhring og skammta sjúklinga sem taka 9 mg af pemigatinibi einu sinni á sólarhring niður í 4,5 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi skal minnka skammt þeirra sjúklinga sem taka 13,5 mg af pemigatinibi einu sinni á sólarhring niður í 9 mg einu sinni á sólarhring og skammta sjúklinga sem taka 9 mg af pemigatinibi einu sinni á sólarhring niður í 4,5 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Börn
Öryggi og verkun Pemazyre hjá sjúklingum sem eru yngri en 18 ára gamlir hafa ekki verið metin. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf
Pemazyre er til inntöku. Töflurnar skal taka u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Sjúklingar mega ekki mylja, tyggja, skipta eða leysa upp töflurnar. Pemigatinib má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun jóhannesarjurtar (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðfosfathækkun
Blóðfosfathækkun eru lyfhrif sem búast má við gjöf pemigatinibs (sjá kafla 5.1). Langvarandi blóðfosfathækkun getur valdið útfellingu á kalsíumfosfatkristöllum sem getur leitt til blóðkalsíumlækkunar, steinefnaútfellingu í mjúkvef, blóðleysis, afleiddrar kalkvakaofseytingar, vöðvakrampa, flogavirkni, lengingar á QT-bili og hjartsláttartruflana (sjá kafla 4.2). Steinefnaútfelling í mjúkvef, þ.á m. húðkölkun, kölkun og æðakölkunar- og húðdrepskvilla án þvageitrunar (e. non-uraemic calciphylaxis) hafa komið fyrir við meðferð með pemigatinibi.

Ráðlögð meðhöndlun á blóðfosfathækkun felur í sér fosfatskert mataræði, fosfatlækkandi meðferð og skammtaaðlögun eftir þörfum (sjá kafla 4.2).
Fosfatlækkandi meðferð var beitt á 19 % sjúklinga meðan á meðferð með pemigatinibi stóð (sjá kafla 4.8).

Blóðfosfatlækkun
Íhuga skal að stöðva fosfatlækkandi meðferð og fosfatskert mataræði meðan á pemigatinib meðferðarhléi stendur eða ef fosfatmagn í sermi fellur undir eðlileg mörk. Alvarleg blóðfosfatlækkun getur lýst sér með ringlun, flogum, staðbundnum taugafræðilegum niðurstöðum, hjartabilun, öndunarbilun, þróttleysi í vöðvum, rákvöðvalýsu og rauðalosblóðleysi (sjá kafla 4.2).
Blóðfosfatlækkun sem aukaverkun var ≥ Stig 3 hjá 14,3 % þátttakenda. Ekkert þessara tilvika var alvarlegt eða varð til þess að hætta þurfti meðferðinni eða minnka skammta. Gera þurfti hlé á meðferð hjá 1,4 % þátttakenda.

Hjá sjúklingum með blóðfosfathækkun eða blóðfosfatlækkun er mælt með frekari nánu eftirliti og eftirfylgni með tilliti til ójafnvægis í steinefnaútfellingu beina.

Vessandi sjónulos
Pemigatinib getur valdið vessandi sjónulosi sem getur komið fram sem einkenni eins og óskýr sjón, augngrugg eða blossasýn (sjá kafla 4.8). Þetta getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.7).

Augnskoðun, þar með talin sneiðmyndataka af sjónhimnu (Optical Coherence Tomography (OCT)) á að fara fram áður en meðferð er hafin og á tveggja mánaða fresti fyrstu 6 mánuði meðferðarinnar, á þriggja mánaða fresti eftir það og án tafar af vart verður sjónrænna einkenna. Fyrir vessandi sjónulos skal fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Meðan á klínísku rannsókninni stóð fór ekkert kerfisbundið eftirlit fram, að meðtaldri sneiðmyndatöku af sjónhimnu, til að greina einkennalaust vessandi sjónulos; því er tíðni einkennalauss sjónuloss með pemigatinibi ekki þekkt.

Gæta skal sérstaklega að sjúklingum með klínískt mikilvæga augnsjúkdóma, svo sem sjónhimnusjúkdóma, meðal annars (en ekki takmarkað við): miðlægan vessandi sjónukvilla, sjóndepils-/sjónurýrnun, sykursýkissjónukvilla og fyrri tilvik sjónuloss.

Augnþurrkur
Pemigatinib getur valdið augnþurrki (sjá kafla 4.8). Sjúklingar skulu nota efni til að draga úr ertingu í slímhúð til að fyrirbyggja eða til meðferðar við augnþurrki eftir þörfum.

Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur
Samkvæmt verkunarhætti og niðurstöðum úr dýrarannsókn (sjá kafla 5.3), getur pemigatinib valdið fósturskaða þegar það er notað á meðgöngu. Upplýsa skal þungaðar konur um mögulega áhættu fyrir fóstrið. Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með pemigatinibi stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn af pemigatinibi.
Karlkynssjúklingum með kvenkynsmaka á barneignaraldri skal ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með pemigatinibi stendur og í lágmark 1 viku eftir síðasta skammtinn af pemigatinibi (sjá kafla 4.6).

