

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli ta' 4.5 mg Pemazyre
Pilloli ta' 9 mg Pemazyre
Pilloli ta' 13.5 mg Pemazyre

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pilloli ta' 4.5 mg Pemazyre
Kull pillola fiha 4.5 mg ta' pemigatinib.

Pilloli ta' 9 mg Pemazyre
Kull pillola fiha 9 mg ta' pemigatinib.

Pilloli ta' 13.5 mg Pemazyre
Kull pillola fiha 13.5 mg ta' pemigatinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli ta' 4.5 mg Pemazyre
Pillola tonda (5.8 mm), ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griż imnaqqa b'“I” fuq naħa waħda u “4.5” fuq in-naħa ta' wara.

Pilloli ta' 9 mg Pemazyre
Pillola ovali (10 × 5 mm), ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griż imnaqqa b'“I” fuq naħa waħda u “9” fuq in-naħa ta' wara.

Pilloli ta' 13.5 mg Pemazyre
Pillola tonda (8.5 mm), ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griż imnaqqa b'“I” fuq naħa waħda u “13.5” fuq in-naħa ta' wara.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-monoterapija b'Pemazyre hija indikata għat-trattament ta' adulti b'kolonġjokarċinoma lokalmment avvanzata jew metastatika b'fużjoni jew b'arrangament mill-ġdid tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir tal-fibroblast 2 (FGFR2 - fibroblast growth factor receptor 2) li tkun avvanzat wara mill-inqas linja waħda preċedenti ta' terapija sistemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-passaġġ biljari.

L-istatus ta' pożittività tal-fużjoni FGFR 2 għandu jkun magħruf qabel ma tinbeda t-terapija b'Pemazyre. Għandha ssir evalwazzjoni għall-pożittività tal-fużjoni FGFR 2 f'kampjun tat-tumur permezz ta' test dijanjostiku xieraq.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 13.5 mg pemigatinib mehuda darba kuljum għal 14-il jum, segwita minn 7 ijiem mingħajr terapija.

Jekk doża ta' pemigatinib tinqabeż għal 4 sigħat jew aktar jew isehh ir-rimettar wara li tieħu doża, m'għandhiex tingħata doża addizzjonali u d-dożaġġ għandu jerga' jinbeda bid-doża skedata li jmiss.

It-trattament għandu jitkompla sakemm il-pazjent ma jurix evidenza ta' progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Fil-pazjenti kollha, għandha tinbeda dieta b'livell baxx ta' phosphate meta l-livell ta' phosphate fis-serum ikun > 5.5 mg/dL u għandha tiġi kkunsidrata ż-żieda ta' terapija li tbaxxi l-livell tal-phosphate meta l-livell ikun > 7 mg/dL. Id-doża ta' terapija li tnaqqas il-phosphate għandha tiġi agġustata sakemm il-livell ta' phosphate fis-serum jerga' lura għal < 7 mg/dL. Iperfosfatemija fit-tul tista' tikkawża preċipitazzjoni ta' kristalli ta' calcium-phosphate li jistgħu jwasslu għal ipokalcemija, mineralizzazzjoni tat-tessut artab, bugħawwieġ fil-muskoli, attività ta' aċċessjonijiet, titwil tal-intervall QT, u aritmiji (ara sezzjoni 4.4).

Għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqfu t-terapija u d-dieta li jbaxxu l-phosphate waqt il-pawzi tat-trattament b'Pemazyre jew jekk il-livell tal-phosphate fis-serum jaqa' taħt il-medda normali. Iperfosfatemija severa tista' tippreżenta ruhha flimkien ma' konfużjoni, aċċessjonijiet, sejbiet newroloġiċi fokali, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza respiratorja, dgħufija fil-muskoli, rabdomijolisi, u anemija emolitika (ara sezzjoni 4.4).

Agġustament fid-doża minhabba l-interazzjoni tal-medicina

L-użu ta' pemigatinib fl-istess hin ma' inibituri qawwi ta' CYP3A4

L-użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwi ta' CYP3A4, inkluż meraq tal-grejpfrut, għandu jiġi evitat waqt it-trattament b'pemigatinib. Jekk ikun meħtieġ l-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża ta' pazjenti li jkunu qed jieħdu 13.5 mg pemigatinib darba kuljum għandha titnaqqas għal 9 mg darba kuljum u d-doża ta' pazjenti li jkunu qed jieħdu 9 mg pemigatinib darba kuljum għandha titnaqqas għal 4.5 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Immanigġjar ta' tossiċitajiet

Sabiex jiġu mmanigġjati t-tossiċitajiet, għandhom jiġu kkunsidrati l-modifiki fid-doża jew l-interruzzjoni tad-dożaġġ.

Il-livelli ta' tnaqqis fid-doża ta' pemigatinib huma miġbura fil-qosor f'tabella 1.

Tabella 1: Livelli ta' tnaqqis fid-doża rakkomandati għal pemigatinib

Doża	Livelli ta' tnaqqis fid-doża	
	L-ewwel	It-tieni
13.5 mg mehuda mill-ħalq darba kuljum għal 14-il jum, segwita minn 7 ijiem mingħajr terapija	9 mg mehuda mill-ħalq darba kuljum għal 14-il jum wara, segwita minn 7 ijiem mingħajr terapija	4.5 mg mehuda mill-ħalq darba kuljum għal 14-il jum wara, segwita minn 7 ijiem mingħajr terapija

It-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjent ma jkunx jista' jittollera 4.5 mg ta' pemigatinib darba kuljum.

Modifiki fid-doża għall-iperfosfatemija huma pprovduti f'tabella 2.

