

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemazyre 4,5 mg tabletės

Pemazyre 9 mg tabletės

Pemazyre 13,5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pemazyre 4,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 4,5 mg pemigatinibo.

Pemazyre 9 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 9 mg pemigatinibo.

Pemazyre 13,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 13,5 mg pemigatinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Pemazyre 4,5 mg tabletės

Apvali (5,8 mm), baltos arba beveik baltos spalvos tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „I“, o kitoje – „4.5“.

Pemazyre 9 mg tabletės

Ovali (10 × 5 mm), baltos arba beveik baltos spalvos tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „I“, o kitoje – „9“.

Pemazyre 13,5 mg tabletės

Apvali (8,5 mm), baltos arba beveik baltos spalvos tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „I“, o kitoje – „13.5“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pemazyre monoterapija yra skirta suaugusiųjų, sergančių lokaliai išplitusia ar metastazavusia cholangiokarcinoma su fibroblastų augimo faktoriaus 2 receptoriaus (angl. *fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2) geno suliejimu ar pertvarkymu, gydymui, kai liga progresuoja po bent vienos ankstesnės sisteminio gydymo kurso eilės.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis tulžies latakų vėžiu sergančių pacientų diagnozavimo ir gydymo patirties.

Prieš pradėdant gydymą preparatu Pemazyre būtina žinoti, kad pacientas turi FGFR 2 geno suliejimo mutaciją. Naviko mėginyje reikia įvertinti FGFR 2 geno suliejimo mutaciją, atliekant atitinkamą diagnostinį testą.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 13,5 mg pemigatinibo, vartojamo kartą per parą 14 dienų, o po to 7 dienas vaistinis preparatas nevartojamas.

Jei po praleistos pemigatinibo dozės praėjo 4 ar daugiau valandų arba išgėrus dozę atsiranda vėmimas, papildomos dozės vartoti negalima, o kitą dozę reikia išgerti atėjus laikui pagal vartojimo grafiką.

Gydymą reikia tęsti tol, kol pacientui nepasireiškė ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio požymiai.

Visiems pacientams, kurių fosfatų koncentracija kraujo serume $> 5,5$ mg/dl, reikia pradėti skirti mažai fosfatų turinčią dietą, o koncentracijai pasiekus > 7 mg/dl, reikia apsvarstyti fosfatų koncentraciją mažinantį gydymą. Fosfatų koncentracijos mažinančio gydymo dozę reikia koreguoti, kol fosfatų koncentracija serume vėl pasieks < 7 mg/dl. Dėl užsitęsios hiperfosfatemijos gali iškristi kalcio fosfato kristalų, kurie gali sukelti hipokalcemiją, minkštųjų audinių mineralizaciją, raumenų mėšlungį, priepuolius, QT intervalo pailgėjimą ir aritmijas (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo Pemazyre pertraukų metu arba jei fosfatų koncentracija serume nukrenta žemiau normos, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti fosfatų koncentraciją mažinantį gydymą ir dietą. Dėl sunkios hipofosfatemijos gali atsirasti sumišimas, priepuoliai, židininiai neurologiniai požymiai, širdies nepakankamumas, kvėpavimo nepakankamumas, raumenų silpnumas, rhabdomiolizė ir hemolizinė anemija (žr. 4.4 skyrių).

Dozės koregavimas dėl vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos

Pemigatinibo vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Gydymo pemigatinibu metu reikia vengti kartu vartoti stiprių CYP3A4 inhibitorių, įskaitant greipfrutų sultis. Jei būtina vartoti kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, pacientų, vartojančių 13,5 mg pemigatinibo kartą per parą, dozę reikia sumažinti iki 9 mg kartą per parą, o pacientų, vartojančių 9 mg pemigatinibo kartą per parą, dozę – iki 4,5 mg kartą per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Toksinio poveikio valdymas

Dozę reikia koreguoti arba vartojimą laikinai nutraukti norint sumažinti pasireiškusį toksinį poveikį.

Pemigatinibo dozės sumažinimo lygiai apibendrinti 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojami pemigatinibo dozės sumažinimo lygiai

Dozė	Dozės sumažinimo lygiai	
	Pirmas	Antras
13,5 mg vartojimas per burną kartą per parą 14 dienų, po to 7 dienas vaistinis preparatas nevartojamas	9 mg vartojimas per burną kartą per parą 14 dienų, po to 7 dienas vaistinis preparatas nevartojamas	4,5 mg vartojimas per burną kartą per parą 14 dienų, po to 7 dienas vaistinis preparatas nevartojamas

Jei pacientas negali toleruoti 4,5 mg pemigatinibo kartą per parą, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Dozės pakeitimai esant hiperfosfatemijai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės pakeitimai esant hiperfosfatemijai

Nepageidaujama reakcija	Pemigatinibo dozės keitimas
> 5,5 mg/dl – ≤ 7 mg/dl	• Pemigatinibą reikia toliau vartoti esama doze.
> 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	• Pemigatinibą reikia toliau vartoti esama doze, reikia pradėti taikyti fosfatų koncentraciją mažinantį gydymą, kas savaitę stebėti fosfatų koncentraciją serume, jei reikia, koreguoti fosfatų koncentraciją mažinančio gydymo dozę, kol koncentracija vėl pasieks < 7 mg/dl. • Pemigatinibo vartojimą reikia nutraukti, jei per 2 savaites nuo fosfatų koncentraciją mažinančio gydymo pradžios jų koncentracija nepasiekia < 7 mg/dl. Kai koncentracija vėl pasiekia < 7 mg/dl, gydymą pemigatinibu ir fosfatų koncentraciją mažinančiu vaistiniu preparatu reikia atnaujinti ta pačia doze. • Fosfatų koncentracijai serume pakartotinai viršijus > 7 mg/dl taikant fosfatų koncentraciją mažinantį gydymą, pemigatinibo dozę reikia sumažinti iki 1 dozės lygio.
> 10 mg/dl	• Pemigatinibą reikia toliau vartoti esama doze, reikia pradėti taikyti fosfatų koncentraciją mažinantį gydymą, kas savaitę stebėti fosfatų koncentraciją serume ir, jei reikia, koreguoti fosfatų koncentraciją mažinančio gydymo dozę, kol koncentracija vėl pasieks < 7 mg/dl. • Pemigatinibo vartojimą reikia nutraukti, jei 1 savaitę fosfatų koncentracija išlieka > 10 mg/dl. Kai fosfatų koncentracija serume pasiekia < 7 mg/dl, gydymą pemigatinibu ir fosfatų koncentraciją mažinančiu vaistiniu preparatu reikia atnaujinti 1 dozės lygiu. • Jei 2 kartus sumažinus dozę fosfatų koncentracija serume pakartotinai viršija > 10 mg/dl, gydymą pemigatinibu reikia visam laikui nutraukti.