Aukið kreatínín í blóði
Pemigatinib getur aukið kreatínín í sermi vegna hömlunar á pípluseytingu á kreatíníni, þetta gæti orsakast af hömlun á nýrnaferjunum OCT2 og MATE1 og er ekki víst að hafi áhrif á gauklavirkni. Í fyrstu lotu jókst kreatínín í sermi (meðalaukning um 0,2 mg/dl) og náði stöðugu ástandi á 8. degi og lækkaði síðan yfir 7 skammtalausu dagana (sjá kafla 4.8). Einnig skal athuga aðra vísa um nýrnastarfsemi ef vart verður viðvarandi hækkunar kreatíníns í sermi.

Í samsettri meðferð með prótónpumpuhemlum
Forðast skal samhliða meðferð pemigatinibs með prótónpumpuhemlum (sjá kafla 4.5).

Í samsettri meðferð með öflugum CYP3A4-hemlum
Samhliða meðferð pemigatinibs með öflugum CYP3A4-hemlum krefst skammtaaðlögunar (sjá kafla 4.2 og 4.5). Ráðleggja skal sjúklingum að forðast að neyta greipaldins eða greipaldinsafa á meðan pemigatinib er tekið.

Í samsettri meðferð með öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A4-örvum
Ekki er mælt með samhliða meðferð pemigatinibs með öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A4-örvum (sjá kafla 4.5).

Meinvörp í miðtaugakerfinu
Þar sem þátttaka einstaklinga með ómeðhöndluð eða versnandi meinvörp í heila/miðtaugakerfi í rannsókninni var óheimil, hefur verkun hjá þessum sjúklingahópi ekki verið metin og því er ekki hægt

að ráðleggja skammta, en þó er búist við að innsókn pemigatinibs yfir blóð-heila þröskuldinn sé takmörkuð (sjá kafla 5.3).

Getnaðarvarnir
Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsókn og verkunarhætti, getur Pemazyre valdið fósturskaða þegar það er notað á meðgöngu. Ráðleggja ber konum á barneignaraldri sem fá meðferð með Pemazyre að verða ekki þungaðar og ráðleggja ber körlum sem fá meðferð með Pemazyre að geta ekki börn meðan á meðferð stendur. Konur á barneignaraldri og karlkynssjúklingar með kvenkynsmaka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Pemazyre stendur og í 1 viku eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

Þungunarpróf
Framkvæma skal þungunarpróf áður en byrjað er á meðferð til að útiloka þungun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á pemigatinib

Öflugir CYP3A4-hemlar
Öflugur CYP3A4-hemill (200 mg itrakónazól einu sinni á sólarhring) jók margfeldismeðaltal svæðis undir kúrfu (AUC) fyrir pemigatinib um 88 % (90 % öryggisbil: 75 %, 103 %), sem getur aukið tíðni og alvarleika aukaverkana af pemigatinibi. Sjúklingar sem taka 13,5 mg skammta af pemigatinibi einu sinni á sólarhring skulu minnka skammta niður í 9 mg einu sinni á sólarhring og sjúklingar sem taka 9 mg skammta af pemigatinibi einu sinni á sólarhring skulu minnka skammta niður í 4,5 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

CYP3A4-örvar
Öflugur CYP3A4-örvi (rifampin 600 mg einu sinni á sólarhring) dró úr margfeldismeðaltali svæðis undir kúrfu (AUC) fyrir pemigatinib um 85 % (90 % öryggisbil: 84 %, 86 %), sem getur dregið úr verkun pemigatinibs. Forðast á samhliða notkun öflugra CYP3A4-örva (t.d. carbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, rifampisín) meðan á meðferð með pemigatinibi stendur (sjá kafla 4.4). Ekki má nota pemigatinibs samhliða jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3). Ef þörf krefur skal nota aðra ensímörva (t.d. efavírenz) undir nánu eftirliti.

Prótónpumpuhemlar
Hlutfall margfeldismeðaltals pemigatinibs (90 % CI) fyrir C_{max} var 65,3 % (54,7, 78,0) og fyrir AUC 92,1 % (88,6, 95,8) þegar pemigatinib var gefið heilbrigðum einstaklingum í samhliða meðferð með esomeprazoli (prótónpumpuhemli) samanborið við pemigatinib eitt og sér. Samhliða gjöf prótónpumpuhemils (esomeprazols) hafði ekki í för með sér klínískt mikilvæga breytingu á útsetningu fyrir pemigatinibi.
Þó kom í ljós veruleg minnkun í útsetningu fyrir pemigatinibi hjá einum þriðja hluta sjúklinga sem fengu samhliða gjöf með prótónpumpuhemlum. Forðast skal gjöf prótónpumpuhemla hjá sjúklingum sem fá pemigatinib (sjá kafla 4.4).

H2-viðtakahemlar
Samhliða gjöf ranítídíns hafði ekki í för með sér klínískt mikilvæga breytingu á útsetningu fyrir pemigatinibi.