Tabella 2: Modifiki fid-doża għall-iperfosfatemija

Reazzjoni avversa	modifika fid-doża ta' pemigatinib
> 5.5 mg/dL - ≤ 7 mg/dL	pemigatinib għandu jitkompla bid-doża attwali.
> 7 mg/dL - ≤ 10 mg/dL	- pemigatinib għandu jitkompla bid-doża attwali, għandha tinbeda terapija li tnaqqas il-phosphate, il-phosphate fis-serum għandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa, doża ta' terapija li tnaqqas il-phosphate għandha tiġi agġustata kif meħtieġ sakemm il-livell jerga' lura għal < 7 mg/dL. - pemigatinib għandu jitwaqqaf jekk il-livelli ma jergħux lura għal < 7 mg/dL fi żmien ġimagħtejn minn meta tinbeda t-terapija li tbaxxi l-phosphate. Pemigatinib u t-terapija li tbaxxi l-phosphate għandhom jergħu jinbdew bl-istess doża meta l-livell jerga' lura għal < 7 mg/dL. - Jekk il-livell ta' phosphate fis-serum jerga' jkun ta' > 7 mg/dL b'terapija li tbaxxi l-phosphate, id-doża ta' pemigatinib għandha titnaqqas b'livell wiehed.
> 10 mg/dL	- pemigatinib għandu jitkompla bid-doża attwali, għandha tinbeda terapija li tnaqqas il-phosphate, il-phosphate fis-serum għandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa u d-doża ta' terapija li tnaqqas il-phosphate għandha tiġi agġustata kif meħtieġ sakemm il-livell jerga' lura għal < 7 mg/dL. - pemigatinib għandu jitwaqqaf jekk il-livelli jkomplu jkunu > 10 mg/dL għal ġimgħa. Pemigatinib u t-terapija li tbaxxi l-phosphate għandhom jergħu jinbdew f'doża li titnaqqas b'livell wiehed meta l-livell tal-phosphate fis-serum ikun < 7 mg/dL. - Jekk il-livell ta' phosphate fis-serum ikun > 10 mg/dL wara li d-doża titnaqqas b'2 dozi, id-doża ta' pemigatinib għandha titwaqqaf b'mod permanenti.

Modifiki fid-doża għal distakkament seruż tar-retina huma pprovduti f'tabella 3.

Tabella 3: Modifiki fid-doża għal distakkament seruż tar-retina

Reazzjoni avversa	Modifika fid-dożata' pemigatinib
Bla sintomi	pemigatinib għandu jitkompla bid-doża attwali. Il-monitoraġġ għandu jsir kif deskritt f'sezzjoni 4.4.
Tnaqqis moderat fl-akutezza tal-vista (l-aqwa akutezza tal-vista kkoreġuta ta' 20/40 jew ahjar jew vista mnaqqsa ta' ≤ 3 linji mil-linja bażi); li jillimitaw l-attivitajiet strumentali tal-ħajja ta' kuljum	- pemigatinib għandu jitwaqqaf sakemm terġa' lura għal kif kienet. Jekk ikun hemm titjib wara eżami sussegwenti, pemigatinib għandu jerga' jinbeda fil-livell tad-doża l-aktar baxxa li jmiss. - Jekk terġa' ssehh, jekk is-sintomi jippersistu jew jekk l-eżami ma jurix titjib, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' pemigatinib b'mod permanenti abbażi tal-istat kliniku.
Tnaqqis notevoli fl-akutezza tal-vista (l-aqwa akutezza tal-vista kkoreġuta aghar minn 20/40 jew vista mnaqqsa ta' > 3 linji mil-linja bażi sa 20/200); li jillimitaw l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum	- pemigatinib għandu jitwaqqaf sakemm terġa' lura għal kif kienet. Jekk ikun hemm titjib wara eżami sussegwenti, pemigatinib għandu jerga' jinbeda f'livell tad-doża li titnaqqas b'2 dozi. - Jekk terġa' ssehh, jekk is-sintomi jippersistu jew jekk l-eżami ma jurix titjib, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' pemigatinib b'mod permanenti, abbażi tal-istat kliniku.

Reazzjoni avversa	Modifika fid-dożata' pemigatinib
Akutezza tal-vista aghar minn 20/200 fl-ghajn affettwata; li tillimita l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum	• pemigatinib għandu jitwaqqaf sakemm terġa' lura għal kif kienet. Jekk ikun hemm titjib wara eżami sussegwenti, pemigatinib għandu jerġa' jinbeda f'livell tad-doża li titnaqqas b'2 doži. • Jekk terġa' sseħħ, jekk is-sintomi jippersistu jew jekk l-eżami ma jurix titjib, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' pemigatinib b'mod permanenti, abbażi tal-istat kliniku.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Id-doża ta' pemigatinib hija l-istess f'pazjenti anzjani bħalma hi f'pazjenti adulti aktar żgħar (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-kliewi

Mhuwix meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat jew Mard tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (ESRD - End Stage Renal Disease) fuq l-emodijalizi. Għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, id-doża tal-pazjenti li jkunu qed jieħdu 13.5 mg pemigatinib darba kuljum għandha titnaqqas għal 9 mg darba kuljum u d-doża tal-pazjenti li jkunu qed jieħdu 9 mg pemigatinib darba kuljum għandha titnaqqas għal 4.5 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat. Għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, id-doża tal-pazjenti li jkunu qed jieħdu 13.5 mg pemigatinib darba kuljum għandha titnaqqas għal 9 mg darba kuljum u d-doża tal-pazjenti li jkunu qed jieħdu 9 mg pemigatinib darba kuljum għandha titnaqqas għal 4.5 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pemazyre f'pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pemazyre hu għall-użu orali. Il-pilloli għandhom jittieħdu bejn wiehded u ieħor fl-istess ħin kuljum. Il-pazjenti m'għandhomx ikissru, jomoghdu, jaqsmu jew iħollu l-pilloli. Pemigatinib jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu fl-istess ħin ma' St John's wort (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Iperfosfatemija

L-iperfosfatemija hija effett farmakodinamiku mistenni bl-għoti ta' pemigatinib (ara sezzjoni 5.1). Iperfosfatemija fit-tul tista' tikkawża l-preċipitazzjoni ta' kristalli tal-calcium-phosphate li jistgħu jwasslu għal ipokalcemija, mineralizzazzjoni tat-tessut artab, anemija, iperparatiroidiżmu sekondarju, bugħawwieġ fil-muskoli, attività ta' aċċessjoni, titwil tal-intervall QT, u aritmiji (ara sezzjoni 4.2). Il-mineralizzazzjoni tat-tessut artab, inkluż il-kalċifikazzjoni tal-ġilda, il-kalċinożi u l-kalċifilassi mhux uremika ġew osservati bit-trattament ta' pemigatinib.

Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar tal-iperfosfatemija jinkludu dieta restritta mill-phosphate, l-għoti ta' terapija li tbaxxi l-phosphate, u modifika tad-doża meta jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

It-terapija li tnaqqas il-phosphate intużat minn 19% tal-pazjenti waqt it-trattament b'pemigatinib (ara sezzjoni 4.8).