Dozės keitimai esant tinklainės seroziniam atšokimui pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Dozės keitimai esant tinklainės seroziniam atšokimui

Nepageidaujama reakcija	Pemigatinibo dozės keitimas
Be simptomų	• Pemigatinibą reikia toliau vartoti esama doze. Reikia stebėti, kaip aprašyta 4.4 skyriuje.
Vidutinis regos aštrumo sumažėjimas (geriausias koreguotas regos aštrumas 20/40 ar didesnis arba nuo pradinio lygio ≤ 3 eilutėmis pablogėjusi rega); ribojantis instrumentinę kasdienio gyvenimo veiklą	• Pemigatinibo vartojimą reikia nutraukti, kol reiškinys praeis. Jei vėlesnės apžiūros metu būklė pagerėjusi, pemigatinibo vartojimą reikia atnaujinti, skiriant vienu lygiu mažesnę dozę. • Jei reiškinys kartojasi, simptomai nepraeina ar apžiūros metu nenustatomas pagerėjimas, atsižvelgiant į klinikinę būklę reikia apsvarstyti pemigatinibo vartojimo nutraukimą visam laikui.
Ženklaus regos aštrumo sumažėjimas (geriausias koreguotas regos aštrumas mažesnis nei 20/40 arba > 3 eilutėmis pablogėjusi rega nuo pradinio lygio iki 20/200); ribojantis kasdienio gyvenimo veiklą	• Pemigatinibo vartojimą reikia nutraukti, kol reiškinys praeis. Jei vėlesnės apžiūros metu būklė pagerėjusi, pemigatinibo vartojimą galima atnaujinti, skiriant 2 lygiais mažesnę dozę. • Jei reiškinys kartojasi, simptomai nepraeina ar apžiūros metu nenustatomas pagerėjimas, atsižvelgiant į klinikinę būklę reikia apsvarstyti pemigatinibo vartojimo nutraukimą visam laikui.

Nepageidaujama reakcija	Pemigatinibo dozės keitimas
20/200 nesiekiantis paveiktos akies regos aštrumas, ribojantis kasdienio gyvenimo veiklą	• Pemigatinibo vartojimą reikia nutraukti, kol reiškinys praeis. Jei vėlesnės apžiūros metu būklė pagerėjusi, pemigatinibo vartojimą galima atnaujinti, skiriant 2 lygiais mažesnę dozę. • Jei reiškinys kartojasi, simptomai nepraeina ar apžiūros metu nenustatomas pagerėjimas, atsižvelgiant į klinikinę būklę reikia apsvarstyti pemigatinibo vartojimo nutraukimą visam laikui.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams pemigatinibo dozė yra tokia pati kaip jaunesniems suaugusiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas arba paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir kuriems taikoma hemodializė, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vartojantiems 13,5 mg pemigatinibo kartą per parą, dozę reikia sumažinti iki 9 mg kartą per parą, o pacientams, vartojantiems 9 mg pemigatinibo kartą per parą, dozę – iki 4,5 mg kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vartojantiems 13,5 mg pemigatinibo kartą per parą, dozę reikia sumažinti iki 9 mg kartą per parą, o pacientams, vartojantiems 9 mg pemigatinibo kartą per parą, dozę – iki 4,5 mg kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Pemazyre saugumas ir veiksmingumas pacientams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pemazyre skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia gerti kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Pacientams negalima tablečių trinti, kramtyti, laužyti ar ištirpinti. Pemigatinibą galima gerti valgant arba nevalgus.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su jonažolėmis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija yra farmakodinaminis poveikis, kurio tikimasi vartojant pemigatinibą (žr. 5.1 skyrių). Dėl užsitęsusios hiperfosfatemijos gali iškristi kalcio fosfato kristalų, kurie gali sukelti hipokalcemiją, minkštųjų audinių mineralizaciją, anemiją, antrinį hiperparatiroidizmą, raumenų mėšlungį, priepuolius, QT intervalo pailgėjimą ir aritmijas (žr. 4.2 skyrių). Gydant pemigatinibu, nustatyta minkštųjų audinių mineralizacija, įskaitant odos kalcifikaciją, kalcinozę ir neureminę kalcifilaksiją.

Hiperfosfatemijos gydymo rekomendacijos apima fosfatų ribojimą maiste, fosfatų koncentraciją mažinančio gydymo taikymą ir, prireikus, – dozės keitimą (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo pemigatinibu metu fosfatų koncentraciją mažinanti terapija taikyta 19 % pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Hipofosfatemija

Gydymo pemigatinibu pertraukų metu arba jei fosfatų koncentracija serume nukrenta žemiau normos, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti fosfatų koncentraciją mažinantį gydymą ir dietą. Dėl sunkios hipofosfatemijos gali atsirasti sumišimas, priepuoliai, židininiai neurologiniai požymiai, širdies nepakankamumas, kvėpavimo nepakankamumas, raumenų silpnumas, rabdomiolizė ir hemolizinė anemija (žr. 4.2 skyrių). 14,3 % dalyvių pasireiškusių hipofosfatemijos reakcijos buvo ≥ 3 laipsnio. Nei vienas reiškinys nebuvo sunkus, dėl jų neprisireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimo arba sumažinti dozę. Dozės skyrimas laikinai buvo sustabdytas 1,4 % dalyvių.

Pacientus, kuriems yra hiperfosfatemija ar hipofosfatemija, rekomenduojama atidžiai stebėti ir vėliau kontroliuoti dėl kaulų mineralizacijos sutrikimo.