Áhrif pemigatinibs á önnur lyf

Áhrif pemigatinibs á hvarfefni CYP2B6
In vitro rannsóknir benda til þess að pemigatinib örvi CYP2B6. Samhliða gjöf pemigatinibs með hvarfefnum CYP2B6 (t.d. cýklófosfamíð, ífosfamíð, metadón, efavírenz) getur dregið úr útsetningu fyrir þeim. Mælt er með nánu klínísku eftirliti þegar pemigatinib er gefið samtímis þessum lyfjum eða einhverju CYP2B6 hvarfefni sem er með þröngt meðferðarbil.

Áhrif pemigatinibs á P-gp hvarfefni
Pemigatinib hamlar P-gp *in vitro*. Samhliða gjöf pemigatinibs með P-gp hvarfefni (t.d. digoxín, dabigatran, colchicine) getur aukið útsetningu þeirra og þar með eiturverkanir þeirra. Það skal láta líða að minnsta kosti 6 klukkustundir á undan eða eftir pemigatinib–gjöf, þar til P-gp hvarfefni með þröngt meðferðarbil eru gefin.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir fyrir karla og konur/konur á barneignaraldri
Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsókn og verkunarhætti, getur pemigatinib valdið fósturskaða þegar það er notað á meðgöngu. Ráðleggja ber konum á barneignaraldri sem fá meðferð með pemigatinibi að verða ekki þungaðar og ráðleggja ber körlum sem fá meðferð með pemigatinibi að geta ekki börn meðan á meðferð stendur. Konur á barneignaraldri og karlkyns sjúklingar með kvenkyns maka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með pemigatinibi stendur og í 1 viku eftir að meðferð lýkur. Þar sem áhrif pemigatinibs á umbrot og verkun getnaðarvarnalyfja hafa ekki verið rannsökuð skal nota sæðishindrandi getnaðarvarnir til viðbótar við aðrar getnaðarvarnir til að forðast þungun.

Meðganga
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemigatinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Byggt á dýrarannsóknum og lyfjafræðilegum eiginleikum pemigatinibs, á ekki að nota Pemazyre á meðgöngu nema ef klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með pemigatinibi. Framkvæma skal þungunarpróf áður en byrjað er á meðferð til að útiloka þungun.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort pemigatinib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Pemazyre stendur og í 1 viku eftir að meðferð lýkur.

Frjósemi
Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif pemigatinibs á frjósemi hjá mönnum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á frjósemi með pemigatinibi (sjá kafla 5.3). Byggt á lyfjafræðilegum eiginleikum pemigatinibs er ekki hægt að útiloka hættuna á skertri frjósemi hjá konum og körlum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pemigatinib hefur væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Aukaverkanir á borð við þreytu og sjóntruflanir hafa verið tengdar pemigatinibi. Því skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi
Algengustu aukaverkanirnar voru blóðfosfathækkun (60,5 %), hármissir (49,7 %), niðurgangur (47,6 %), eituráhrif á neglur (44,9 %), þreyta (43,5 %), ógleði (41,5 %), munnbólga (38,1 %), hægðatregða (36,7 %), bragðtruflun (36,1 %), munnþurrkur (34,0 %), liðverkir (29,9 %), augnþurrkur (27,9 %), blóðfosfatlækkun (23,8 %), þurr húð (21,8 %) og handa-fóta heilkenni (16,3 %).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru blóðnatríumlækkun (2,0 %) og blóðkreatínínhækkun (1,4 %). Engin alvarleg aukaverkun leiddi til þess að pemigatinib skammtur var minnkaður. Eitt alvarlegt tilvik blóðnatríumlækkunar (0,7 %) leiddi til þess að hlé þurfti að gera á meðferð. Eitt alvarlegt tilvik blóðkreatínínhækkunar (0,7 %) leiddi til þess að hætta þurfti meðferð.

Augnsjúkdómar, alvarlegar aukaverkanir, voru sjónulos (0,7 %), sjóntaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic ischaemic optic neuropathy (NAION)) (0,7 %) og stífla í sjónuslagæð (0,7 %).

Aukaverkanir settar upp í töflu
Aukaverkanir eru sýndar í töflu 4. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10) og sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4: Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðnatríumlækkun, blóðfosfathækkun[a], blóðfosfatlækkun[b]
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðtruflun
Augu	Mjög algengar	Augnþurrkur
	Algengar	Vessandi sjónulos[c], depilglærubólga, óskýr sjón, innhverfing augnhára
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, munnbólga, niðurgangur, hægðatregða, munnþurrkur
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Handa- og fótaheilkenni, eiturverkun á neglur[d], hármissir, húðþurrkur
	Algengar	Óeðlilegur hárvöxtur
	Sjaldgæfar	Húðkölkun
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Aukið kreatínín í blóði

[a] Þar með talin blóðfosfathækkun og blóðfosfórhækkun. Sjá „*Blóðfosfathækkun*“ hér að neðan.
[b] Þar með talin blóðfosfatlækkun og blóðfosfórlækkun
[c] Þar með talin vessandi sjónulos (serous retinal detachment), sjónulos, los í lithimnuþekju (detachment of retinal pigmented epithelium), vökvasöfnun undir sjónu, æðu- og sjónufellingar (chorioretinal folds), æðu- og sjónuör (chorioretinal scar) og sjóndepilskvilli (maculopathy). Sjá að neðan „*Vessandi sjónulos*“.
[d] Þar með talin eituráhrif á neglur, naglakvillar, upplitun nagla, naglarýrnun, ofvöxtur nagla, naglarákir, sýking í nöglum, verkur í nöglum, stökkar neglur (onychoclasis), naglarlos, naglamissir (onychomadesis), sveppasýking í nöglum og naglgerðisbólga