Ipofosfatemija

It-twaqqif tat-terapija u tad-dieta li jibaxxu l-phosphate għandhom jiġu kkunsidrati waqt il-pawzi tat-trattament b'pemigatinib jew jekk il-livell tal-phosphate fis-serum jaqa' taħt il-medda normali. Ipofosfatemija severa tista' tippreżenta ruhha flimkien ma' konfużjoni, aċċessjonijiet, sejbiet newroloġiċi fokali, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza respiratorja, dġhufija fil-muskoli, rabdomijolisi, u anemija emolitika (ara sezzjoni 4.2). Ir-reazzjonijiet ta' ipofosfatemija kienu ta' $\geq$ Grad 3 f' 14.3% tal-partecipanti. L-ebda wieħed mill-avvenimenti ma kien serju, ma wassal għat-twaqqif jew għat-tnaqqis fid-doża. L-interruzzjoni tad-doża seħhet f' 1.4% tal-partecipanti.

Għal pazjenti li juru iperfosfatemja jew ipofosfatemija, il-monitoraġġ u s-segwitu addizzjonali mill-qrib huma rakkomandati fir-rigward ta' problemi fir-regolazzjoni tal-mineralizzazzjoni tal-għadam.

Distakkament seruż tar-retina

Pemigatinib jista' jikkawża reazzjonijiet serji ta' distakkament seruż tar-retina, li jistgħu jipprezentaw sintomi bħal vista mċajpra, floaters viżwali, jew fotopsija (ara sezzjoni 4.8). Dan jista' jinfluwenza l-ħila ta' xi pazjenti biex isuqu u jhaddmu magni (ara sezzjoni 4.7).

Eżami oftalmoloġiku, inkluż tomografija b'koerenza ottika (OCT - optical coherence tomography), għandhom isiru qabel ma tinbeda t-terapija u għal kull xahrejn fl-ewwel 6 xhur ta' trattament, imbagħad kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem, u b'mod urġenti fi kwalunkwe hin f'każ ta' sintomi viżivi. Għal reazzjonijiet serji ta' distakkament seruż tar-retina, il-linji gwida dwar il-modifika fid-doża għandhom jiġu segwiti (ara sezzjoni 4.2).

Waqt li kien qed jitwettaq l-istudju kliniku, ma kien hemm l-ebda monitoraġġ ta' rutina, inkluż l-OCT, biex jiġi identifikat id-distakkament seruż tar-retina bla sintomi; għalhekk, l-inċidenza ta' distakkament seruż tar-retina mingħajr sintomi b'pemigatinib mhix magħrufa.

Wieħed għandu jikkunsidra bil-galbu fil-każ ta' pazjenti li għandhom disturbi fl-għajnejn mediċi klinikament sinifikanti, bħal disturbi tar-retina, inklużi iżda mhux limitati għal, retinopatija seruża ċentrali, degenerazzjoni makulari/retinali, retinopatija dijabetika, u distakkament preċedenti tar-retina.

Għajnejn xotti

Pemigatinib jista' jikkawża għajnejn xotti (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jużaw demulcents okulari, sabiex jimpedixxu jew jikkuraw għajnejn xotti, kif ikun meħtieġ.

Tossiċità embriju-fetali

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni u sejbiet minn studju dwar ir-riproduzzjoni tal-annimali (ara sezzjoni 5.3), pemigatinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali għall-fetu. Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'pemigatinib u għal ġimgħa wara l-aħħar doża.

Pazjenti rġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'pemigatinib u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Żieda tal-kreatinina fid-demm

Pemigatinib jista' jżid il-kreatinina fis-serum billi jnaqqas is-sekrezzjoni tubulari tal-kreatinina mill-kliewi; dan jista' jseħħ minhabba l-inibizzjoni tat-trasportaturi renali tal-kliewi OCT2 u MATE1 u jista' ma jaffettwax il-funzjoni glomerulari. Fl-ewwel ċiklu, il-kreatinina fis-serum żdiedet (żieda medja ta' 0.2 mg/dL) u laqget stat f'iss sa Jum 8, u mbagħad naqset matul is-7 ijiem mingħajr terapija (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jiġu kkunsidrati markaturi alternattivi tal-funzjoni tal-kliewi jekk jiġu osservati żidiet fil-livelli tal-kreatinina fis-serum persistenti.

Trattament ikkombinat ma' inibituri tal-pompa tal-proton

L-użu fl-istess hin ta' pemigatinib ma' inibituri tal-pompa tal-proton għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Trattament ikkombinat ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4

L-użu ta' pemigatinib fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jeħtieġ agġustament fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw li jieklu l-grejpfrut jew jixorbu l-meraq tal-grejpfrut waqt li jkunu qed jieħdu pemigatinib.

Trattament ikkombinat ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4

L-użu ta' pemigatinib fl-istess hin ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Metastasi tas-CNS

Peress li metastasi tal-moħħ/CNS mhux ittrattata jew li qed tavvanza ma kinitx permessa fl-istudju, l-effikaċja f'din il-popolazzjoni ma ġietx evalwata u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża, madankollu l-penetrazzjoni fil-barriera bejn id-demm u l-moħħ ta' pemigatinib hija mistennija li tkun baxxa (ara sezzjoni 5.3).

Kontraċezzjoni

Abbażi ta' sejbiet fi studju fuq l-annimali u l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, Pemazyre jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal li qed jingħataw it-trattament b'Pemazyre għandhom jingħataw parir biex ma joħorġux tqal u l-irġiel li qed jingħataw it-trattament b'Pemazyre għandhom jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal waqt it-trattament. Għandu jintuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni f'nisa li jista' joħorġu tqal u f'irġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila waqt it-trattament b'Pemazyre u għal ġimgha wara li titlesta t-terapija (ara sezzjoni 4.6).