Tinklainės serozinis atšokimas

Pemigatinibas gali sukelti tinklainės serozinio atšokimo reakcijas, kurios gali pasireikšti tokiais simptomais kaip neryškus matymas, matomos drumstys ar fotopsija (žr. 4.8 skyrių). Tai gali vidutiniškai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.7 skyrių).

Oftalmologinį ištyrimą, įskaitant optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimą, reikia atlikti prieš pradedant gydymą ir kas 2 mėnesius pirmuosius 6 gydymo mėnesius, vėliau – kas 3 mėnesius, o bet kada pasireiškus regos simptomams – neatidėliojant. Tinklainės serozinio atšokimo reakcijų atveju reikia vadovautis dozės keitimo gairėmis (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinio tyrimo metu nebuvo vykdomas įprastas stebėjimas, įskaitant OKT, skirtas nustatyti besimptomį tinklainės serozinį atšokimą; todėl besimptomio tinklainės serozinio atšokimo dažnis vartojant pemigatinibą nežinomas.

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingų akių sutrikimų, tokių kaip tinklainės sutrikimai, įskaitant (sąrašas nebaigtinis) centrinę serozinę retinopatiją, geltonosios dėmės / tinklainės degeneraciją, diabetinę retinopatiją ir ankstesnį tinklainės atšokimą, vaistinio preparato skyrimą reikia atidžiai apsvarstyti.

Akių sausmė

Pemigatinibas gali sukelti akių sausmę (žr. 4.8 skyrių). Akių sausmės profilaktikai ar gydymui pacientai pagal poreikį turi naudoti akių sudirginimą mažinančius vaistinius preparatus.

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą bei reprodukcijos tyrimų su gyvūnais metu gautus duomenis (žr. 5.3 skyrių), nėščių moterų vartojamas pemigatinibas gali pakenkti vaisiui. Nėščiasias reikia įspėti dėl galimos rizikos vaisiui. Vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo pemigatinibu metu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės.

Pacientams vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo pemigatinibu metu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

Pemigatinibas gali padidinti kreatinino koncentraciją serume slopindamas kreatinino sekreciją inkstų kanalėliuose; tai gali atsitikti dėl inkstų transporterių OCT2 ir MATE1 slopinimo ir gali neveikti inkstų glomerulų funkcijos. Per pirmąjį ciklą kreatinino koncentracija serume padidėjo (vidutiniškai didėjo 0,2 mg/dl) ir pasiekė pusiausvyrą koncentraciją 8-ą dieną, o po to per 7 vaistinio preparato nevartojimo dienas sumažėjo (žr. 4.8 skyrių). Jei pastebimas nuolatinis kreatinino koncentracijos padidėjimas serume, reikia apsvarstyti galimybę ištirti alternatyvius inkstų funkcijos žymenis.

Derinys su protonų siurblio inhibitoriais

Reikia vengti pemigatinibą vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

Derinys su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Pemigatinibo vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, reikia koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Pacientus reikia įspėti, kad vartodami pemigatinibo vengtų valgyti greipfrutų ir gerti greipfrutų sulčių.

Derinys su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais

Pemigatinibo kartu vartoti su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CNS metastazės

Kadangi tyrime nebuvo leista dalyvauti asmenims, turintiems negydomų ar progresuojančių galvos smegenų / CNS metastazių, veiksmingumas šioje populiacijoje nebuvo įvertintas ir dozavimo rekomendacijų pateikti negalima, tačiau manoma, kad pemigatinibo prasiskverbimas per hematoencefalinį barjerą yra mažas (žr. 5.3 skyrių).

Kontracepcija

Atsižvelgiant į tyrimo su gyvūnais metu gautus duomenis ir veikimo mechanizmą, nėščių moterų vartojamas Pemazyre gali pakenkti vaisiui. Vaisingoms moterims, gydomoms Pemazyre, reikia patarti nepastoti, o vyrams, gydomiems Pemazyre, reikia patarti neapvaisinti moters gydymo metu. Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pemazyre metu ir 1 savaitę baigus gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Nėštumo testas

Prieš pradėdant gydymą reikia atlikti nėštumo testą ir atmesti nėštumo galimybę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis pemigatinibui

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

Stiprus CYP3A4 inhibitorius (200 mg itrakonazolo kartą per parą) padidino pemigatinibo AUC geometrinį vidurkį 88 % (90 % PI – 75 %, 103 %), o tai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų dažnį ir sunkumą vartojant pemigatinibą. Pacientams, vartojantiems 13,5 mg pemigatinibo kartą per parą, dozę reikia sumažinti iki 9 mg kartą per parą, o pacientams, vartojantiems 9 mg pemigatinibo kartą per parą, – iki 4,5 mg kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 induktoriai

Stiprus CYP3A4 induktorius (600 mg rifampino kartą per parą) sumažino pemigatinibo AUC geometrinį vidurkį 85 % (90 % PI – 84 %, 86 %), o tai gali sumažinti pemigatinibo veiksmingumą. Gydant pemigatinibu, reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, rifampiciną) (žr. 4.4 skyrių). Jonažolių preparatų kartu su pemigatinibu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Jei reikia, derėtų skirti kitus fermentų induktorius (pvz., efavirenzą) atidžiai prižiūrint.

Protonų siurblio inhibitoriai

Pemigatinibo C_{max} ir AUC geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) buvo atitinkamai 65,3 % (54,7; 78,0) ir 92,1 % (88,6; 95,8), skiriant sveikiems tiriamiesiems kartu su ezomeprazolu (protonų siurblio inhibitoriumi, PSI), palyginti su vien pemigatinibu. Kartu vartojant protonų siurblio inhibitorių (ezomeprazolą), kliniškai reikšmingų pemigatinibo ekspozicijos pokyčių nebuvo.

Tačiau daugiau nei trečdaliui pacientų, vartojusių PSI, pastebėtas reikšmingas pemigatinibo ekspozicijos sumažėjimas. Pemigatinibą vartojantiems pacientams reikia vengti skirti PSI (žr. 4.4 skyrių).

H2 receptorių antagonistai

Kartu vartojant ranitidiną, kliniškai reikšmingų pemigatinibo ekspozicijos pokyčių nebuvo.

Pemigatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pemigatinibo poveikis CYP2B6 substratams

In vitro tyrimai rodo, kad pemigatinibas indukuoja CYP2B6. Pemigatinibą vartojant kartu su CYP2B6 substratais (pvz., ciklofosfamidą, ifosfamidą, metadoną, efavirenzą), gali sumažėti jų ekspozicija. Skiriant vartoti pemigatinibą kartu su šiais vaistiniais preparatais arba bet kuriuo siauro terapinio indekso CYP2B6 substratu, rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Pemigatinibo poveikis P-gp substratams

In vitro pemigatinibas yra P-gp inhibitorius. Pemigatinibą vartojant kartu su P-gp substratais (pvz., digoksinu, dabigatranu, kolchicinu), gali padidėti jų ekspozicija ir toksinis poveikis. Tarp pemigatinibo ir siauro terapinio indekso P-gp substratų vartojimo turi būti mažiausiai 6 valandų intervalas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija / vaisingos moterys

Atsižvelgiant į tyrimo su gyvūnais metu gautus duomenis ir veikimo mechanizmą, nėščių moterų vartojamas pemigatinibas gali pakenkti vaisiui. Vaisingoms moterims, gydomoms pemigatinibu, reikia patarti nepastoti, o vyrams, gydomiems pemigatinibu, reikia patarti neapvaisinti moters gydymo metu. Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo pemigatinibu metu ir 1 savaitę baigus gydymą. Kadangi pemigatinibo poveikis kontraceptikų metabolizmui ir veiksmingumui netirtas, nėštumui išvengti kaip antrą kontracepcijos būdą reikia naudoti barjerinius metodus.

Nėštumas

Duomenų apie pemigatinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis pemigatinibo tyrimo su gyvūnais ir farmakologiniais duomenimis, Pemazyre nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti pemigatinibu. Prieš pradėdant gydymą reikia atlikti nėštumo testą ir atmesti nėštumo galimybę.

Žindymas

Nežinoma, ar pemigatinibas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydant Pemazyre ir 1 savaitę baigus gydymą žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie pemigatinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Pemigatinibo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į pemigatinibo farmakologiją, negalima atmesti vyrų ir moterų vaisingumo sutrikdymo galimybes.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pemigatinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Su pemigatinibu siejamos tokios nepageidaujamos reakcijos kaip nuovargis ir regos sutrikimai. Todėl vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus rekomenduojama būti atsargiems (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo hiperfosfatemija (60,5 %), alopecija (49,7 %), viduriavimas (47,6 %), toksinis poveikis nagams (44,9 %), nuovargis (43,5 %), pykinimas (41,5 %), stomatitas (38,1 %), vidurių užkietėjimas (36,7 %), disgeuzija (36,1 %), burnos džiūvimas (34,0 %), artralgija (29,9 %), akių sausmė (27,9 %), hipofosfatemija (23,8 %), odos sausmė (21,8 %) ir delnų bei padų eritrodizestezijos sindromas (16,3 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo hiponatremija (2,0 %) ir kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje (1,4 %). Dėl jokios sunkios nepageidaujamos reakcijos neprireikė sumažinti pemigatinibo dozę. Dėl vienos sunkios nepageidaujamos reakcijos – hiponatremijos (0,7 %) dozės skyrimas buvo laikinai nutrauktas. Dėl vienos sunkios nepageidaujamos reakcijos – padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (0,7 %) dozės skyrimas buvo nutrauktas.

Sunkios akių sutrikimų nepageidaujamos reakcijos buvo tinklainės atšokimas (0,7 %), su arteritu nesusijusi išeminė regos nervo neuropatija (0,7 %) ir tinklainės arterijos okliuzija (0,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos 4 lentelėje. Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hiponatremija, hiperfosfatemija ^a , hipofosfatemija ^b
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Disgeuzija
Akių sutrikimai	Labai dažnas	Akių sausmė
	Dažnas	Tinklainės serozinis atšokimas ^c , taškinis keratitas, neryškus matymas, trichiazė
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas, stomatitas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas, toksinis poveikis nagams ^d , alopecija, odos sausmė
	Dažnas	Neįprastas plaukų augimas
	Nedažnas	Odos kalcifikacija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

^a Apima hiperfosfatemiją ir padidėjusią fosforo koncentraciją kraujyje. Žr. toliau „Hiperfosfatemija“

^b Apima hipofosfatemiją ir sumažėjusią fosforo koncentraciją kraujyje

^c Apima tinklainės serozinį atšokimą, tinklainės atšokimą, tinklainės pigmentinio epitelio atšokimą, tinklainės sustorėjimą, subretinalinį skystį, chorioretinalines raukšles, chorioretinalinius randus ir makulopatiją. Žr. toliau „Tinklainės serozinis atšokimas“.

^d Apima toksinį poveikį nagams, nagų sutrikimą, nagų spalvos pasikeitimą, nagų distrofiją, nagų hipertrofiją, nagų šiurkštumą, nagų infekciją, onichalgiją, onichoklazę, onicholizę, onichomadežę, onichomikozę ir paronichiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija pasireiškė 60,5 % visų pacientų, gydytų pemigatinibu. Hiperfosfatemiją, viršijančią 7 mg/dl ir 10 mg/dl, patyrė atitinkamai 27,2 % ir 0,7 % pacientų. Hiperfosfatemija paprastai išsivysto per pirmąsias 15 dienų.

Nė viena iš reakcijų nebuvo ≥ 3 laipsnio sunkumo, sunki ir nė dėl vienos iš jų nereikėjo nutraukti pemigatinibo vartojimo. 1,4 % pacientų dozės skyrimas buvo laikinai nutrauktas, o 0,7 % pacientų dozė buvo sumažinta. Šie rezultatai rodo, kad fosfatų kiekio ribojimas maiste ir (arba) fosfatų koncentraciją mažinančio gydymo taikymas kartu su 1 savaitės dozės skyrimo pertrauka buvo veiksminga tikslinio pemigatinibo poveikio valdymo strategija.