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðfosfathækkun
Tilkynnt var um blóðfosfathækkun hjá 60,5 % allra sjúklinga sem fengu meðferð með pemigatinibi. 27,2 % sjúklinga urðu fyrir blóðfosfathækkun yfir 7 mg/dl og 0,7 % sjúklinga fengu blóðfosfathækkun yfir 10 mg/dl. Blóðfosfathækkun kemur vanalega fram á fyrstu 15 dögum meðferðar.
Engar af aukaverkununum voru með alvarleika ≥ Stig 3, alvarlegar eða leiddu til þess að hætta þurfti meðferð með pemigatinibi. Gera þurfti hlé á meðferð hjá 1,4 % sjúklinga og minnka skammta hjá 0,7 % sjúklinga. Þessar niðurstöður benda til þess að fosfatskert mataræði og/eða fosfatlækkandi meðferð ásamt 1 viku af meðferðarhléi séu skilvirkar leiðir við meðhöndlun á þessum þekktu áhrifum pemigatinibs.

Ráðleggingar um meðhöndlun á blóðfosfathækkun má sjá í köflum 4.2 og 4.4.

Vessandi sjónulos
Vessandi sjónulos kom fyrir hjá 4,8 % allra sjúklinga sem hlutu meðferð með pemigatinibi. Tilvik aukaverkana voru almennt með alvarleikastig 1 eða 2 (4,1 %); ≥ Stig 3 og alvarleg tilvik voru m.a. sjónulos hjá 1 sjúklingi (0,7 %). Tvö aukaverkanatilvik um sjónulos (0,7 %) og los í lithimnuþekju (0,7 %) urðu til þess gera þurfti hlé á meðferð. Engar aukaverkananna leiddu til þess að skammtur væri minnkaður eða að hætta þyrfti meðferð.

Ráðleggingar um meðhöndlun á vessandi sjónulosi má sjá í köflum 4.2 og 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ofskömmtunar pemigatinibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishemjandi lyf, próteinkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EN02

Pemigatinib er kínasahemill á FGFR1, 2 og 3 sem hamlar FGFR fosfóryleringu og FGFR merki og dregur úr lífvænleika frumna sem tjá erfðabreytingar á FGFR, þ.m.t. punktbreytingar, mögnun og samruna eða endurraðanir. Samruni/endurröðun FGFR2 hefur verulega hvetjandi áhrif á æxlismyndun og eru algengustu breytingarnar á FGFR sem finnast, næstum eingöngu, í 10-16 % tilvika gallrásarkrabbameina í lifur.

Lyfhrif

Fosfatmagn í sermi
Pemigatinib eykur fosfatmagn í sermi vegna þess að það hamlar FGFR. Í klínískum rannsóknum á pemigatinibi var heimilt að meðhöndla blóðfosfathækkun með fosfatlækkandi meðferð og skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Klínískar rannsóknir
FIGHT-202 var opin fjölsetra einarma rannsókn til að meta verkun og öryggi Pemazyre til meðferðar fyrir sjúklinga með gallrásarkrabbamein sem var langt gengið og staðbundið / með meinvörpum eða óskurðtækt. Verkunarhópurinn samanstóð af 108 sjúklingum (107 sjúklingum með sjúkdóm í lifur) þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir að minnsta kosti 1 fyrri meðferð og sem höfðu FGFR2 samruna eða endurröðun, samkvæmt prófunum sem gerðar voru á miðlægri rannsóknarstofu.

Sjúklingar fengu Pemazyre í 21-daga lotum sem samanstóðu af 13,5 mg skömmtum til inntöku einu sinni á sólarhring í 14 daga, sem fylgt var eftir með 7 dögum án þess að lyfið væri tekið. Pemazyre var gefið þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram kom óviðunandi eiturverkun. Aðalmæliniðurstaða verkunar var hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate (ORR)) og tímalengd svörunar (duration of response (DoR)) að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST útgáfu 1.1.

Miðgildi aldurs var 55,5 ára (á bilinu 26 til 77 ára), 23,1 % voru ≥ 65 ára, 61,1 % voru kvenkyns og 73,1 % voru hvít. Flestir sjúklinganna (95,4 %) voru með upphafsgildi á ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskalanum 0 (42,6 %) eða 1 (52,8 %). Allir sjúklingar höfðu fengið að minnsta kosti 1 gerð af fyrri altækri meðferð, 27,8 % höfðu fengið 2 gerðir af meðferð áður og 12,0 % höfðu fengið 3 eða fleiri gerðir af meðferð áður. Níutíu og sex prósent sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með platínusamböndum, þar á meðal 78 % sem höfðu áður fengið meðferð með gemcítabíni/cisplatíni.

Niðurstöður um verkun eru teknar saman í töflu 5.

Miðgildi tíma fram að svörun var 2,69 mánuðir (á bilinu 0,7 – 16,6 mánuðir).