Test tat-tqala

Għandu jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament biex tiġi eskluża t-tqala.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq pemigatinib

Inibituri qawwija ta' CYP3A4

Inibitur qawwi ta' CYP3A4 (itraconazole 200 mg darba kuljum) żied il-medja ġeometrika tal-AUC ta' pemigatinib bi 88% (90% CI ta' 75%, 103%), li jistgħu jżidu l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet avversi b'pemigatinib. Pazjenti li qed jieħdu 13.5 mg pemigatinib darba kuljum għandha titnaqqsilhom id-doża għal 9 mg darba kuljum u pazjenti li qed jieħdu 9 mg pemigatinib darba kuljum għandha titnaqqsilhom id-doża għal 4.5 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Indutturi ta' CYP3A4

Induttur qawwi ta' CYP3A4 (rifampin 600 mg darba kuljum) naqqas il-medja ġeometrika tal-AUC ta' pemigatinib b'85 % (90% CI ta' 84%, 86%), li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' pemigatinib. L-użu fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin) għandu jiġi evitat waqt it-trattament b'pemigatinib (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' pemigatinib flimkien ma' St John's wort huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3) Jekk ikun meħtieġ, indutturita' enzimi oħra (eż. efavirenz) għandhom jintużaw taħt sorveljanza mill-qrib.

Inibituri tal-pompa tal-protons

Il-proporzjonijiet medji ġeometriċi ta' pemigatinib (CI ta' 90%) għal C_{max} u AUC kienu 65.3% (54.7, 78.0) u 92.1% (88.6, 95.8), rispettivament, meta ngħataw flimkien ma' esomeprazole (inibitur tal-pompa tal-proton) f'individwi f'saħħithom, meta mqabbla ma' pemigatinib waħdu. L-ġoti ta' inibitur tal-pompa tal-proton (esomeprazole) ma rriżultax f'bidla klinikament importanti fl-esponiment għal pemigatinib.

Madankollu, f'aktar minn terz tal-pazjenti mogħtija l-PPIs, ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-esponiment ta' pemigatinib. Il-PPIs għandhom jiġu evitati f'pazjenti li qed jirċievu pemigatinib (ara sezzjoni 4.4).

Antagonisti tar-riċetturi H2

L-ġhoti flimkien ma' ranitidine ma rriżultax f'bidla klinikament importanti fl-esponiment għal pemigatinib.

L-effetti ta' pemigatinib fuq prodotti mediċinali oħrajn

L-effetti ta' pemigatinib fuq substrati ta' CYP2B6

Studji *in vitro* jindikaw li pemigatinib jinduċi CYP2B6. L-ġhoti flimkien ta' pemigatinib ma' sustrati ta' CYP2B6 (eż. cyclophosphamide, ifosfamide, methadone, efavirenz) jistgħu jnaqqsu l-esponiment tagħhom. Hi rakkomandata sorveljanza klinika mill-qrib meta pemigatinib jingħata flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali jew kwalunkwe sottostrat ta' CYP2B6 li għandu indiċi terapewtiku dejjaq.

Effetti ta' pemigatinib fuq sottostrati ta' P-gp

In vitro, pemigatinib huwa inibitur ta' P-gp. L-ġhoti ta' pemigatinib flimkien ma' sottostrati ta' P-gp (eż. digoxin, dabigatran, colchicine) jista' jżid l-esponiment tagħhom u b'hekk it-tossicità tagħhom. Pemigatinib għandu jingħata b'intervall ta' mill-inqas 6 sigħat qabel jew wara l-ġhoti ta' sustrati ta' P-gp b'indiċi terapewtiku dejjaq.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa/nisa li jistgħu joħorġu tqal

Abbażi ta' sejbiet fi studju li sar fuq l-annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, pemigatinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala. Nisa li jistgħu joħorġu tqal li jkunu qed jingħataw trattament b'pemigatinib għandhom jingħataw parir biex ma joħorġux tqal u l-irġiel li qed jingħataw it-trattament b'pemigatinib għandhom jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt it-trattament. Għandu jintuża metodu ta' kontraċezzjoni effettiv f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u f'irġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqala waqt it-trattament b'pemigatinib u għal ġimgha wara li titlesta t-terapija. Minhabba li l-effetti ta' pemigatinib fuq il-metabolizmu u l-effikaċja tal-kontraċettivi ma ġiex investigat, għandu jsir użu minn metodi ta' barriera bħala forma oħra ta' kontraċezzjoni, biex tiġi evitata t-tqala.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' pemigatinib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Abbażi ta' dejta dwar l-annimali u l-farmakoloġija ta' pemigatinib, Pemazyre m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika tan-nisa ma teħtieġ it-trattament b'pemigatinib. Għandu jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament biex tiġi eskluża t-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk pemigatinib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed titreddgħa mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Pemazyre u għal ġimgha wara li titlesta t-terapija.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-impatt ta' pemigatinib fuq il-fertilità tal-bniedem. Ma sarux studji dwar il-fertilità fl-annimali b'pemigatinib (ara sezzjoni 5.3). Abbażi tal-farmakoloġija ta' pemigatinib, l-indeboliment fil-fertilità maskili u femminili ma jistax jiġi eskluż.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Pemigatinib għandu effetti moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi bħal għeja u disturbi fil-vista ġew assoċjati ma' pemigatinib. Għalhekk, għandha tiġi rakkomandata l-kawtela meta wiehed isuq jew ihaddem magni (ara sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni kienu iperfosfatemija (60.5%), alopeċja (49.7%), dijarea (47.6%), tossiċità tad-dwiefer (44.9%), gheja (43.5%), nawsja (41.5%), stomatite (38.1%), stitikezza (36.7%), disgewżja (36.1%), ħalq xott (34.0%), artralġja (29.9%), għajnejn xotti (27.9%), ipofosfatemija (23.8%), ġilda xotta (21.8%), u sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (16.3%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu iponatrimja (2.0%) u žieda fil-kreatinina fid-demmm (1.4%). L-ebda reazzjoni avversa serja ma wasslet għal tnaqqis fid-doża ta' pemigatinib. Reazzjoni avversa serja unika ta' iponatrimja (0.7%) wasslet għal interruzzjoni tad-doża. Reazzjoni avversa serja unika ta' žieda fil-kreatinina fid-demmm (0.7%) wasslet għat-twaqqif tad-doża.

Reazzjonijiet avversi serji ta' disturbi fl-għajnejn kienu distakkament tar-retina (0.7%), newropatija ottika iskemika mhux arteritika (0.7%) u okklużjoni tal-arterja tar-retina (0.7%).

