

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemazyre 4,5 mg tabletes
Pemazyre 9 mg tabletes
Pemazyre 13,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pemazyre 4,5 mg tabletes

Katra tablete satur 4,5 mg pemigatiniba (pemigatinib).

Pemazyre 9 mg tabletes

Katra tablete satur 9 mg pemigatiniba (pemigatinib).

Pemazyre 13,5 mg tabletes

Katra tablete satur 13,5 mg pemigatiniba (pemigatinib).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Pemazyre 4,5 mg tabletes

Apaļa (5,8 mm), balta līdz gandrīz balta tablete, kuras vienā pusē iespiests burts "I" un otrā pusē "4.5".

Pemazyre 9 mg tabletes

Ovāla (10 × 5 mm), balta līdz gandrīz balta tablete, kuras vienā pusē iespiests burts "I" un otrā pusē "9".

Pemazyre 13,5 mg tabletes

Apaļa (13,5 mm), balta līdz gandrīz balta tablete, kuras vienā pusē iespiests burts "I" un otrā pusē "13.5".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pemazyre monoterapija ir indicēta lokāli progresējošas vai metastātiskas holangiokarcinomas ar fibroblastu augšanas faktora 2. receptora (FGFR2) saplūšanu vai pārkārtošanos, kas ir progresējusi pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskas terapijas, ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar žultsceļu vēzi diagnostikā un ārstēšanā.

Pirms Pemazyre terapijas uzsākšanas jābūt zināmam FGFR 2 saplūšanas pozitivitātes statusam. FGFR2 saplūšanas pozitivitātes novērtējums audzēja paraugā jāveic ar atbilstošu diagnostikas testu.

Devas

Ieteicamā deva ir 13,5 mg pemigatiniba, ko lieto vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums.

Ja pemigatiniba deva ir izlaista 4 vai vairāk stundas, vai pēc devas lietošanas rodas vemšana, papildu devu nedrīkst lietot un devas lietošana jāatsāk ar nākamo plānoto devu.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam nav slimības progresēšanas vai nepieļaujamas toksicitātes.

Visiem pacientiem jāuzsāk zema fosfātu satura diēta, ja fosfātu līmenis serumā ir > 5,5 mg/dl, un jāapsver fosfātu līmeni pazeminošu zāļu pievienošana, ja līmenis ir > 7 mg/dl. Fosfātu pazeminošo zāļu deva ir jāpielāgo, līdz fosfātu līmenis serumā atjaunojas līdz < 7 mg/dl. Ilgstoša hiperfosfatēmija var izraisīt kalcija un fosfātu kristālu nogulsņēšanos, kas var izraisīt hipokalcēmiju, mīksto audu mineralizāciju, muskuļu krampjus, krampju lēkmes, QT intervāla pagarināšanos un aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pemazyre terapijas pārtraukuma laikā vai ja fosfātu līmenis serumā ir zemāks par normas robežu ir jāapsver fosfātu līmeni pazeminošo zāļu un diētas pārtraukšana. Smaga hipofosfatēmija var izraisīt apjukumu, krampjus, fokālās neiroloģiskās atrades, sirds mazspēju, elpošanas mazspēju, muskuļu vājumu, rbdomiolīzi un hemolītisko anēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana zāļu mijiedarbības dēļ

Pemigatiniba vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Pemigatiniba lietošanas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, tostarp greipfrūtu sulas, vienlaicīgas lietošanas. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, tiem pacientiem, kuri lieto 13,5 mg pemigatiniba vienu reizi dienā, deva jāsamazina līdz 9 mg vienu reizi dienā, un tiem pacientiem, kuri lieto 9 mg pemigatiniba vienu reizi dienā, deva jāsamazina līdz 4,5 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Toksicitātes ārstēšana

Toksicitātes ārstēšanai ir jāapsver devas pielāgošana vai dozēšanas pārtraukšana.

Pemigatiniba devu samazināšanas līmeņi ir apkopoti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamie pemigatiniba devas samazināšanas līmeņi

Deva	Devas samazināšanas līmeņi	
	Pirmo reizi	Otro reizi
13,5 mg iekšķīgi vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums	9 mg iekšķīgi vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums	4,5 mg iekšķīgi vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums

Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc, ja pacientam ir 4,5 mg pemigatiniba vienu reizi dienā nepanesamība.

Devas pielāgošana hiperfosfatēmijas gadījumā ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. Devas pielāgošana hiperfosfatēmijas gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	pemigatiniba devas pielāgošana
> 5,5 mg/dl – ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • pemigatiniba lietošana jāturpina pašreizējā devā
> 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • pemigatiniba lietošana jāturpina pašreizējā devā, jāuzsāk fosfātus pazeminoša terapija, katru nedēļu jākontrolē fosfātu līmenis serumā, pēc nepieciešamības jāpielāgo fosfātu pazeminošo zāļu deva, līdz līmenis atjaunojas līdz < 7 mg/dl. • pemigatiniba lietošana jāpārtrauc, ja 2 nedēļu laikā pēc fosfātu līmeni pazemināšanas terapijas uzsākšanas līmenis nav atjaunojies līdz < 7 mg/dl. Ja līmenis atkal ir sasniedzis < 7 mg/dl, pemigatiniba un fosfātu līmeni pazeminošo zāļu lietošana ir jāatsāk tādā pašā devā. • Kad, lietojot fosfātus pazeminošu terapiju, fosfātu līmenis serumā atkārtoti ir > 7 mg/dl, pemigatiniba deva jāsamazina par 1 devas līmeni
> 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • pemigatiniba lietošana jāturpina pašreizējā devā, jāuzsāk fosfātu līmeni pazeminoša terapija, katru nedēļu jākontrolē fosfātu līmenis serumā un pēc nepieciešamības jāpielāgo fosfātu līmeni pazeminošas terapijas deva, līdz līmenis atjaunojas līdz < 7 mg/dl. • pemigatiniba lietošana jāpārtrauc, ja 1 nedēļu līmenis turpina paaugstināties > 10 mg/dl; pemigatiniba un fosfātu līmeni pazeminoša terapija jāatsāk 1 devas līmeni zemākā devā, ja fosfātu līmenis serumā ir < 7 mg/dl. • Ja pēc 2 devu samazināšanas atkārtojas fosfātu līmeņa serumā paaugstināšanās līdz > 10 mg/dl, pemigatiniba lietošana pilnīgi jāpārtrauc

Devas pielāgošana serozas tīklenes atslāņošanās gadījumā ir norādīta 3. tabulā.