Hiperfosfatemijos gydymo rekomendacijos pateiktos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Tinklainės serozinis atšokimas

Tinklainės serozinis atšokimas pasireiškė 4,8 % visų pacientų, gydytų pemigatinibu. Paprastai reakcijos buvo 1 arba 2 laipsnio (4,1 %); ≥ 3 laipsnio ir sunkią reakciją – tinklainės atšokimą patyrė 1 pacientas (0,7 %). Dėl dviejų nepageidaujamų reakcijų – tinklainės atšokimo (0,7 %) ir tinklainės pigmentinio epitelio atšokimo (0,7 %) buvo laikinai nutrauktas dozės skyrimas. Dėl jokios iš šių reakcijų neprireikė sumažinti dozės arba nutraukti dozės skyrimą.

Tinklainės serozinio atšokimo gydymo rekomendacijos pateiktos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie pemigatinibo perdozavimą nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EN02.

Pemigatinibas yra FGFR1, 2 ir 3 kinazių inhibitorius, kuris slopina FGFR fosforilinimą ir signalizavimą bei mažina ląstelių, ekspresuojančių FGFR genetinius pakitimus, įskaitant taškinės mutacijas, amplifikacijas ir susiliejimus ar pertvarkymus, gyvybingumą. FGFR2 suliejimai ir (arba) pertvarkymai yra stiprūs onkogeniniai veiksniai ir yra dažniausias FGFR pakitimas, atsirandantis beveik išimtinai 10–16 % intrahepatinės cholangiokarcinomos (CCA) atvejų.

Farmakodinaminis poveikis

Fosfatų koncentracija serume

Dėl FGFR slopinimo pemigatinibas padidino fosfatų koncentraciją serume. Klinikinių pemigatinibo tyrimų metu, siekiant suvaldyti hiperfosfatemiją buvo leista taikyti fosfatų koncentraciją mažinantį gydymą ir keisti dozę (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Klinikiniai tyrimai

FIGHT-202 buvo daugiacentris atviras vienos grupės tyrimas, skirtas įvertinti Pemazyre veiksmingumą ir saugumą anksčiau gydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusia / metastazavusia ar chirurginiu būdu nerezekuotina cholangiokarcinoma. Veiksmingumo populiaciją sudaro 108 pacientai (107 pacientai, sergantys intrahepatine liga), kuriems liga progresavo po mažiausiai 1 ankstesnio gydymo kurso eilės ir kurie turi FGFR2 geno susiliejimo arba pertvarkymo mutaciją, nustatytą atlikus tyrimą centrinėje laboratorijoje.

Pacientai Pemazyre vartojo 21 dienos ciklais: 14 dienų kartą per parą buvo vartojama 13,5 mg geriamoji dozė, po jų 7 dienas buvo daroma vartojimo pertrauka. Pemazyre buvo vartojamas tol, kol liga imdavo progresuoti arba atsirasdavo nepriimtinas toksinis poveikis. Pagrindiniai veiksmingumo baigčių rodikliai buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT), nustatyti nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) pagal RECIST 1.1v.

Amžiaus mediana buvo 55,5 metų (ribos: nuo 26 iki 77 metų), 23,1 % buvo ≥ 65 metų, 61,1 % buvo moterys ir 73,1 % buvo europidų rasės. Daugumos (95,4 %) pacientų funkcionalumo būklė pagal Rytų

jungtinės onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) pradinio vertinimo metu buvo 0 (42,6 %) arba 1 (52,8 %). Visiems pacientams buvo atliktas bent 1 ankstesnio sisteminio gydymo kurso eilė, 27,8 % pacientų – 2 ankstesnio gydymo kurso eilės ir 12,0 % pacientų – 3 ar daugiau ankstesnių gydymo kurso eilių. Devyniasdešimt šešiams procentams pacientų anksčiau buvo taikytas gydymas platinos pagrindu, įskaitant 78 % pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti gemcitabinu / cisplatina.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

Laiko iki atsako pasireiškimo mediana buvo 2,69 mėnesio (ribos: nuo 0,7 iki 16,6 mėnesio).

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai

	A kohorta (FGFR2 geno suliejimas ar pertvarkymas) Populiacija, kuriai galima įvertinti veiksmingumą (N = 108)
OAD (95 % PI)	37,0 % (27,94, 46,86)
Visiškas atsakas (N)	2,8 % (3)
Dalinis atsakas (N)	34,3 % (37)
Atsako trukmės mediana (mėn.) (95 % PI) ^a	9,13 (6,01, 14,49)
Atsako trukmės Kaplan-Meier įverčiai (95 % PI)	
3 mėn.	100,0 (100,0, 100,0)
6 mėn.	67,8 (50,4, 80,3)
9 mėn.	50,5 (33,3, 65,4)
12 mėn.	41,2 (24,8, 56,8)

OAD = VA + DA

PI – pasikliautinis intervalas

Pastaba: duomenys yra iš NPK pagal RECIST 1.1v, visiško ir dalinio atsako atvejai patvirtinti.

^a 95 % PI apskaičiuotas Brookmeyer ir Crowley metodu

Senyvi pacientai

Klinikinio pemigatinibo tyrimo metu 23,1 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni, o 4,6 % pacientų buvo 75 metų ir vyresni. Šių pacientų ir <65 metų pacientų veiksmingumo atsakas nesiskyrė.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Pemazyre tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis cholangiokarcinomos gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pemigatinibo farmakokinetika yra tiesinė, kai dozė svyruoja nuo 1 iki 20 mg. Geriant po 13,5 mg Pemazyre kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija buvo pasiekta per 4 dienas, o geometrinis kaupimosi santykio vidurkis buvo 1,6. Geometrinis vidutinis pusiausvyrinės koncentracijos AUC_{0-24h} buvo 2620 nM·h (variacijos koeficientas (VK) – 54 %), o C_{max} – 236 nM (VK – 56 %) vartojant po 13,5 mg kartą per parą.

Absorbcija

Laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje ($t_{\max}$) susidarymo mediana buvo 1–2 valandos. Vėžiui sergantiems pacientams suvalgius riebaus ir kaloringo maisto (800–1000 kalorijų, kai maždaug 50 % viso kalorijų skaičiaus sudarė riebalai), klinikiniu požiūriu reikšmingų pemigatinibo farmakokinetikos skirtumų nebuvo nustatyta.