Lista tar-reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f' tabella 4. Il-kategoriji tal-frekwenza huma komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati f' ordni mill-aktar serju sal-inqas serju.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-istudji kliniċi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Iponatrimja, Iperfosfatemija ^a , Ipofosfatemija ^b
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Disgewżja
Disturbi fl-għajnejn	Komuni ħafna	Għajnejn xotti
	Komuni	Distakkament seruż tar-retina ^c , Keratite punctate, Viżjoni mċajpra, Trikijsi
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Nawsja, Stomatite, Dijarea, Stitikezza, Ħalq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, Tossiċità tad-dwiefer ^d , Alopeċja, Ġilda xotta
	Komuni	Tkabbir tax-xagħar mhux normali
	Mhux komuni	Kalċifikazzjoni tal-ġilda
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Gheja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Žieda fil-kreatinina fid-demmm

^a Tinkludi Iperfosfatemija u Žieda tal-phosphorous fid-demmm. Ara "Iperfosfatemija" hawn isfel.

^b Tinkludi Ipofosfatemija u Tnaqqis tal-phosphorous fid-demmm

^c Jinkludi Distakkament seruż tar-retina, Distakkament tar-retina, Distakkament tal-epitelju tal-kulur tar-retina, Thaxxin tar-retina, Fluwidu tas-subretina, Folds korjoretinali, Ċikatriċi korjoretinali, u Makulopatija. Ara taht "Distakkament seruż tar-retina".

^d Jinkludi Tossiċità tad-dwiefer, Disturbi fid-dwiefer, Tibdil fil-kulur tad-dwiefer, Distrofija tad-dwiefer, Ipertrufija tad-dwiefer, Ridging tad-dwiefer, Infezzjoni fid-dwiefer, Onikalġija, Onikoklaži, Onikolisi, Onikomadesi, Onikomikoži u Paronikija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Iperfosfatemija

L-iperfosfatemija kienet irrappurtata f'60.5% tal-pazjenti kollha li ngħataw trattament b'pemigatinib. Iperfosfatemija >1 fuq minn 7 mg/dL u 10 mg/dL esperjenzawha 27.2% u 0.7% tal-pazjenti, rispettivament. L-iperfosfatemija normalment tiżviluppa fl-ewwel 15-il jum.

L-ebda mir-reazzjonijiet ma kienu $\geq$ Grad 3 fis-severità, serji jew ma wasslu għat-twaqqif ta' pemigatinib. L-interruzzjoni tad-doża seħħet f'1.4% tal-pazjenti u t-tnaqqis seħħ f'0.7% tal-pazjenti. Dawn ir-risultati jissuggerixxu li r-restrizzjoni tal-phosphate fid-dieta u/jew l-għoti ta' terapija li tbaxxi l-phosphate flimkien mal-pawża tad-doża għal ġimgħa kienu strateġiji effettivi għall-immaniġġjar ta' dan l-effett immirat ta' pemigatinib.

Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar tal-iperfosfatemija huma pprovduti fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Distakkament seruż tar-retina

Distakkament seruż tar-retina seħħ f'4.8% tal-pazjenti kollha li ngħataw trattament b'pemigatinib. Ir-reazzjonijiet kienu generalment ta' Grad 1 jew 2 (4.1%) fis-severità; reazzjonijiet ta' $\geq$ Grad 3 u serji inkludew distakkament tar-retina f'pazjent wieħed (0.7%). Żewġ reazzjonijiet avversi ta' distakkament tar-retina (0.7%) u distakkament tal-epitelju tal-kulur tar-retina (0.7%) wasslu għall-interruzzjoni tad-doża. L-ebda waħda mir-reazzjonijiet ma wasslet għal tnaqqis fid-doża jew twaqqif.

Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar ta' distakkament seruż tar-retina huma pprovduti f'sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva ta' pemigatinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-kinase tal-proteina, Kodiċi ATC: L01EN02

Pemigatinib huwa inibitur tal-kinase ta' FGFR1, 2 u 3 li jinibixxi l-fosforilazzjoni u s-sinjalar ta' FGFR u jnaqqas il-vijabilità taċ-ċelluli f'ċelluli li jesprimu alterazzjonijiet ġenetiċi fl-FGFR, inklużi point mutations, amplifikazzjonijiet, u fużjonijiet jew arrangamenti mill-ġdid. Il-fużjonijiet/arrangamenti mill-ġdid tal-FGFR2 huma muturi onkoġeniċi b'saħħithom u huma l-iktar alterazzjoni komuni tal-FGFR li jseħħu, kważi esklussivament, f'10-16% tal-kolangjokarcinoma intra-epatika (CCA).

Effetti farmakodinamiċi

Phosphate fis-serum

Pemigatinib żied il-livell ta' phosphate fis-serum bħala konsegwenza ta' inibizzjoni ta' FGFR. Fi studji kliniċi dwar pemigatinib, terapija li tnaqqas il-phosphate u modifiki fid-doża kienu permessi għall-immaniġġjar tal-iperfosfatemija (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

Studji kliniċi

FIGHT-202 kien studju multicentriku, open-label, bi grupp wiehed sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Pemazyre f'pazjenti li diġà ngħataw trattament għal kolangiokarċinoma lokalmement avvanzata/metastatika jew li ma tistax titneħħa b'kirurgija. Il-popolazzjoni tal-effikaċja tikkonsisti minn 108 pazjenti (107 pazjenti b'mard intra-epatiku) li kienu għamlu progress wara mill-inqas terapija waħda minn qabel u li kellhom fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' FGFR2, kif determinat mit-test imwettaq f'laboratorju ċentrali.

Il-pazjenti rċevew Pemazyre f'ċikli ta' 21 jum li kienu jikkonsistu f'dożaġġ orali ta' 13.5 mg darba kuljum għal 14-il jum, segwit minn 7 ijiem mingħajr terapija. Pemazyre ngħata sal-progressjoni tal-marda jew sakemm seħħet tossiċità inaċċettabbli. Il-miżuri ewlenin tar-riżultat tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR - objective response rate) u t-tul tar-rispons (DoR - duration of response), kif determinat minn kumitat ta' revizjoni indipendenti (IRC - independent review committee) skont RECIST v1.1.