3. tabula. Devas pielāgošana serozas tīklenes atslāņošanās gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	pemigatiniba devas pielāgošana
Asimptomātiska	<ul style="list-style-type: none"> • pemigatiniba lietošana jāturpina pašreizējā devā. Kontrole jānodrošina atbilstoši 4.4. apakšpunktā aprakstītajam
Redzes asuma vidēja samazināšanās (labākais koriģētais redzes asums 20/40 vai labāks, vai ≤ 3 rindu redzes pasliktināšanās no sākotnējā stāvokļa); ierobežotas ikdienas instrumentālās aktivitātes	<ul style="list-style-type: none"> • pemigatiniba lietošana jāpārtrauc, līdz redze uzlabojas. Ja nākamajā izmeklējumā laikā redze uzlabojusies, pemigatiniba lietošana ir jāatsāk nākamajā zemākajā devas līmenī. • Ja tas atkārtojas, simptomi saglabājas vai izmeklēšanas rezultāti neuzlabojas, jāapsver pilnīga pemigatiniba lietošanas pārtraukšana, pamatojoties uz klīnisko stāvokli
Redzes asuma izteikta samazināšanās (labākais koriģētais redzes asums, kas pasliktinājies vairāk nekā par 20/40 vai redzes asums pasliktinājies par > 3 rindām no sākotnējā stāvokļa līdz 20/200); ierobežotas ikdienas aktivitātes	<ul style="list-style-type: none"> • pemigatiniba lietošana jāpārtrauc, līdz redze uzlabojas. Ja turpmāko izmeklējumā laikā redze uzlabojas, pemigatiniba lietošanu var atsākt 2 līmeņus zemākā devā. • Ja tas atkārtojas, simptomi saglabājas vai izmeklēšanas rezultāti neuzlabojas, jāapsver pemigatiniba pilnīga lietošanas pārtraukšana, pamatojoties uz klīnisko stāvokli

Nevēlamā blakusparādība	pemigatiniba devas pielāgošana
redzes asums pasliktinājās vairāk nekā 20/200 ietekmētajā acī; ierobežotas ikdienas aktivitātes	<ul style="list-style-type: none"> • pemigatiniba lietošana jāpārtrauc, līdz redze uzlabojas. Ja turpmāko izmeklējumu laikā redze uzlabojas, pemigatiniba lietošanu var atsākt 2 līmeņus zemākā devā. • Ja tas atkārtojas, simptomi saglabājas vai izmeklēšanas rezultāti neuzlabojas, jāapsver pastāvīga pemigatiniba lietošanas pārtraukšana, ņemot vērā klīnisko stāvokli.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pemigatiniba deva gados vecākiem pacientiem ir tāda pati kā jaunākiem pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (NSBS), kuriem tiek veikta hemodialīze. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri lieto 13,5 mg pemigatiniba vienu reizi dienā, deva jāsamazina līdz 9 mg vienu reizi dienā, un tiem, kuri lieto 9 mg pemigatiniba vienu reizi dienā, deva jāsamazina līdz 4,5 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri lieto 13,5 mg pemigatiniba vienu reizi dienā, deva jāsamazina līdz 9 mg vienu reizi dienā, un tiem, kuri lieto 9 mg pemigatiniba vienu reizi dienā, deva jāsamazina līdz 4,5 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pemazyre drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pemazyre ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Pacienti nedrīkst tabletes sasmalcināt, košļāt, sadalīt vai izšķīdināt. Pemigatinibu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.5 apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hiperfosfatēmija

Hiperfosfatēmija ir farmakodinamiska iedarbība, kas sagaidāma, lietojot pemigatinibu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ilgstoša hiperfosfatēmija var izraisīt kalcija un fosfātu kristālu nogulsnes, kas var izraisīt hipokalcēmiju, mīksto audu mineralizāciju, anēmiju, sekundāro hiperparatireozu, muskuļu krampjus, krampju lēkmes, QT intervāla pagarināšanos un aritmijas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lietojot pemigatiniba terapiju, ir novērota mīksto audu mineralizācija, tai skaitā zemādas audu kalcifikācija, kalcinoze un ne-urēmiska kalcifilakse.

Ieteikumi hiperfosfatēmijas ārstēšanai ietver fosfātu ierobežošanu uzturā, fosfātu līmeni pazeminošu zāļu lietošanu un devas pielāgošanu, ja nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar pemigatinibu laikā 19 % pacientu lietoja fosfātu līmeni pazeminošas zāles (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hipofosfatēmija

Pemigatinaba terapijas pārtraukuma laikā vai ja fosfātu līmenis serumā ir zemāks par normas robežvērtību, ir jāapsver fosfātu līmeni pazeminošās terapijas un diētas pārtraukšana. Smaga hipofosfatēmija var izraisīt apjukumu, krampjus, fokālas neiroloģiskās atrades, sirds mazspēju, elpošanas mazspēju, muskuļu vājumu, rbdomiolīzi un hemolītisko anēmiju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Hipofosfatēmijas reakcijas 14,3 % pētījumu dalībnieku bija ≥ 3 . pakāpes reakcijas. Neviens no notikumiem nebija nopietns, tā dēļ nebija jāpārtrauc vai jāsamazina deva. Devas lietošanu uz laiku pārtrauca 1,4 % dalībnieku.

Pacientiem ar hiperfosfatēmiju vai hipofosfatēmiju ir ieteicama papildu rūpīga kontrole un novērošana attiecībā uz kaulu mineralizācijas regulācijas traucējumiem.