Tafla 5: Niðurstöður um verkun

	Hópur A (FGFR2 samruni eða endurröðun) Þýði sem er metanlegt fyrir verkun (N = 108)
ORR (95 % CI)	37,0 % (27,94; 46,86)
Full svörun (N)	2,8 % (3)
Hlutasvörun (N)	34,3 % (37)
Tímalengd svörunar (mánuðir) (95 % CI)[a]	9,13 (6,01; 14,49)
Kaplan-Meier mat á tímalengd svörunar (95 % CI)	
3 mánuðir	100,0 (100,0; 100,0)
6 mánuðir	67,8 (50,4; 80,3)
9 mánuðir	50,5 (33,3; 65,4)
12 mánuðir	41,2 (24,8; 56,8)

ORR- full svörun + hlutasvörun
CI = öryggisbil
Athugið: Gögn koma frá óháðri matsnefnd samkvæmt RECIST-kvarða v1.1 og full svörun og hlutasvörun hafa verið staðfest.
[a] 95 % öryggisbil var reiknað með Brookmeyer og Crowley aðferðinni

Aldraðir sjúklingar
Í klínískri rannsókn á pemigatinibi voru 23,1 % sjúklinga 65 ára og eldri og 4,6 % sjúklinga voru 75 ára og eldri. Enginn munur á verkun greindist hjá þessum sjúklingum og sjúklingum < 65 ára.

Börn
Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pemazyre hjá öllum undirhópum barna við gallrásarkrabbameini. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Pemigatinib sýnir línuleg lyfjahvörf á skammtabilinu 1 mg til 20 mg. Eftir inntöku Pemazyre 13,5 mg einu sinni á sólarhring var stöðugu ástandi náð eftir 4 daga með hlutfall margfeldismeðaltals uppsöfnunar 1,6. Margfeldismeðaltal AUC við stöðugt ástand $_{0\text{-}24klst.}$ var 2620 nM·klst. (54 % frávikshlutfall) og C_{max} var 236 nM (56 % frávikshlutfall) fyrir 13,5 mg einu sinni á sólarhring.

Frásog
Miðgildi tíma þar til hámarksplasmaþéttni var náð (t_{max}) var 1 til 2 klukkustundir.
Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum pemigatinibs eftir inntöku á fituríkum og kaloríuríkum mat (800 kaloríur til 1.000 kaloríur með um það bil 50 % af heildar kaloríuinnihaldi máltíðarinnar úr fitu) hjá sjúklingum með krabbamein.

Dreifing
Pemigatinib er 90,6 % bundið við plasmaprótein í mönnum, aðallega við albúmín. Áætlað dreifingarrúmmál var 235 l (60,8 %) hjá sjúklingum með krabbamein.

Umbrot
Pemigatinib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 *in vitro*. Eftir inntöku á stökum 13,5 mg skammti af geislamerktu pemigatinibi var óbreytt pemigatinib sá lyfjatengdi hluti sem mest fannst af í plasma og engin umbrotsefni > 10 % greindust í heildarmagni geislavirkni í blóðrás.

Brotthvarf
Eftir inntöku 13,5 mg af pemigatinibi einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með krabbamein var margfeldismeðaltal helmingunartíma (t½) brotthvarfs 15,4 (51,6 % frávikshlutfall) klukkustundir og margfeldismeðaltal úthreinsunar (CL/F) var 10,6 l/klst. (54 % frávikshlutfall).

Útskilnaður
Eftir stakan skammt til inntöku af geislamerktu pemigatinibi, fannst u.þ.b. 82,4 % af skammtinum í hægðum (1,4 % óbreytt) og 12,6 % í þvagi (1 % óbreytt).

Skert nýrnastarfsemi
Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf pemigatinibs voru metin í rannsókn á skertri nýrnastarfsemi hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði ≥ 90 ml/mín), með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði < 30 ml/mín. og voru ekki í blóðskilun) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (gauklasíunarhraði < 30 ml/mín. og voru í blóðskilun). Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi var hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI) samanborið við eðlilegan viðmiðunarhóp 64,6 % (44,1 %; 94,4 %) fyrir C_{max} og 159 % (95,4 %; 264 %) fyrir $AUC_{0-\infty}$. Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi fyrir blóðskilun var hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI) 77,5 % (51,2 %; 118 %) fyrir C_{max} og 76,8 % (54,0 %; 109 %) fyrir $AUC_{0-\infty}$. Þar fyrir utan, hjá þátttakendum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eftir blóðskilun, var hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI) 90,0 % (59,3 %; 137 %) fyrir C_{max} og 91,3 % (64,1 %; 130 %) fyrir $AUC_{0-\infty}$. Byggt á þessum niðurstöðum, skal minnka skammt pemigatinibs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi
Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf pemigatinibs voru metin í rannsókn á skertri lifrarstarfsemi hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) og hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi var hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI) samanborið við eðlilegan viðmiðunarhóp 96,7 % (59,4 %; 157 %) fyrir C_{max} og 146 % (100 %, 212 %) fyrir $AUC0_{0-\infty}$. Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi var hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI) 94,2 % (68,9 %; 129 %) fyrir C_{max} og 174 % (116 %, 261 %) fyrir $AUC_{0-\infty}$. Í ljósi þessara niðurstaðna, er ekki mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Hins vegar skal minnka skammt pemigatinibs hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir

CYP hvarfefni
Pemigatinib við klíníska þéttni hamlaði ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 né var það örvi fyrir CYP1A2 og CYP3A4.