L-età medjana kienet ta' 55.5 sena (medda: 26 sa 77 sena), 23.1% kellhom ≥ 65 sena, 61.1% kienu nisa, u 73.1% kienu Kawkasi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (95.4%) kellhom status tal-prestazzjoni tal-Grupp Kooperattiv tal-Onkoloġija tal-Lvant (ECOG) fil-linja bażi ta' 0 (42.6%) jew 1 (52.8%). Il-pazjenti kollha kellhom mill-inqas linja waħda ta' terapija sistemika preċedentement, 27.8% kellhom 2 linji ta' terapija preċedentement, u 12.0% kellhom 3 linji ta' terapija jew aktar preċedentement. Sitta u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew terapija bbażata fuq il-platinu preċedentement inkluż 78% bil-gemcitabine/cisplatin preċedentement.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'tabella 5.

Il-hin medjan għar-rispons kien ta' 2.69 xhur (medda ta' 0.7 – 16.6 xhur).

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja

	Koorti A (fużjoni jew arrangament mill-ġdid tal-FGFR2) Popolazzjoni li Setgħet tiġi Evalwata għall-Effikaċja (N = 108)
ORR (CI ta' 95%)	37.0% (27.94, 46.86)
Rispons shiħ (N)	2.8% (3)
Rispons parzjali (N)	34.3% (37)
Tul medjan tar-rispons (xhur) (CI ta' 95%) ^a	9.13 (6.01, 14.49)
Stimi ta' Kaplan-Meier tat-tul tar-rispons (CI ta' 95%)	
3 xhur	100.0 (100.0, 100.0)
6 xhur	67.8 (50.4, 80.3)
9 xhur	50.5 (33.3, 65.4)
12 xhur	41.2 (24.8, 56.8)

ORR- CR+PR

CI= Intervall ta' Kunfidenza

Nota: Id-dejta ngabret mill-IRCskont RECIST v1.1, u t-tweġibiet kompluti u parzjali huma kkonfermati.

^a Is-CI ta' 95% ġie kkalkulat bl-użu tal-metodu Brookmeyer u Crowley

Pazjenti anzjani

Fl-istudju kliniku ta' pemigatinib, 23.1% tal-pazjenti kellhom 65 sena u aktar, u 4.6% tal-pazjenti kellhom 75 sena u aktar. Ma nstabet l-ebda differenza fir-rispons tal-effikaċja bejn dawn il-pazjenti u l-pazjenti ta' <65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Pemazyre f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' kolangiokarċinoma. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Pemigatinib juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża ta' 1 sa 20 mg. Wara l-ġħoti orali ta' Pemazyre ta' 13.5 mg darba kuljum, intlaħaq stat fiss sar-4 jum bi proporzjon ta' akkumulazzjoni medja ġeometrika ta' 1.6. Il-medja ġeometrika tal-AUC_{0-24h} fi stat fiss kienet 2620 nM h (CV ta' 54%) u tas-C_{max} kienet 236 nM (CV ta' 56%) għal 13.5 mg darba kuljum.

Assorbiment

Il-ħin medjan biex tinkiseb l-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma (t_{max}) kien minn siegħa sa sagħtejn. Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' pemigatinib wara l-ġħoti ta' ikla b'ħafna xaham u b'kaloriji għoljin (800 kalorija sa 1,000 kalorija b'madwar 50% tal-kontenut kaloriku totali tal-ikla ġej mix-xaham) f'pazjenti bil-kanċer.

Distribuzzjoni

Pemigatinib jehel mal-proteini fil-plażma tal-bniedem f'ammont ta' 90.6%, prinċipalment mal-albumina. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni kien stmat li hu ta' 235 L (60.8 %) f'pazjenti bil-kanċer.

Bijotrasformazzjoni

Pemigatinib huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4 *in vitro*. Wara l-ġħoti orali ta' doża waħda ta' 13.5 mg ta' pemigatinib radjutikkettat, pemigatinib mhux mibdul kien il-porzjon (moiety) relatat mal-mediċina fil-plażma ewlieni, u ma ġew osservati l-ebda metaboliti > 10 % tar-radjuattività totali li kienet qed tiċċirkola.

Eliminazzjoni

Wara l-ġħoti orali ta' 13.5 mg pemigatinib darba kuljum f'pazjenti bil-kanċer, il-medja ġeometrika tal-half-life tal-eliminazzjoni (t_{1/2}) kienet 15.4 (CV ta' 51.6%) sigħat u l-medja ġeometrika tat-tneħħija apparenti (CL/F) kienet 10.6 L/h (CV ta' 54 %).

Ippurgar

Wara doża orali waħda ta' pemigatinib radjutikkettat, 82.4% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar (1.4% mhux mibdul) u 12.6% fl-awrina (1% bħala mhux mibdula).

Indeboliment tal-kliewi

L-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' pemigatinib ġie evalwat fi studju ta' indeboliment tal-kliewi f'individwi b'funzjoni tal-kliewi normali (GFR ≥ 90 mL/min), funzjoni tal-kliewi severa (GFR < 30 mL/min u mhux fuq l-omodijalisi) u Mard tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (ESRD - End Stage Renal Disease) (GFR < 30 mL/min u fuq l-omodijalisi). F'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever, il-proporzjonijiet tal-medja ġeometrika (CI ta' 90%) meta mqabbla mal-kontrolli normali kienu 64.6% (44.1%, 94.4%) għal C_{max} u 159% (95.4%, 264%) għall-AUC_{0-∞}. Fl-individwi bl-ESRD qabel l-omodijalisi, il-proporzjonijiet tal-medja ġeometrika (CI ta' 90%) kienu 77.5% (51.2%, 118%) għal C_{max} u 76.8% (54.0%, 109%) għall-AUC_{0-∞}. Barra minn hekk, f'parteċipanti b'ESRD wara l-omodijalisi, il-proporzjonijiet tal-medja ġeometrika (CI ta' 90%) kienu 90.0% (59.3%, 137%) għal C_{max} u 91.3% (64.1%, 130%) għall-AUC_{0-∞}. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, id-doża ta' pemigatinib għandha titnaqqas għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' pemigatinib ġie evalwat fi studju ta' indeboliment tal-fwied f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali, indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh klassi B) u sever (Child-Pugh klassi C). F'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied, il-proporzjonijiet tal-medja ġeometrika (CI ta' 90%) meta mqabbla ma' kontrolli normali,

kien 96.7% (59.4%, 157%) għal $C_{\max}$ u 146% (100%, 212%) għall- $AUC_{0-\infty}$. F'individwi b'indeboliment tal-fwied sever, il-GMR (CI ta' 90%) kien 94.2% (68.9%, 129%) għal $C_{\max}$ u 174% (116%, 261%) għall- $AUC_{0-\infty}$. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, l-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif u moderat. Madankollu, id-doża ta' pemigatinib għandha titnaqqas għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.2).