Seroza tīklenes atslāņošanās

Pemigatinibs var izraisīt serozas tīklenes atslāņošanās reakcijas, kas var izpausties ar tādiem simptomiem kā neskaidra redze, peldošie plankumi vai fotopsija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Oftalmoloģiska izmeklēšana, ieskaitot optiskās koherences tomogrāfiju (OCT), jāveic pirms terapijas uzsākšanas un ik pēc 2 mēnešiem pirmos 6 ārstēšanas mēnešus, pēc tam ik pēc 3 mēnešiem un steidzami jebkurā laikā redzes simptomu gadījumā. Serozas tīklenes atslāņošanās reakciju gadījumā jāievēro devas pielāgošanas vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā pētījuma laikā nebija regulāras kontroles, ieskaitot OCT, lai atklātu asimptomātisku serozu tīklenes atslāņošanos; tādēļ asimptomātiskas nopietnas tīklenes atslāņošanās sastopamība, lietojot pemigatinību, nav zināma.

Īpaša uzmanība jāpievērš visiem pacientiem, kuriem ir klīniski nozīmīgi medicīniski acu bojājumi, piemēram, tīklenes bojājumi, tai skaitā, bet ne tikai, centrāla serozā retinopātija, makulas/tīklenes deģenerācija, diabētiskā retinopātija un tīklenes atslāņošanās.

Sausās acs sindroms

Pemigatinibs var izraisīt sausās acs sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jālieto acu nomierinošie līdzekļi, lai pēc nepieciešamības novērstu vai ārstētu sausās acs sindromu.

Embrija un augļa toksicitāte

Pamatojoties uz iedarbības mehānismu un atradēm reprodukcijas pētījumā ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), pemigatinibs, ievadot grūtniecēm, var izraisīt kaitējumu auglim. Grūtnieces jāinformē par iespējamo risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pemigatinību un 1 nedēļu pēc pēdējās devas jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir reproduktīvā vecuma partneres, ārstēšanas laikā ar pemigatinību un 1 nedēļu pēc pēdējās devas jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

Pemigatinibs var paaugstināt kreatinīna līmeni serumā, samazinot kreatinīna sekrēciju nieru kanāliņos; tas var notikt nieru transportolbaltumvielu OCT2 un MATE1 inhibīcijas dēļ un var neietekmēt glomerulu funkciju. Pirmajā ciklā kreatinīna līmenis serumā paaugstinājās (vidējā paaugstināšanās par 0,2 mg/dl) un sasniedza līdzsvara koncentrācijas stāvokli 8. dienā, un pēc tam samazinājās 7 dienu pārtraukuma laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja tiek novērota kreatinīna līmeņa serumā pastāvīga paaugstināšanās, jāapsver nieru darbības alternatīvie marķieri.

Kombinācija ar protonu sūkņa inhibitoriem

Jāizvairās no vienlaicīgas pemigatinība lietošanas ar protonu sūkņa inhibitoriem (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Kombinācija ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Lietojot pemigatinību vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, ir jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Pacienti jābrīdina, lietojot pemigatinību, nelietot uzturā greipfrūtus un nedzert greipfrūtu sulu.

Kombinācija ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Pemigatinība vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CNS metastāzes

Tā kā pētījumā netika atļauta pacientu ar neārstētām vai progresējošām metastāzēm smadzenēs/CNS iekļaušana, efektivitāte šajā grupā nav novērtēta, un nav iespējams sniegt ieteikumus par devām, tomēr paredzams, ka pemigatinibs šķērsos hemoencefālisko barjeru nelielā daudzumā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kontracepcija

Pamatojoties uz pētījuma ar dzīvniekiem rezultātiem un tā iedarbības mehānismu, Pemazyre var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece. Sievietēm reproduktīvajā vecumā, kuras tiek ārstētas ar Pemazyre, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, savukārt vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar Pemazyre, jāiesaka ārstēšanas laikā neapaugļot sievieti. Sievietēm un vīriešu partnerēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Pemazyre un 1 nedēļu pēc terapijas pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Grūtniecības tests

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests, lai izslēgtu grūtniecību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pemigatinība ietekme uz citām zālēm

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Spēcīgs CYP3A4 inhibitors (itakonazols 200 mg vienu reizi dienā) palielināja pemigatinība AUC vidējo ģeometrisko vērtību par 88 % (90 % TI 75 %, 103 %), kas var palielināt pemigatinība blakusparādību sastopamību un smagumu. Pacientiem, kuri lieto 13,5 mg pemigatinība vienu reizi dienā, deva jāsamazina līdz 9 mg vienu reizi dienā, un pacientiem, kuri lieto 9 mg pemigatinība vienu reizi dienā, deva jāsamazina līdz 4,5 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 induktori

Spēcīgs CYP3A4 inducētājs (rifampīns 600 mg reizi dienā) samazināja pemigatinība ģeometrisko vidējo vērtību par 85 % (90 % TI 84 %, 86 %), kas var samazināt pemigatinība efektivitāti. Ārstēšanas ar pemigatinību laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inducētāju (piemēram, karbamazepīna, fenitoīna, fenobarbitāla, rifampicīna) vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pemigatinība vienlaicīga lietošana ar divšķautņu asinszāli ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja nepieciešams, rūpīgi jāuzrauga citi enzīmu induktori (piemēram, efavirenzs).

Protonu sūkņa inhibitori

Pemigatinība ģeometriskā vidējā vērtība (90 % TI) attiecībā uz C_{max} un AUC bija attiecīgi 65,3 % (54,7, 78,0) un 92,1 % (88,6, 95,8), lietojot veseliem indivīdiem vienlaicīgi ar esomeprazolu (protona sūkņa inhibitoru), salīdzinot ar pemigatinību vienu pašu. Protonu sūkņa inhibitora (esomeprazola) vienlaicīga lietošana neizraisīja klīniski nozīmīgas pemigatinība iedarbības izmaiņas.