Ferjur
Pemigatinib er bæði hvarfefni P-gp og BCRP. Ekki er búist við að P-gp eða BCRP hemlar hafi áhrif á útsetningu fyrir pemigatinibi við klíníska þéttni.

In vitro, er pemigatinib hamlandi fyrir OATP1B3, OCT2 og MATE1. Hömlun OCT2 getur aukið kreatínín í sermi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eituráhrif
Helstu niðurstöður eftir gjöf á endurteknum skömmtum af pemigatinibi hjá bæði rottum og öpum mátti rekja til fyrirhugaðrar lyfjafræðilegrar virkni pemigatinibs (hömlun FGFR1, FGFR2 og FGFR3), þar með talin blóðfosfathækkun, afbrigðilegur vöxtur í kastþynnu (physeal dysplasia) og steinefnaútfelling í mjúkvef; sumar þessara niðurstaðna komu fram við útsetningu (AUC) sem var lægri en meðferðarúrræðið. Steinefnaútfelling sást í ýmsum mjúkvef, svo sem nýrum, maga, slagæðum, eggjastokkum (aðeins í öpum) og augum (hornhimnu, aðeins í rottum). Steinefnaútfelling í mjúkvef

var ekki afturkræf en niðurstöður í kastþynnu og brjóski voru afturkræfar. Að auki sáust breytingar í beinmerg (rottur) og sár á nýrum.

Erfðaeiturhrif
Pemigatinib olli hvorki stökkbreytingum í prófun á bakteríustökkbreytingu né litningabrenglun í *in vitro* prófun á litningabreytingum og framkallaði ekki smákjarna í beinmerg í *in vivo* smákjarnaprófun í rottum.

Krabbameinsvaldandi þættir
Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar fyrir pemigatinib.

Skert frjósemi
Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á dýrum til að meta áhrif pemigatinibs á frjósemi. Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta, olli inntaka pemigatinibs engum skaðlegum áhrifum á æxlunarfæri karl- eða kvendýra

Eiturverkun á þroska
Hjá rottum leiddi gjöf pemigatinibs í skömmtum ≥ 0,3 /kg/dag á tímabili líffæramyndunar til fósturláts eftir hreiðrun í 100 % tilfella. Við skammta 0,1 mg/kg/dag sást aukning á vansköpun beinagrindar hjá fóstri og frávik í stórum æðum auk minni beinmyndunar og lægri líkamsþyngd fósturs. Útsetning við þann skammt er u.þ.b. 20 % af klínískri útsetningu við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 13,5 mg, miðað við AUC.

Lyfjafræðilegt öryggi
In vitro, sýndi pemigatinib IC50 fyrir hömlun hERG > 8 µM (hæsta mögulega þéttni byggt á leysni), það er > 360-falt hærra en klínískt óbundið C_{max} við stöðugt ástand eftir 13,5 mg skammta. *In vivo* komu ekki fram neinar niðurstöður um skaðleg áhrif við mat á lyfjafræðilegu öryggi pemigatinibs ásamt *in vivo* rannsóknum á virkni öndunarfæra og miðtaugakerfis hjá rottum og rannsókn á hjarta- og æðakerfi hjá öpum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi (E-460)
Natríum sterkju glýkólat (tegund A)
Magnesíumsterat (E-572)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna úr PVC/áli sem inniheldur 14 töflur. Pappaaskja sem inniheldur 14 eða 28 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. mars 2021
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. febrúar 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	**Tímamörk**
Til að meta verkun og öryggi Pemazyre fyrir fullorðna sjúklinga með gallrásarkrabbamein með meinvörpum eða staðbundið, langt gengið gallrásarkrabbamein með viðtaka 2 fyrir trefjakímfrumuvaxtarþátt (FGFR2) með samruna eða endurröðun sem hefur versnað eftir að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður úr rannsókn FIGHT-302 (INCB 54828-302), 3. stigs rannsókn til að meta verkun og öryggi pemigatinibs samanborið við gemcitabín plús cisplatín krabbameinslyfjameðferð hjá fullorðnum með gallrásarkrabbamein sem var óskurðtækt eða með meinvörpum og með FGFR2 endurröðun.	Desember 2026

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Pemazyre 4,5 mg töflur
pemigatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 4,5 mg af pemigatinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pemazyre 4,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Pemazyre 4,5 mg töflur
pemigatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Incyte Biosciences Distribution B.V. (sem myndmerki Incyte)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Pemazyre 9 mg töflur
pemigatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 9 mg af pemigatinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pemazyre 9 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Pemazyre 9 mg töflur
pemigatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Incyte Biosciences Distribution B.V. (sem myndmerki Incyte)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Pemazyre 13,5 mg töflur
pemigatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 13,5 mg af pemigatinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pemazyre 13,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Pemazyre 13,5 mg töflur
pemigatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Incyte Biosciences Distribution B.V. (sem myndmerki Incyte)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar Fyrir Sjúkling