Interazzjonijiet

Substrati ta' CYP

Pemigatinib f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4 jew induttur ta' CYP1A2 u CYP3A4.

Trasportaturi

Pemigatinib huwa sottostrat kemm tal-P-gp kif ukoll tal-BCRP. Inibituri ta' P-gp jew BCRP mhumix mistennija li jaffettwaw l-esponiment ta' pemigatinib f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

In vitro, pemigatinib huwa inibitur ta' OATP1B3, OCT2, u MATE1. L-inibizzjoni ta' OCT2 tista' żżid il-kreatinina fis-serum.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità sistemika

L-iktar sejbiet prominenti wara l-ġhoti ta' doża ripetuta ta' pemigatinib kemm fil-firien kif ukoll fix-xadini ġew attribwiti għall-farmakoloġija intenzjonata ta' pemigatinib (inibizzjoni ta' FGFR1, FGFR2, u FGFR3), inkluzi iperfosfatemija, displażja fisejali, u mineralizzazzjoni tat-tessut artab; uħud minn dawn is-sejbiet ġew osservati f'esponimenti (AUC) inqas minn dawk terapewtiċi. Il-mineralizzazzjoni kienet osservata f'diversi tessuti inkluzi kliewi, stonku, arterji, ovarji (xadina biss), u għajnejn (kornea, far biss). Il-mineralizzazzjoni tat-tessut artab ma kinitx riversibbli, filwaqt li s-sejbiet fisejali u tal-qarquċa kienu riversibbli. Barra minn hekk, ġew osservati bidliet fil-mudullun (firien) u leżjonijiet fil-kliewi.

Ġenotossiċità

Pemigatinib ma kienx mutageniku f'assaġġ ta' mutageniċità batterika, u lanqas klastoġeniku f'assaġġ *in vitro* ta' aberrazzjoni tal-kromożomi, u ma rriżultax f'induzzjoni ta' mikronukleji tal-mudullun f'assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu fil-firien.

Karċinogeniċità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità b'pemigatinib.

Indeboliment tal-fertilità

Ma sar l-ebda studju speċifiku fl-annimali biex jevalwa l-effett ta' pemigatinib fuq il-fertilità. Fi studji ta' toossiċità b'doži ripetuti, l-ġhoti orali ta' pemigatinib ma rriżulta fl-ebda effett negattiv relatat mad-doża fuq l-organi riproduttivi maskili u femminili.

Tossiċità tal-iżvilupp

Fil-firien, l-ġhoti ta' pemigatinib f'doża ta' ≥ 0.3 mg/kg/jum matul il-perjodu ta' organoġenisi rriżulta f'telf ta' wara l-impjantazzjoni ta' 100%. F'0.1 mg/kg/jum, ġiet osservata żieda fil-malformazzjonijiet skeletriċi tal-fetu u varjazzjonijiet fil-vini u fl-arterji tad-demmi magġuri, tnaqqis fl-ossifikazzjoni, u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu. L-esponiment f'dik id-doża huwa madwar 20% tal-esponiment kliniku fid-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 13.5 mg ibbażata fuq l-AUC.

Farmakoloġija tas-sigurtà

In vitro, pemigatinib wera IC_{50} għall-inibizzjoni ta' hERG $> 8 \mu M$ (l-oghla koncentrazzjoni fattibbli bbażata fuq is-solubilità), jiġifieri > 360 darba oghla mis- $C_{\max}$ mhux imwaħħla fl-istat fiss kliniku bid-doża ta' 13.5 mg. *In vivo*, ma kien hemm l-ebda sejba avversa fl-evalwazzjonijiet farmakoloġiċi tas-sigurtà ta' pemigatinib, inkluz studji respiratorji u tal-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali *in vivo* fil-firien u studju kardjovaskulari fix-xadini.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose (E-460)
Sodium starch glycolate (Tip A)
Magnesium stearate (E-572)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u dak li hemm ġo fih

Folja tal-PVC/Al li fiha 14-il pillola. Kaxxa tal-kartun li fiha 14 jew 28 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pemazyre 4.5 mg pilloli

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg pilloli

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13.5 mg pilloli

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Marzu 2021

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Frar 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Pemazyre f'adulti b'kolangjokarċinoma lokalment avanzata jew metastatika b'fużjoni jew b'arrangament mill-ġdid tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir tal-fibroblast 2 (FGFR2) li tkun avanzat wara mill-inqas linja waħda preċedenti ta' terapija sistemika, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' FIGHT-302 (INCB 54828-302), studju ta' fażi 3 li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' pemigatinib kontra gemcitabine u kimoterapija cisplatin f'adulti b'kolangjokarċinoma li ma tistax titneħħa b'kirurġija jew metastatika b'arrangament mill-ġdid ta' FGFR2.	Diċembru 2026

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINAL

Pilloli ta' 4.5 mg Pemazyre
pemigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 4.5 mg pemigatinib..

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/21/1535/001	14-il pillola
EU/1/21/1535/002	28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LUŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pemazyre 4.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Pilloli ta' 4.5 mg Pemazyre
pemigatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (bħala logo ta' Incyte)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T
TL
E
H
G
S
H

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli ta' 9 mg Pemazyre
pemigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 9 mg pemigatinib..

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/21/1535/003	14-il pillola
EU/1/21/1535/004	28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LUŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pemazyre 9 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINAL

Pilloli ta' 9 mg Pemazyre
pemigatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (bħala logo ta' Incyte)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T
TL
E
H
G
S
S

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINAL

Pilloli ta' 13.5 mg Pemazyre
pemigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 13.5 mg pemigatinib..