Tomēr vairāk nekā vienai trešdaļai pacientu, kur saņēma PPI, tika novērota nozīmīga pemigatinība iedarbības samazināšanās. Pacientiem, kuri saņem pemigatinību, jāizvairās no PPI lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

H2 receptoru antagonisti

Vienlaicīga ranitidīna lietošana neizraisīja klīniski nozīmīgas pemigatinība iedarbības izmaiņas.

Pemigatinība ietekme uz citām zālēm

Pemigatinība ietekme uz CYP2B6 substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka pemigatinibs inducē CYP2B6. Pemigatinība vienlaicīga lietošana ar CYP2B6 substrātiem (piemēram, ciklofosfamīdu, ifosfamīdu, metadonu, efavirenzu) var samazināt to iedarbību. Lietojot pemigatinību kopā ar šīm zālēm vai jebkuru citu CYP2B6 substrātu ar šauru terapeitisko indeksu, ieteicama rūpīga klīniska uzraudzība.

Pemigatinība ietekme uz P-gp substrātiem

In vitro pemigatinibs ir P-gp inhibitors. Pemigatinība vienlaicīga lietošana ar P-gp substrātiem (piemēram, digoksīnu, dabigatrānu, kolhicīnu) var palielināt to iedarbību un līdz ar to arī toksicitāti. Pemigatinība lietošana jāpārtrauc vismaz 6 stundas pirms vai pēc P-gp substrātu ar šauru terapeitisko indeksu lietošanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm/sievietes reproduktīvā vecumā

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem un tā darbības mehānismu, pemigatinibs var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras tiek ārstētas ar pemigatinību, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, savukārt vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar Pemazyre, jāiesaka ārstēšanas laikā neapaugļot sievieti. Sievietēm un vīriešu partnerēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pemigatinību un 1 nedēļu pēc terapijas pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Tā kā pemigatinība ietekme uz kontracepcijas līdzekļu metabolismu un efektivitāti nav pētīta, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās, kā otra kontracepcijas metode ir jāizmanto barjeras metodes.

Grūtniecība

Dati par pemigatinība lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem un pemigatinība farmakoloģiju, Pemazyre nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sieviešu klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar pemigatinību. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests, lai izslēgtu grūtniecību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pemigatinibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērnam, kurš tiek barots ar krūti. Bērna barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas laikā ar Pemazyre un 1 nedēļu pēc terapijas pabeigšanas.

Fertilitāte

Datu par pemigatinība ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar pemigatinību nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz pemigatinība farmakoloģiju, nevar izslēgt vīriešu un sieviešu fertilitātes traucējumus.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pemigatinibs nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ar pemigatinību ir saistītas tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums un redzes traucējumi. Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās reakcijas bija hiperfosfatēmija (60,5 %), alopēcija (49,7 %), caureja (47,6 %), nagu toksicitāte (44,9 %), nogurums (43,5 %), slikta dūša (41,5 %), stomatīts (38,1 %), aizcietējums (36,7 %), disgeizija (36,1 %), sausa mute (34,0 %), artralģija (29,9 %), sausās acs sindroms (27,9 %),

hipofosfatēmija (23,8 %), sausa āda (21,8 %) un palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms (16,3 %).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās reakcijas bija hiponatriēmija (2,0 %) un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (1,4 %). Nopietnu nevēlamo reakciju, kuru dēļ bija jāsamazina pemigatinība deva, nebija. Viena nopietna blakusparādība – hiponatriēmija (0,7 %) – izraisīja devas lietošanas pārtraukšanu. Vienas nopietnas nevēlamās blakusparādības – kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,7 %) – dēļ devas lietošana bija jāpārtrauc.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja acu bojājumus, bija tīklenes atslāņošanās (0,7 %), neareriāla redzes nerva išēmiska neiropatija (0,7 %) un tīklenes artērijas oklūzija (0,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās reakcijas ir norādītas 4. tabulā. Biežuma kategorijas bija šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

4. tabula. Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hiponatriēmija, hiperfosfatēmija ^a , hipofosfatēmija ^b
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Disgeizija
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Sausās acs sindroms
	Bieži	Serozā tīklenes atslāņošanās ^c , keratīts, neskaidra redze, trihiāze
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, stomatīts, caureja, aizcietējums, sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms, nagu toksicitāte ^d , alopecija, sausa āda
	Bieži	Matu augšanas anomālijas
	Retāk	Ādas kalcifikācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

^a Tai skaitā hiperfosfatēmija un paaugstināts fosfora līmenis asinīs. Skatīt zemāk “*Hiperfosfatēmija*”

^b Tai skaitā hipofosfatēmija un pazemināts fosfora līmenis asinīs.

^c Tai skaitā seroza tīklenes atslāņošanās, tīklenes atslāņošanās, tīklenes pigmentētā epitēlija atslāņošanās, tīklenes sabiezēšana, subretināls šķidrums, horioretinālas krokas, horioretināla rēta un makulopātija. Skatīt tālāk “*Serozā tīklenes atslāņošanās*”.

^d Tai skaitā nagu toksicitāte, nagu bojājumi, nagu krāsas izmaiņas, nagu distrofija, nagu hipertrofija, nagu lobīšanās, nagu infekcija, onihālģija, onihoklāze, oniholīze, onihomadēze, onihomikoze un paronihija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hiperfosfatēmija

Par hiperfosfatēmiju ziņoja 60,5 % no visiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemigatinību. Hiperfosfatēmija, kas pārsniedz 7 mg/dl un 10 mg/dl, bija attiecīgi 27,2 % un 0,7 % pacientu. Hiperfosfatēmija parasti attīstās pirmo 15 dienu laikā.

Neviens no reakcijām nebija ≥ 3 . smaguma pakāpes, nopietna vai izraisīja pemigatinība lietošanas pārtraukšanu. Deva lietošana bija jāpārtrauc 1,4 % pacientu un jāsamazina 0,7 % pacientu. Šie rezultāti liecina, ka fosfātu ierobežošana uzturā un/vai fosfātu līmeni pazeminošas terapijas lietošana kopā ar 1 nedēļu ilgu devas pārtraukumu bija efektīvas šo pemigatinība mērķa iedarbības ārstēšanas stratēģijas.