Pemazyre 4.5 mg töflur
Pemazyre 9 mg töflur
Pemazyre 13,5 mg töflur
pemigatinib

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. Þetta gerir það að verkum að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pemazyre og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pemazyre
3. Hvernig nota á Pemazyre
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pemazyre
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pemazyre og við hverju það er notað

Pemazyre inniheldur virka efnið pemigatinib, sem tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist týrósínkínasahemlar. Það hindrar verkun próteina í frumunni sem kallast viðtakar fyrir trefjakímfrumuvaxtarþátt af gerðunum 1, 2 og 3 (FGFR1, FGFR2 og FGFR3) sem hjálpa til við að hafa stjórn á frumuvexti. Krabbameinsfrumur geta verið með óeðlilegt form af þessu próteini. Með því að hamla FGFR getur pemigatinib komið í veg fyrir vöxt slíkra krabbameinsfruma.

Pemazyre er notað:
- til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með gallrásarkrabbamein (cholangiocarcinoma) þar sem krabbameinsfrumur eru með óeðlilegt form af FGFR2 próteininu og
- þegar krabbameinið hefur dreift sér til annarra hluta líkamans eða þegar ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð og
- þegar meðferð með öðrum lyfjum virkar ekki lengur.

2. Áður en byrjað er að nota Pemazyre

Ekki taka Pemazyre ef:
- um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- verið er að nota jóhannesarjurt sem er lyf sem notað er gegn þunglyndi

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Pemazyre er notað ef:
- þér hefur verið sagt að þú sért með hækkun eða lækkun á steinefni í blóðinu sem kallast fosfór
- þú ert með sjón- eða augnvandamál
- þú ert með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Það gæti þurft að breyta meðferðinni þinni

- þú er með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Það gæti þurft að breyta meðferðinni þinni
- krabbameinsfrumurnar hafa dreift sér í heilann eða mænu

Mælt er með augnskoðun:
- áður en meðferð með Pemazyre er hafin
- á 2 mánaða fresti fyrstu 6 mánuði meðferðarinnar
- á 3 mánaða fresti eftir það eða tafarlaust ef einhver sjónræn einkenni kom fram, s.s. ljósleiftur, sjóntruflanir eða dökkir blettir.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú tekur eftir sjónrænum einkennum.

Þú ættir einnig að nota mýkjandi eða rakagefandi augndropa eða -hlaup til að fyrirbyggja eða meðhöndla augnþurrk.

Pemazyre getur skaðað ófætt barn. Nota verður öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammt af Pemazyre hjá konum á barneignaraldri og körlum sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri.

Börn og unglingar
Ekki má gefa Pemazyre börnum og unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun eru ekki þekkt hjá þessum aldurshóp.

Önnur lyf og Pemazyre
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skal láta lækninn vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er notað svo hann geti tekið ákvörðun um hvort breyta þurfi skammtinum:
- **jóhannesarjurt**: lyf sem notað er gegn þunglyndi**.** Þú **mátt ekki** taka jóhannesarjurt meðan á Pemazyre meðferð stendur.
- lyf með virku efni sem ber heiti sem endar á „**prazól**“:þau eru notuð til að draga úr losun magasýru. Forðastu að nota þau lyf meðan á meðferð með Pemazyre stendur
- **ítrakónazól**: lyf sem notað er til að meðhöndla sveppasýkingar
- **rifampisín**: lyf gegn berklum eða ákveðnum öðrum sýkingum
- **carbamazepín**, **fenýtóín**, **fenóbarbital**, **prímidón**: lyf sem notuð eru til meðferðar við flogaveiki
- **efavírenz**: lyf sem notað til meðferðar við HIV-sýkingum
- **cýklófosfamíð**, **ífosfamíð**: önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við krabbameini
- **metadón**: lyf sem notað er til að meðhöndla mikinn sársauka eða fíkn
- **digoxín**: lyf sem notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma
- **dibigatran**: lyf sem notað er til að fyrirbyggja blóðtappa
- **colchicine**: lyf notað til að meðhöndla þvagsýrugigt

Notkun Pemazyre með mat eða drykk
Forðast skal að neyta greipaldins eða greipaldinsafa á meðan lyfið er notað.

Meðganga og brjóstagjöf
Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, heldur að þú getir verið þunguð eða ætlar að eignast barn, skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðing ráða áður en þú tekur lyfið.

- **Meðganga**
  Pemazyre getur skaðað ófætt barn og á ekki að nota á meðgöngu nema læknirinn hafi ráðlagt annað. Framkvæma skal þungunarpróf áður en meðferð hefst.
- **Ráðgjöf um getnaðarvarnir fyrir karlmenn og konur**
  Meðan á meðferð með Pemazyre stendur mega konur ekki verða þungaðar. Því skulu konur sem gætu orðið þungaðar nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 1 viku eftir síðasta skammt af Pemazyre. Talaðu við lækninn um getnaðarvörnina sem hentar þér best.

Karlmenn skulu forðast að geta börn. Þeir skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 1 viku eftir síðasta skammt af Pemazyre.