Pasiskirstymas

90,6 % pemigatinibo jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, daugiausia – su albuminu. Vėžiui sergantiems pacientams apskaičiuotasis teorinis pasiskirstymo tūris buvo 235 l (60,8 %)

Biotransformacija

Pemigatinibą *in vitro* daugiausia metabolizuoja CYP3A4. Išgėrus vieną 13,5 mg radioaktyviai žymėto pemigatinibo dozę, nepakitęs pemigatinibas buvo pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi dalis plazmoje, o > 10 % viso cirkuliuojančio radioaktyvumo metabolitų nenustatyta.

Eliminacija

Vėžiui sergantiems pacientams geriant po 13,5 mg pemigatinibo kartą per parą, geometrinis pusinio eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) vidurkis buvo 15,4 val. (VK – 51,6 %), o geometrinis teorinio klirensa (CL/F) vidurkis buvo 10,6 l/val. (VK – 54 %).

Šalinimas

Išgėrus vieną radioaktyviai žymėto pemigatinibo dozę, 82,4 % dozės buvo nustatyta išmatose (1,4 % nepakitusio) ir 12,6 % – šlapime (1 % nepakitusio).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis pemigatinibo farmakokinetikai buvo vertinamas inkstų funkcijos sutrikimo tyrime tiriant tiriamuosius, kurių inkstų funkcija normali ($GFG \geq 90$ ml/min.), kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 30$ ml/min., jiems hemodializė nebuvo atliekama) ir kurie sirgo paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ($GFG < 30$ ml/min., jiems hemodializė buvo atliekama). Tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, $C_{\max}$ geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) palyginti su sveikais tiriamaisiais buvo 64,6 % (44,1 %, 94,4 %), o $AUC_{0-\infty} - 159$ % (95,4 %, 264 %). PSIL sergantiems tiriamiesiems prieš hemodializę $C_{\max}$ geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) buvo 77,5 % (51,2 %, 118 %), o $AUC_{0-\infty} - 76,8$ % (54,0 %, 109 %). Be to, PSIL sergantiems dalyviams po hemodializės $C_{\max}$ geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) buvo 90,0 % (59,3 %, 137 %), o $AUC_{0-\infty} - 91,3$ % (64,1 %, 130 %). Remiantis šiais rezultatais, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pemigatinibo dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis pemigatinibo farmakokinetikai buvo vertinamas kepenų funkcijos sutrikimo tyrime tiriant tiriamuosius, kurių kepenų funkcija normali, kuriems buvo vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh) ir sunkus (C klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas. Tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, $C_{\max}$ geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) palyginti su sveikais tiriamaisiais buvo 96,7 % (59,4 %, 157 %), o $AUC_{0-\infty} - 146$ % (100 %, 212 %). Tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, $C_{\max}$ geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) buvo 94,2 % (68,9 %, 129 %), o $AUC_{0-\infty} - 174$ % (116 %, 261 %). Remiantis šiais rezultatais, pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama. Tačiau pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pemigatinibo dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika

CYP substratai

Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms pemigatinibas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 inhibitorius arba CYP1A2 ir CYP3A4 induktorius.

Transporteriai

Pemigatinibas yra P-gp ir BCRP substratas. Manoma, kad, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, P-gp ar BCRP inhibitoriai neturės įtakos pemigatinibo ekspozicijai.

In vitro pemigatinibas yra OATP1B3, OCT2 ir MATE1 inhibitorius. Dėl OCT2 slopinimo gali padidėti kreatinino koncentracija serume.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sisteminis toksinis poveikis

Svarbiausi nustatyti reiškiniai davus kartotines pemigatinibo dozes tiek žiurkėms, tiek beždžionėms, buvo susieti su numatomomis pemigatinibo farmakologinėmis savybėmis (FGFR1, FGFR2 ir FGFR3 slopinimas), įskaitant hiperfosfatemiją, kremzlinės augimo plokštelės displaziją ir minkštųjų audinių mineralizaciją; kai kurie iš šių reiškinių buvo pastebėti esant mažesnei už gydomąją ekspozicijai (AUC). Mineralizacija pastebėta daugelyje audinių, įskaitant inkstus, skrandį, arterijas, kiaušides (tik beždžionių) ir akis (rageną, tik žiurkių). Minkštųjų audinių mineralizacija buvo negrįžtama, o kremzlinės augimo plokštelės ir kremzlės reiškiniai buvo grįžtami. Be to, nustatyta kaulių čiulpų pakitimų (žiurkių) ir inkstų pažeidimų.

Genotoksiškumas

Pemigatinibas nebuvo mutageniškas atliekant bakterijų mutageniškumo tyrimą ir nebuvo klastogeniškas atliekant *in vitro* chromosomų aberacijos tyrimą, o *in vivo* mikrobranduolių tyrime su žiurkėmis neskaito kaulų čiulpų mikrobranduolių susidarymo.

Kancerogeniškumas

Pemigatinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Vaisingumo sutrikimas

Specifinių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti pemigatinibo poveikį vaisingumui, neatlikta. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu vartojant pemigatinibą per burną, jokio su doze susijusio nepageidaujamo poveikio vyrų ir moterų lytiniais organams nenustatyta.

Toksinis poveikis vystymuisi

Žiurkėms organogenezės laikotarpiu duodant pemigatinibo $\geq 0,3$ mg/kg per parą, nustatytas 100 % nėštumo nutrūkimas po implantacijos. Duodant po 0,1 mg/kg per parą, pastebėta įgimtų vaisiaus skeleto formavimosi ydų ir pagrindinių kraujagyslių pakitimų, susilpnėjęs kaulėjimas ir sumažėjęs vaisiaus kūno svoris. Ekspozicija duodant tokią dozę sudaro maždaug 20 % klinikinės ekspozicijos, vartojant didžiausią rekomenduojamą žmonėms dozę – 13,5 mg, remiantis AUC.