Ieteikumi par hiperfosfatēmijas ārstēšanu ir sniegti 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Serozā tīklenes atslāņošanās

Seroza tīklenes atslāņošanās tika novērota 4,8 % no visiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemigatinību. Reakcijas parasti bija 1. vai 2. smaguma pakāpes (4,1 %); ≥ 3. pakāpe un nopietnas reakcijas ietvēra tīklenes atslāņošanos 1 pacientam (0,7 %). Divu nevēlamo blakusparādību – tīklenes atslāņošanās (0,7 %) un tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanās (0,7 %) – gadījumu dēļ devas lietošana bija jāpārtrauc. Neviena no reakcijām neizraisīja devas samazināšanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Ieteikumi par serozas tīklenes atslāņošanās ārstēšanu ir sniegti 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par pemigatinība pārdozēšanu nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvēža līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EN02

Pemigatinibs ir FGFR 1, 2 un 3 kināzes inhibitors, kas inhibē FGFR fosforilēšanu un signālu pārraidi, un samazina šūnu dzīvotspēju šūnām, kas ekspresē FGFR ģenētiskās izmaiņas, ieskaitot punktu mutācijas, amplifikācijas un saplūšanu vai pārkārtošanos. FGFR2 saplūšana/pārkārtošanās ir spēcīgi onkogēnie dzinēji, un tās ir visizplatītākās FGFR izmaiņas – notiek gandrīz ekskluzīvi 10 – 16 % intrahepatiskās holangiokarcinomas (CCA) gadījumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Seruma fosfāts

FGFR inhibīcijas rezultātā pemigatinibs paaugstināja fosfātu līmeni serumā. Pemigatinība klīniskajos pētījumos, lai kontrolētu hiperfosfatēmiju, tika atļauta fosfātu līmeni pazeminoša terapija un devas pielāgošana (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Klīniskie pētījumi

FIGHT-202 bija daudzcentru, atklāts, vienas grupas pētījums, lai novērtētu Pemazyre efektivitāti un drošumu iepriekš ārstētiem pacientiem ar lokāli progresējošu/metastātisku vai ķirurģiski nerezecējamu holangiokarcinomu. Efektivitātes populācija sastāvēja no 108 pacientiem (107 pacientiem ar intrahepatisku slimību), kuriem slimība progresēja pēc vismaz 1 iepriekšējās terapijas un kuriem bija FGFR2 saplūšana vai pārkārtošanās, kas noteikta ar centrālajā laboratorijā veiktu testu.

Pacienti saņēma Pemazyre 21 dienu ciklos, kas sastāvēja no 13,5 mg iekšķīgi lietojamas devas vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 7 dienas terapijas pārtraukums. Pemazyre lietoja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Galvenie efektivitātes iznākuma mērījumi bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*; ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*; DoR), kā to noteikusi neatkarīga pārskatīšanas komiteja (IRC) saskaņā ar RECIST v1.1.

Vecuma mediāna bija 55,5 gadi (diapazons: no 26 līdz 77 gadiem), 23,1 % bija ≥ 65 gadi, 61,1 % bija sievietes, un 73,1 % bija baltās rases pārstāvji. Lielākajai daļai (95,4 %) pacientu sākotnējā stāvoklī

funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (ECOG) kritērijiem bija 0 (42,6 %) vai 1 (52,8 %). Visi pacienti iepriekš saņēma vismaz vienu sistēmiskās terapijas ciklu, 27,8 % bija 2 iepriekšēji terapijas cikli, un 12,0 % bija 3 vai vairāk iepriekšējas terapijas cikli. Deviņdesmit seši procenti pacientu iepriekš bija saņēmuši platīnu saturošu terapiju, tai skaitā 78 % iepriekš saņēma gemcitabīnu/cisplatīnu.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 2,69 mēneši (diapazons 0,7 – 16,6 mēneši).

5. tabula. Efektivitātes rezultāti

	A kohorta (FGFR2 saplūšana vai pārkārtošanās) Novērtējamas efektivitātes populācija (N = 108)
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (95 % TI)	37,0 % (27,94; 46,86)
Pilnīga atbildes reakcija (N)	2,8 % (3)
Daļēja atbildes reakcija (N)	34,3 % (37)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI) ^a	9,13 (6,01, 14,49)
Kaplāna-Meijera aprēķinātais atbildes reakcijas ilgums (95 % TI)	
3 mēneši	100,0 (100,0; 100,0)
6 mēneši	67,8 (50,4; 80,3)
9 mēneši	50,5 (33,3; 65,4)
12 mēneši	41,2 (24,8; 56,8)

ORR- CR+PR.

TI = ticamības intervāls.

Piezīme: dati ir IRC novērtējums saskaņā ar RECIST v1.1, un pilnīgas un daļējas atbildes reakcijas ir apstiprinātas.

^a 95 % TI tika aprēķināts, izmantojot Brūkmeijera un Kroulija metodi.

Gados vecāki pacienti

Pemigatiniba klīniskajā pētījumā 23,1 % pacientu bija 65 gadus veci un vecāki, bet 4,6 % pacientu bija 75 gadus veci un vecāki. Šiem pacientiem un pacientiem, kuri jaunāki par 65 gadiem, efektivitātes atbildes reakcijas atšķirības neatklāja.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Pemazyre visās pediātriskās populācijas apakšgrupās holangiokarcinomas ārstēšanā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemigatinibam piemīt lineāra farmakokinētika 1 – 20 mg devas diapazonā. Pēc Pemazyre 13,5 mg iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijas stāvoklis tika sasniegts 4 dienās ar vidējo ģeometrisko uzkrāšanās koeficientu 1,6. Ģeometriskais vidējais līdzsvara koncentrācijas stāvokļa AUC_{0-24h} bija 2620 nM·h (54 % CV) un C_{max} bija 236 nM (56 % CV), lietojot 13,5 mg vienu reizi dienā.