- **Brjóstagjöf**
  Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Pemazyre stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammt af lyfinu.

Akstur og notkun véla
Pemazyre getur valdið aukaverkunum á borð við þreytu og sjóntruflanir. Ef það gerist áttu ekki að aka eða nota vélar.

3. HVERNIG NOTA Á PEMAZYRE

Pemazyre meðferð skal hafin af lækni með reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með krabbamein í gallrás. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er
1 tafla af Pemazyre 13,5 mg tekin einu sinni á sólarhring í 14 daga, sem fylgt er eftir með 7 dögum án þess að taka Pemazyre.

Meðferð heldur áfram í þessu mynstri með 14 dögum þar sem Pemazyre er tekið einu sinni á sólarhring, sem fylgt er eftir með 7 dögum án þess að taka lyfið. Ekki taka Pemazyre þá 7 daga sem gert er hlé á meðferðinni. Læknirinn þinn mun aðlaga skammtinn eða stöðva meðferðina ef þörf er á.

Íkomuleið
Gleypa á töflurnar í heilu lagi með einu glasi af vatni á sama tíma á hverjum degi. Pemazyre má taka með mat eða á milli máltíða.
Ekki má mylja, tyggja, skipta eða leysa upp töflurnar.

Lengd notkunar
Það skal taka Pemazyre eins lengi og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Ef tekinn er stærri skammtur af Pemazyre en mælt er fyrir um
Láttu lækninn vita ef þú hefur tekið stærri skammt af Pemazyre en ávísað var.

Ef gleymist að taka Pemazyre
Ef þú gleymir að taka skammt af Pemazyre í 4 klukkustundir eða lengur eða ef þú kastar upp eftir að þú tekur Pemazyre, skaltu ekki taka aðra Pemazyre töflu til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist. Taktu næsta skammt af Pemazyre samkvæmt áætlun.

Ef hætt er að nota Pemazyre
Ekki hætta að taka Pemazyre án þess að ræða það við lækninn fyrst þar sem það gæti dregið úr árangri meðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafið tafarlaust samband við lækninn ef einhverjar af alvarlegu aukaverkunum sem koma fram hér fyrir neðan. Þessar aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- lítið natríum í blóði; einkennin fela í sér erfiðleika við að hugsa, höfuðverk, ógleði, lélegt jafnvægi, ringlun, flog, dá
- blóðprufur sýna aukið kreatínín, sem getur verið merki um nýrnavandamál, vanalega veldur hækkað kreatínín engum einkennum en einkenni nýrnavandamála geta meðal annars verið ógleði og breytingar á þvagláti

Aðrar aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni**:**

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- há eða lág fosfatgildi í blóðprufum
- bragðtruflanir
- augnþurrkur
- ógleði
- bólga í slímhúð í munni
- niðurgangur
- hægðatregða
- munnþurrkur
- húðviðbrögð með roða, þrota og sársauka í lófum og iljum, sem kallast handa-fóta heilkenni
- eituráhrif á neglur, þ.m.t. neglur sem losna frá naglbeði, verkur í nöglum, naglablæðing, naglabrot, litabreytingar eða breytt áferð á nöglum, sýkt húð í kringum nögl
- hármissir
- þurr húð
- liðverkur
- þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- vökvasöfnun undir sjónunni (ljósnæma lagið aftast í auganu)
- bólga í hornhimnu (gegnsæja ytra lagi augans)
- sjónskerðing
- breytingar á augnhárum, þ. á m. óeðlilega löng augnhár og inngróin augnhár
- óeðlilegur hárvöxtur

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- útfelling kalsíumsalta sem kemur fram sem harðar bólur, hnúðar eða skellur á eða undir húðinni á hvaða svæði líkamans sem er og getur valdið verkjum og sárum

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pemazyre

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni, á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pemazyre inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pemigatinib.
  Hver 4,5 mg tafla inniheldur 4,5 mg af pemigatinibi.
  Hver 9 mg tafla inniheldur 9 mg af pemigatinibi.
  Hver 13,5 mg tafla inniheldur 13,5 mg af pemigatinibi.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, natríum sterkju glýkólat (tegund A), magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Pemazyre og pakkningastærðir

Pemazyre 4,5 mg töflur eru hringlaga, hvítar eða beinhvítar, með „I“ áletrað á aðra hliðina og „4,5“ á hina.

Pemazyre 9 mg töflur eru hringlaga, hvítar eða beinhvítar, með „I“ áletrað á aðra hliðina og „9“ á hina.

Pemazyre 13,5 mg töflur eru hringlaga, hvítar eða beinhvítar, með „I“ áletrað á aðra hliðina og „13,5“ á hina.

Töflurnar koma í þynnum sem innihalda 14 töflur. Askjan inniheldur 14 eða 28 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {**MM/ÁÁÁÁ**}.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.
Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir pemigatinib eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum um húðkölkun úr klínískum rannsóknum, þ.m.t. nokkrum tilvikum þar sem um náin tímatengsl var að ræða, og með tilliti til líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakasamband á milli pemigatinibs og húðkölkunar sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda pemigatinib til samræmis við það.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir pemigatinib telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur pemigatinib, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.