Farmakologinis saugumas

In vitro nustatyta, kad pemigatinibo hERG slopinimo IC₅₀ yra $> 8 \mu\text{M}$ (didžiausia įmanoma koncentracija, pagrįsta tirpumu), tai yra > 360 kartų didesnė nei klinikinė pusiausvyrinė nesurištos medžiagos C_{max}, esant 13,5 mg dozei. Vertinant pemigatinibo farmakologinį saugumą *in vivo*, įskaitant *in vivo* kvėpavimo takų ir centrinės nervų sistemos funkcijų tyrimus su žiurkėmis ir širdies bei kraujagyslių sistemos tyrimus su beždžionėmis, nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė (E-460)
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Magnio stearatas (E-572)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/Al lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 tablečių. Kartoninėje dėžutėje yra 14 arba 28 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Pemazyre 4,5 mg tabletės

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg tabletės

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13,5 mg tabletės

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. kovo 26 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2023 m. vasario 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio ,
registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Norėdamas patvirtinti „Pemazyre“ veiksmingumą ir saugumą suaugusiesiems, sergantiems lokaliai išplitusia ar metastazavusia cholangiokarcinoma su fibroblastų augimo faktoriaus 2 receptoriaus (<i>fibroblast growth factor receptor 2</i> , FGFR2) geno suliejimui ar pertvarkymui, kai liga progresuoja po bent vienos ankstesnės sisteminio gydymo kurso eilės, registruotojas turi pateikti 3 fazės tyrimo FIGHT-302 (INCB 54828-302), kuriuo pemiगतinibo veiksmingumas ir saugumas suaugusiesiems, sergantiems neoperuotina arba metastazavusia cholangiokarcinoma su FGFR2 pertvarkymu, lyginamas su gemcitabinu bei cisplatinos chemoterapija, rezultatus.	2026 m. gruodžio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemazyre 4,5 mg tabletės
pemigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 4,5 mg pemigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių
28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1535/001	14 tablečių
EU/1/21/1535/002	28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pemazyre 4,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemazyre 4,5 mg tabletės
pemigatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Incyte Biosciences Distribution B.V. („Incyte“ logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemazyre 9 mg tabletės
pemigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 9 mg pemigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių
28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1535/003	14 tablečių
EU/1/21/1535/004	28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pemazyre 9 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemazyre 9 mg tabletės
pemigatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Incyte Biosciences Distribution B.V. („Incyte“ logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemazyre 13,5 mg tabletės
pemigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 13,5 mg pemigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių
28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1535/005	14 tablečių
EU/1/21/1535/006	28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pemazyre 13,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemazyre 13,5 mg tabletės
pemigatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Incyte Biosciences Distribution B.V. („Incyte“ logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pemazyre 4,5 mg tabletės
Pemazyre 9 mg tabletės
Pemazyre 13,5 mg tabletės
pemigatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jį duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pemazyre ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pemazyre
3. Kaip vartoti Pemazyre
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pemazyre
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pemazyre ir kam jis vartojamas

Pemazyre sudėtyje yra veikliosios medžiagos pemigatinibo, kuris priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų tirozino kinazės inhibitoriais, grupei. Jis blokuoja ląstelių baltymų, vadinamų 1, 2 ir 3 tipo fibroblastų augimo faktoriaus receptoriais (angl. *fibroblast growth factor receptor*, FGFR1, FGFR2 ir FGFR3), kurie padeda reguliuoti ląstelių augimą, veikimą. Vėžinėse ląstelėse gali būti nenormali šio baltymo forma. Blokuodamas FGFR, pemigatinibas gali užkirsti kelią tokių vėžinių ląstelių augimui.

Pemazyre vartojamas:

- gydant tulžies latakų vėžiu (dar vadinamu cholangiokarcinoma) sergančius suaugusiuosius, kurių vėžio ląstelėms būdinga nenormali FGFR2 baltymo forma, ir
- kai vėžys yra išplitęs į kitas kūno dalis arba jo negalima pašalinti chirurginiu būdu ir
- kai gydymas kitais vaistais neveikia.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemazyre

Pemazyre vartoti negalima

- jeigu yra alergija pemigatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate jonažoles – vaistą depresijai gydyti.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Pemazyre, jeigu:

- Jums buvo pasakyta, kad padidėjo arba sumažėjo mineralo, vadinamo fosforu, kiekis kraujyje;
- turite regėjimo ar akių sutrikimų;
- Jūsų labai pablogėjusi kepenų veikla. Gali tekti koreguoti gydymą;

- Jūsų labai pablogėjusi inkstų veikla. Gali tekti koreguoti gydymą;
- turite vėžinių ląstelių, išplitusių į galvos ar nugaros smegenis.

Akių ištyrimai rekomenduojami:

- prieš pradedant gydymą Pemazyre;
- pirmuosius 6 gydymo mėn. – kas 2 mėn.;
- vėliau – kas 3 mėn., o jei atsirastų regos simptomų, įskaitant šviesos blyksnius, regos sutrikimus ar tamsias dėmes, – skubiai.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda bet kokių regėjimo simptomų.

Taip pat akių sausmės profilaktikai ar gydymui reikia naudoti tepamuosius ar drėkinamuosius akių lašus ar gelius.

Pemazyre gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Gydymo metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės Pemazyre dozės vaisingoms moterims ir vyrams, turintiems vaisingą partnerę, reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Vaikams ir paaugliams

Pemazyre negalima vartoti vaikams ar paaugliams iki 18 metų. Nežinoma, ar jis saugus ir veiksmingas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Pemazyre

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Būtinai pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų, kad gydytojas galėtų nuspręsti, ar reikia keisti gydymą:

- **jonažoles:** vaistą depresijai gydyti. Gydymo Pemazyre metu jonažoles vartoti **draudžiama**;
- vaistus, kurių sudėtyje yra veikliųjų medžiagų, kurių pavadinimas baigiasi „-**prazolas**“: jie vartojami skrandžio rūgšties gamybai slopinti. Venkite šių vaistų vartojimo gydymo Pemazyre metu;
- **itrakonazolą:** vaistą grybelinėms infekcijoms gydyti;
- **rifampiciną:** vaistą tuberkuliozei ar tam tikroms kitoms infekcijoms gydyti;
- **karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, primidoną:** vaistus epilepsijai gydyti;
- **efavirenzą:** vaistą ŽIV infekcijai gydyti;
- **ciklofosamidą, ifosfamidą:** kitus vaistus vėžiui gydyti;
- **metadoną:** vaistą stipriam skausmui malšinti arba priklausomybei valdyti;
- **digoksiną:** vaistą širdies ligai gydyti;
- **dabigatraną:** vaistą kraujo krešulių profilaktikai;
- **kolchiciną:** vaistą podagros priepuoliams gydyti.