Uzsūkšanās

Laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā (t_{max}) sasniegšanai bija 1 līdz 2 stundas. Pacienti ar vēzi netika novērotas klīniski nozīmīgas pemigatiniba farmakokinētikas atšķirības pēc tam, kad zāles tika lietotas kopā ar augstu tauku saturu un kalorijām bagātu maltīti (no 800 līdz 1000 kalorijām ar aptuveni 50 % no kopējā ēdiena kaloriju satura no taukiem).

Izkliede

Pemigatinibs 90,6 % saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, galvenokārt albumīnu. Aprēķinātais šķietamais izklijes tilpums vēža pacientiem bija 235 l (60,8 %).

Biotransformācija

In vitro pemigatinibu galvenokārt metabolizē CYP3A4. Pēc vienas 13,5 mg radioaktīvi iezīmētas pemigatiniba devas iekšķīgas lietošanas neizmainīts pemigatinibs bija galvenā ar zālēm saistītā daļa plazmā, un netika novēroti metabolīti > 10 % no kopējā cirkulējošā radioaktivitātes līmeņa.

Eliminācija

Pēc 13,5 mg pemigatiniba iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā vēža pacientiem vidējais ģeometriskais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 15,4 (51,6 % CV) stundas un vidējais ģeometriskais šķietamais klīrenss (CL/F) bija 10,6 l/h (54 % CV).

Izdalīšanās

Pēc vienas radioaktīvi iezīmētas pemigatiniba devas iekšķīgas lietošanas 82,4 % devas atklāja fecēs (1,4 % nemainītā veidā) un 12,6 % urīnā (1 % neizmainītā veidā).

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz pemigatiniba farmakokinētiku tika novērtēta nieru darbības traucējumu pētījumā pētāmām personām ar normālu nieru darbību ($GF\dot{A} \geq 90$ ml/min), smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 30$ ml/min un bez hemodialīzes) un nieru slimību terminālā stadijā (*End Stage Renal Disease*; ESRD) ($GF\dot{A} < 30$ ml/min un ar hemodialīzi). Pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar kontrolēm ar normālu nieru darbību ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI), bija 64,6 % (44,1 %; 94,4 %) C_{max} un 159 % (95,4 %; 264 %) $AUC_{0-\infty}$. Pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā (ESRD) pirms hemodialīzes ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) bija 77,5 % (51,2 %; 118 %) C_{max} un 76,8 % (54,0 %; 109 %) $AUC_{0-\infty}$. Turklāt dalībniekiem ar ESRD pēc hemodialīzes ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) bija 90,0 % (59,3 %; 137 %) C_{max} un 91,3 % (64,1 %; 130 %) $AUC_{0-\infty}$. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem pemigatiniba deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz pemigatiniba farmakokinētiku tika novērtēta aknu darbības traucējumu pētījumā pētāmajām personām ar normālu aknu darbību, vidēji smagiem (B klase pēc Child-Pugh klasifikācijas) un smagiem (C klase pēc Child-Pugh klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar kontrolēm ar normālu aknu darbību, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) bija 96,7 % (59,4 %; 157 %) C_{max} un 146 % (100 %; 212 %) $AUC_{0-\infty}$. Pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem GMR (90 % TI) bija 94,2 % (68,9 %; 129 %) C_{max} un 174 % (116 %; 261 %) $AUC_{0-\infty}$. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Tomēr pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pemigatiniba deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība

CYP substrāti

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā pemigatinibs nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4 inhibitors vai CYP1A2 un CYP3A4 induktors.

Transportolbaltumvielas

Pemigatinibs ir gan P-gp, gan BCRP substrāts. Paredzams, ka P-gp vai BCRP inhibitori neietekmēs pemigatiniba iedarbību klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

In vitro pemigatinibs ir OATP1B3, OCT2 un MATE1 inhibitors. OCT2 inhibīcija var paaugstināt kreatinīna līmeni serumā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiskā toksicitāte

Visizteiktākie rezultāti pēc pemigatiniba atkārtotu devu lietošanas žurkām un pērtiķiem bija attiecināmi uz pemigatiniba paredzēto farmakoloģisko iedarbību (FGFR1, FGFR2 un FGFR3 inhibīcija), tai skaitā hiperfosfatēmija, kaulu augšanas zonu displāzija un mīksto audu mineralizācija; dažas no šīm atradēm tika novērotas tādas iedarbības (AUC) gadījumā, kas mazākas par terapeitisko iedarbību. Mineralizācija tika novērota daudzos audos, ieskaitot nieres, kuņģi, artērijas, olnīcas (tikai pērtiķiem) un acis (radzene, tikai žurkām). Mīksto audu mineralizācija bija neatgriezeniska, savukārt kaulu augšanas zonu un skrimšļa atrades bija atgriezeniskas. Turklāt tika novērotas izmaiņas kaulu smadzenēs (žurkām) un nieru bojājumi.

Genotoksicitāte

Pemigatinibs nebija mutagēns baktēriju mutagenitātes testā, nedz arī klastogēns *in vitro* hromosomu aberācijas testā un neizraisīja kaulu smadzeņu mikro kodolu indukciju *in vivo* žurkām mikro kodolu testā.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar pemigatinību nav veikti.

Fertilitātes traucējumi

Īpaši pemigatiniba pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu pemigatiniba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pemigatiniba iekšķīga lietošana neizraisīja ar devu saistītu negatīvu ietekmi uz vīrišķiem un sievišķiem reproduktīvajiem orgāniem.

Attīstības toksicitāte

Žurkām pemigatiniba lietošana $\geq 0,3$ mg/kg/dienā organoģenēzes periodā izraisīja 100 % pēcimplantācijas zudumu. Lietojot 0,1 mg/kg/dienā, novēroja augļa skeleta anomāliju un lielo asinsvadu variāciju palielināšanos, samazinātu osifikāciju un samazinātu augļa ķermeņa masu. Šādas devas iedarbība ir aptuveni 20 % no klīniskās iedarbības, lietojot maksimālās ieteicamās 13,5 mg devas cilvēkiem, pamatojoties uz AUC.