Pemazyre vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami šį vaistą, venkite valgyti greipfrutų ir gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Nėštumas**
Pemazyre gali pakenkti negimusiam kūdikiui, todėl nėštumo metu jo vartoti negalima, nebent gydytojas nurodė kitaip. Prieš pradedant gydymą reikia atlikti nėštumo testą.
- **Patarimas dėl kontracepcijos vyrams ir moterims**
Pemazyre gydomoms moterims negalima pastoti. Todėl moterys, kurios gali pastoti, gydymo metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės Pemazyre dozės turi naudoti veiksmingą

kontracepcijos priemonės. Pasitarkite su gydytoju apie Jums tinkamiausias kontracepcijos priemonės.

Vyrai turi vengti apvaisinti moterį. Jie turi gydymo metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės Pemazyre dozės naudoti veiksmingas kontracepcijos priemonės.

- **Žindymas**

Gydymo Pemazyre metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės dozės žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pemazyre gali sukelti tokį nepageidaujamą poveikį kaip nuovargis ir regėjimo sutrikimai. Jei taip atsitiko, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip vartoti Pemazyre

Gydymą Pemazyre turi pradėti gydytojas, turintis tulžies latakų vėžio diagnostikos ir gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra

1 Pemazyre 13,5 mg tabletė, geriama kartą per parą 14 dienų, po to 7 dienas nevartojant Pemazyre.

Gydymas tęsiamas tuo pačiu principu: 14 dienų Pemazyre geriamas kartą per parą, po to daroma 7 dienų pertrauka. Nevartokite Pemazyre 7 dienų pertraukos metu. Prireikus gydytojas pakeis dozę arba nutrauks gydymą.

Vartojimo būdas

Nurykite visą tabletę su viena stikline vandens kiekvieną dieną tuo pačiu metu. Pemazyre galima vartoti valgant arba tarp valgių.

Tablečių negalima trinti, kramtyti, laužyti ar ištirpinti.

Vartojimo trukmė

Pemazyre vartokite tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Pemazyre dozę?

Pasakykite gydytojui, jei išgėrėte daugiau Pemazyre nei reikėjo.

Pamiršus pavartoti Pemazyre

Negalima vartoti dvigubos Pemazyre dozės norint kompensuoti praleistą dozę, jei nuo numatyto Pemazyre išgėrimo laiko praėjo 4 ar daugiau valandų arba jei vėmėte išgėrę Pemazyre. Kitą Pemazyre dozę suvartokite numatytu laiku.

Nustojus vartoti Pemazyre

Nenutraukite Pemazyre vartojimo nepasitarę su gydytoju, nes tai gali sumažinti gydymo sėkmę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**. Šis šalutinis poveikis gali pasireikšti tokiu dažniu:

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažas natrio kiekis kraujyje; simptomai yra susilpnėjęs gebėjimas mąstyti, galvos skausmas, pykinimas, prasta pusiausvyra, sumišimas, priepuoliai, koma;

- kraujo tyrimai, rodantys kreatinino kiekio padidėjimą, o tai gali reikšti inkstų sutrikimus; paprastai padidėjęs kreatinino kiekis nesukelia simptomų, tačiau inkstų sutrikimų simptomai gali būti pykinimas ir šlapinimosi pokyčiai.

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti tokiu dažniu:

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis ar mažas fosfatų kiekis, nustatytas atliekant kraujo tyrimus;
- skonio sutrikimas;
- akių sausmė;
- pykinimas;
- burnos vidinio dangalo uždegimas;
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- burnos džiūvimas;
- odos reakcijos su delnų ir padų paraudimu, patinimu ir skausmu, vadinamas plaštakų ir pėdų sindromu;
- toksinis poveikis nagams, įskaitant nagų atsiskyrimą nuo nago pagrindo, nagų skausmą, nagų kraujavimą, nagų lūžinėjimą, nagų spalvos ar tekstūros pokyčius, nagų supančios odos infekciją;
- plaukų slinkimas;
- odos sausumas;
- sąnarių skausmas;
- nuovargis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- skysčio susikaupimas po tinklaine (šviesai jautriu užpakalinės akies srities dangalu);
- ragenos (akį dengiančio skaidraus sluoksnio) uždegimas;
- susilpnėjęs regėjimas;
- blakstienų pakitimai, įskaitant neįprastai ilgą blakstieną, įaugusias blakstienas;
- neįprastas plaukų augimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- kalcio druskų nuosėdos, kurios atrodo kaip kietos papulės, mazgeliai ar apnašos odoje arba po oda bet kurioje kūno vietoje ir gali sukelti skausmą bei opas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pemazyre

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pemazyre sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pemigatinibas.
Kiekvienoje 4,5 mg tabletėje yra 4,5 mg pemigatinibo.
Kiekvienoje 9 mg tabletėje yra 9 mg pemigatinibo.
Kiekvienoje 13,5 mg tabletėje yra 13,5 mg pemigatinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo A natrio druska, magnio stearatas.

Pemazyre išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pemazyre 4,5 mg tabletės yra apvalios, baltos arba beveik baltos spalvos, vienoje pusėje įspausta „I“, o kitoje – „4.5“.

Pemazyre 9 mg tabletės yra ovalios, baltos arba beveik baltos spalvos, vienoje pusėje įspausta „I“, o kitoje – „9“.

Pemazyre 13,5 mg tabletės yra apvalios, baltos arba beveik baltos spalvos, vienoje pusėje įspausta „I“, o kitoje – „13.5“.

Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 14 tablečių. Dėžutėje yra 14 arba 28 tabletės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) pemigatinibo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į turimus klinikinių tyrimų duomenis apie odos kalcifikaciją, įskaitant kai kuriais atvejais nustatytą glaudų ryšį laiko atžvilgiu, ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp pemigatinibo ir odos kalcifikacijos yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pemigatinibo, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl pemigatinibo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra pemigatinibo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.