Drošuma farmakoloģija

In vitro pemigatinibs uzrādīja hERG inhibīcijas $IC_{50} > 8 \mu M$ (augstākā iespējamā koncentrācija, pamatojoties uz šķīdību), kas > 360 reizes pārsniedz klīnisko līdzsvara stāvokļa nesaistīto C_{max} , lietojot 13,5 mg devu. *In vivo* pemigatiniba farmakoloģiskajā drošuma novērtējumā, tai skaitā *in vivo* elpošanas un centrālās nervu sistēmas funkciju pētījumos ar žurkām un kardiovaskulārajos pētījumos ar pērtiķiem, nevēlamas atrades nebija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E 460)

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Magnija stearāts (E 572)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al blisteris, kas satur 14 tabletes. Kastīte, kas satur 14 vai 28 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 26. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023.gada 23.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14a. panta, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu Pemazyre efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku holangiokarcinomu ar fibroblastu augšanas faktora 2. receptora (FGFR2) saplūšanu vai pārkārtošanos, kas pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskās terapijas līnijas ir progresējusi, RAĪ jāiesniedz pētījuma FIGHT-202 (INCB 54828-202), 3. fāzes pētījuma, kurā salīdzināta pemigatinība efektivitāte un drošums ar gemcitabīnu plus cisplatīna ķīmijterapiju pieaugušajiem ar neatgriezenisku vai metastātisku holangiokarcinomu ar FGFR2 pārkārtošanos.	2026. gada decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemazyre 4,5 mg tabletes
pemigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 4,5 mg pemigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pemazyre 4,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemazyre 4,5 mg tabletes
pemigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Incyte Biosciences Distribution B.V. (kā Incyte logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemazyre 9 mg tabletes
pemigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 9 mg pemigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pemazyre 9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemazyre 9 mg tabletes
pemigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Incyte Biosciences Distribution B.V. (kā Incyte logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemazyre 13,5 mg tabletes
pemigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 13,5 mg pemigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pemazyre 13,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemazyre 13,5 mg tabletes
pemigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Incyte Biosciences Distribution B.V. (kā Incyte logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Pemazyre 4,5 mg tabletes **Pemazyre 9 mg tabletes** **Pemazyre 13,5 mg tabletes** pemigatinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tā var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Pemazyre un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pemazyre lietošanas
3. Kā lietot Pemazyre
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pemazyre
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pemazyre un kādam nolūkam to lieto

Pemazyre satur aktīvo vielu pemigatinibu, kas pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par tirozīnkināzes inhibitoriem. Tas bloķē olbaltumvielu iedarbību šūnā, ko sauc par 1., 2. un 3. tipa fibroblastu augšanas faktora receptoriem (FGFR1, FGFR2 un FGFR3), kas palīdz regulēt šūnu augšanu. Vēža šūnām var būt šīs olbaltumvielas patoloģiska forma. Bloķējot FGFR, pemigatinibs var novērst šādu vēža šūnu augšanu.

Pemazyre lieto:

- lai ārstētu pieaugušos ar žultsvada vēzi (ko sauc arī par holangiokarcinomu), kura vēža šūnām ir FGFR2 olbaltumvielas patoloģiska forma;
- kad vēzis ir izplatījies citās organisma daļās vai to nevar izoperēt; un
- ja ārstēšana ar citām zālēm vairs nedarbojas.

2. Kas Jums jāzina pirms Pemazyre lietošanas

Nelietojiet Pemazyre, ja:

- Jums ir alerģija pret pemigatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jūs lietojat divšķautņu asinszāli (zāles depresijas ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pemazyre lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- teikts, ka Jūsu ka asinīs ir palielinājies vai samazinājies minerālvielu daudzums, ko sauc par fosforu;
- redzes traucējumi vai acu bojājumi;
- smagi aknu darbības traucējumi. Iespējams, ka Jūsu ārstēšana ir jāpielāgo;
- smagi nieru darbības traucējumi. Iespējams, ka Jūsu ārstēšana ir jāpielāgo;
- vēža šūnas, kas ir izplatījušās smadzenēs, vai muguras smadzenēs;

Ieteicami acu izmeklējumi:

- pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Pemazyre;
- ik pēc 2 mēnešiem pirmos 6 ārstēšanas mēnešu laikā;
- ik pēc 3 mēnešiem vai nekavējoties, ja parādās kāds no redzes simptomiem, tai skaitā gaismas zibšņi, redzes traucējumi vai tumši plankumi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādi ar redzi saistīti simptomi.

Lai palīdzētu novērst vai ārstēt sauso acu sindromu, Jums ir jāizmanto arī eļļojoši vai mitrinoši acu pilieni vai želejas,

Pemazyre var kaitēt nedzimušam bērnam. Ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās Pemazyre devas sievietēm un vīriešu partnerēm reproduktīvā vecumā ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Bērni un pusaudži

Pemazyre nedrīkst dot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Pemazyre

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm, lai ārsts varētu izlemt, vai Jūsu ārstēšana ir jāmaina.

- **Divšķautņu asinszāle:** zāles depresijas ārstēšanai. **Pemazyre ārstēšanas laikā Jūs nedrīkstat lietot divšķautņu asinszāli.**
- Zāles, kuru nosaukumi beidzas ar “**prazole**”. Tās tiek izmantotas, lai samazinātu kuņģa skābes izdalīšanos. Izvairieties no šo zāļu lietošanas Pemazyre ārstēšanas laikā.
- **Itrakonazols:** zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai.
- **Rifampicīns:** zāles tuberkulozes vai noteiktu citu infekciju ārstēšanai.
- **Karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons:** zāles epilepsijas ārstēšanai.
- **Efavirencs:** zāles HIV infekcijas ārstēšanai.
- **Ciklofosfamīds, ifosfamīds:** citas zāles vēža ārstēšanai.
- **Metadons:** zāles stipru sāpju vai atkarību ārstēšanai.
- **Digoksīns:** zāles sirds slimību ārstēšanai.
- **Dabigatrāns:** zāles asins recekļu novēršanai.
- **Kolhicīns:** zāles podagras lēkmju ārstēšanai.

Pemazyre kopā ar uzturu un dzērienu

Šo zāļu lietošanas laikā izvairieties ēst greipfrūtu vai dzert greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Grūtniecība**
Pemazyre var kaitēt nedzimušajam bērnam un to nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav noteicis citādi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests.
- **Kontracepcijas padomi vīriešiem un sievietēm**
Sievietēm, kuras tiek ārstētas ar Pemazyre, nedrīkst iestāties grūtniecība. Tādēļ sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās Pemazyre devas ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepciju.
Vīriešiem jāizvairās no bērna radīšanas. Ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās Pemazyre devas viņiem jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.
- **Barošana ar krūti**
Nebarojiet bērnu ar krūti Pemazyre ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pemazyre var izraisīt blakusparādības, piemēram, nogurumu vai redzes traucējumus. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

3. Kā lietot Pemazyre

Ārstēšana ar Pemazyre jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze žultsvada vēža diagnostikā un ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Viena Pemazyre 13,5 mg tablete, ko lieto vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 7 dienas Pemazyre lietošanas pārtraukums.

Ārstēšanu turpina ar tādu pašu shēmu kā iepriekš – 14 dienas ārstēšana ar Pemazyre vienu reizi dienā, pēc tam 7 dienas pārtraukums. Nelietojiet Pemazyre 7 dienu laikā terapijas pārtraukuma laikā. Ja nepieciešams, ārsts pielāgos devu vai pārtrauks ārstēšanu.

Lietošanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot vienu glāzi ūdens, katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Pemazyre var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm.

Nesasmalcināt, nekošļāt, nesadalīt un nešķīdināt tabletes.

Lietošanas ilgums

Lietojiet Pemazyre tik ilgi, cik to nozīmējis ārsts.

Ja esat lietojis Pemazyre vairāk nekā noteikts

Pastāstiet ārstam, ja esat lietojis vairāk Pemazyre nekā noteikts.

Ja esat aizmirsis lietot Pemazyre

Ja Jūs izlaidāt Pemazyre devu 4 stundas vai ilgāk vai ja pēc Pemazyre lietošanas sākusies vemšana, nelietojiet citu Pemazyre tableti, lai kompensētu izlaisto devu. Lietojiet nākamo Pemazyre devu iepļānotajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Pemazyre

Nepārtrauciet Pemazyre lietošanu, ja pirms tam neesat konsultējies ar ārstu, jo tas var mazināt ārstēšanas efektivitāti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no tālāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām. Šīs blakusparādības var rasties ar šādu biežumu:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems nātrija līmenis asinīs; simptomi ietver samazinātu spēju domāt, galvassāpes, sliktu dūšu, līdzsvara traucējumus, apjukumu, krampjus, komu;
- asins analīzes, kas uzrāda kreatinīna līmeņa paaugstināšanos, kas var liecināt par nieru darbības traucējumiem; parasti paaugstināts kreatinīns neizraisa simptomus, bet nieru darbības traucējumu simptomi var ietvert sliktu dūšu un urinēšanas izmaiņas.

Citas blakusparādības var rasties ar šādu biežumu:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts vai zems fosfātu līmenis asinīs;
- garšas sajūtas traucējumi;
- sausas acis;
- slikta dūša;
- mutes gļotādas iekaisums;
- caureja;
- aizcietējums;
- sausa mute;
- ādas reakcijas ar apsārtumu, pietūkumu un sāpēm plaukstās un pēdās, ko sauc par plaukstu un pēdu sindromu;
- toksiska iedarbība uz nagiem, ieskaitot naglu atdalīšanos no nagu gultnes, sāpes nagos, nagu asiņošanu, nagu lūšanu, nagu krāsas vai tekstūras izmaiņas, inficēta āda ap nagu;
- matu izkrišana;
- sausa āda;
- sāpes locītavās;
- nogurums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- šķidruma uzkrāšanās zem tīklenes (gaismu jutīgs slānis acs aizmugurē);
- radzenes iekaisums (caurspīdīgs acs ārējais slānis);
- pavājināta redze;
- acu skropstu izmaiņas, tai skaitā pārmērīgi garas skropstas, ieaugušas skropstas;
- patoloģiska matu augšana.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- kalcija sāļu nogulsņēšanās, kas parādās kā cietas papulas, mezgliņi vai plankumi ādā vai zem ādas jebkurā ķermeņa zonā un var izraisīt sāpes un čūlas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pemazyre

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pemazyre satur

- Aktīvā viela ir pemigatinibs.
Katra 4,5 mg tablete satur 4,5 mg pemigatiniba.
Katra 9 mg tablete satur 9 mg pemigatiniba.
Katra 13,5 mg tablete satur 13,5 mg pemigatiniba.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tipa), magnija stearāts.

Pemazyre ārējais izskats un iepakojums

Pemazyre 4,5 mg tabletes ir apaļas, baltas līdz gandrīz baltas, tām vienā pusē iespiests burts "I" un otrā pusē "4.5".

Pemazyre 9 mg tabletes ir ovālas, baltas līdz gandrīz baltas, tām vienā pusē iespiests burts "I" un otrā pusē "9".

Pemazyre 13,5 mg tabletes ir apaļas, baltas līdz gandrīz baltas, tām vienā pusē iespiests burts "I" un otrā pusē "13.5".

Tabletes ir pieejamas blisteros, kas satur 14 tabletes. Kastīte satur 14 vai 28 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par pemigatiniba PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā no klīniskajiem pētījumiem pieejamos datus par ādas kalcifikāciju, tostarp dažos gadījumos ciešu saistību laikā, kā arī ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp pemigatinibu un ādas kalcifikāciju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka būtu attiecīgi jāgroza informācija par zālēm, kas satur pemigatinibu.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pemigatinibu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur pemigatinibu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.