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1535/005	14-il pillola
EU/1/21/1535/006	28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LUŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pemazyre 13.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINAL

Pilloli ta' 13.5 mg Pemazyre
pemigatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (bħala logo ta' Incyte)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T
TL
E
H
G
S
H

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Pilloli ta' 4.5 mg Pemazyre
Pilloli ta' 9 mg Pemazyre
Pilloli ta' 13.5 mg Pemazyre
pemigatinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Pemazyre u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Pemazyre
3. Kif għandek tiehu Pemazyre
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Pemazyre
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Pemazyre u għalxiex jintuża

Pemazyre fih is-sustanza attiva pemigatinib, li tappartjeni għal grupp ta' mediċini tal-kanċer imsejja inibituri tat-tyrosine kinase. Hu jimblokka l-azzjoni tal-proteini fiċ-ċellula msejja riċettur tal-fattur tat-tkabbir tal-fibroblast ta' tip 1, 2 u 3 (FGFR1, FGFR2, u FGFR3) li jirregolaw it-tkabbir taċ-ċelluli. Iċ-ċelluli tal-kanċer jista' jkollhom forma anormali ta' din il-proteina. Billi jimblokka l-FGFR, pemigatinib jista' jimpedixxi t-tkabbir ta' dawn it-tipi ta' ċelluli tal-kanċer.

Pemazyre jintuża:

- bħala trattament għall-adulti b'kanċer fil-kanal tal-bili (magħruf ukoll bħala kolangjokarċinoma) li jkollhom iċ-ċelluli tal-kanċer bil-proteina FGFR2 f'forma anormali, u
- meta l-kanċer infirex għal partijiet oħra tal-ġisem jew ma jistax jitneħħa permezz ta' kirurġija, u
- meta t-trattament b'mediċini oħra ma jibqax jaħdem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Pemazyre

Tihux Pemazyre jekk int

- allergiku għal pemigatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- qed tuża St John's wort, mediċina fit-trattament tad-depressjoni

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Pemazyre jekk:

- qalulek li għandek zieda jew tnaqqis ta' minerali fid-demem tiegħek imsejjah phosphorus

- għandek problemi fil-vista jew fl-għajnejn
- għandek tnaqqis sever fil-funzjoni tal-fwied. It-trattament tiegħek jista' jkollu bżonn jiġi aġġustat
- għandek tnaqqis sever fil-funzjoni tal-kliewi. It-trattament tiegħek jista' jkollu bżonn jiġi aġġustat
- ċelluli tal-kanċer li nfirxu fil-mohħ jew fis-sinsla tad-dahar

Huma rakkomandati l-eżamijiet tal-għajnejn:

- qabel ma tibda t-trattament b'Pemazyre
- kull xahrejn għall-ewwel 6 xhur tat-trattament
- kull 3 xhur minn dakinhar 'il quddiem jew minnufih jekk ikun hemm xi sintomi tal-vista, inklużi li wiehed jara leħh ta' dawl, disturbi tal-vista jew tikek skuri.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi bil-vista tiegħek.

Għandek tuża anke qtar jew ġellijiet għall-għajnejn li jillubrikaw jew jipprovdu l-idratazzjoni sabiex tipproma tevita jew tikkura l-għajnejn xotti.

Pemazyre jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf. Għandu jintuża kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Pemazyre f'nisa li jistgħu joħroġu tqal u f'irġiel li għandhom siekba li tista' toħroġ tqila.

Tfal u adolexxenti

Pemazyre m'għandux jingħata lil tfal jew adolexxenti taħt it-18-il sena. Mhux magħruf jekk huwiex sigur u effettiv f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Pemazyre

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin sabiex it-tabib ikun jista' jiddeċiedi jekk it-trattament tiegħek għandux bżonn jinbidel:

- **St John's wort:** mediċina li tittratta d-depressjoni. Int **m'għandekx** tiehu St John's wort waqt it-trattament b'Pemazyre.
- mediċini b'ismijiet tas-sustanzi attivi jispiċċaw bi "**prazole**": dawn jintużaw biex inaqqsu r-rilaxx tal-aċidu fl-istonku. Evita li tuża dawn il-mediċini waqt it-trattament b'Pemazyre
- **itraconazole:** mediċina li tittratta infezzjonijiet fungali
- **rifampicin:** mediċina li tittratta t-tuberkulożi jew ċerti infezzjonijiet oħra
- **carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone:** mediċini li jittrattaw l-epilessija
- **efavirenz:** mediċina li tittratta l-infezzjoni tal-HIV
- **cyclophosphamide, ifosfamide:** mediċini oħra għat-trattament tal-kanċer
- **methadone:** mediċina li tittratta l-uġiġh sever jew li tintuża fl-immaniġġjar ta' vizzju
- **digoxin:** mediċina li tittratta l-mard tal-qalb
- **dabigatran:** mediċina biex tipprevjeni l-emboli tad-demm
- **colchicine:** mediċina li tittratta l-attakki tal-gotta

Pemazyre mal-ikel u x-xorb

Evita li tiekol il-grejpfrut jew li tixrob il-meraq tal-grejpfrut waqt li tuża din il-mediċina.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Tqala

Pemazyre jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija fil-guf u m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod ieħor. Għandu jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament.

- **Parir dwar il-kontraċezzjoni għall-irġiel u għan-nisa**
Nisa li jkunu qed jinghataw trattament b'Pemazyre m'għandhomx jinqabdu tqal. Għalhekk, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Pemazyre. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aktar kontraċettiv adattat għalik.
L-irġiel għandhom jevitaw li jkollhom it-tfal. Għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Pemazyre.
- **Treddigh**
Treddax waqt it-trattament b'Pemazyre u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

Pemazyre jista' jikkawża effetti sekondarji bħal gheja jew disturbi fil-vista. Jekk dan isehh, issuqx u thaddimx makkinarju.

3. Kif ghandek tiehu Pemazyre

It-trattament b'Pemazyre għandu jinbeda minn tabib li għandu esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament tal-kanċer tal-kanal tal-bili. Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija

Pillola waħda ta' Pemazyre ta' 13.5 mg meħuda darba kuljum għal 14-il jum, segwita minn 7 ijiem mingħajr ma jittiehed Pemazyre.

It-trattament għandu jitkompla bl-istess mudell ta' 14-il jum ta' Pemazyre darba kuljum, segwit minn 7 ijiem mingħajr terapija. Tihux Pemazyre matul is-7 ijiem li ma tkunx qed tiehu t-terapija. It-tabib tiegħek ser jaġġusta d-doża jew iwaqqaf it-trattament jekk ikun hemm bżonn.

Metodu ta' użu

Ibla' l-pillola shiħa ma' tazza ilma fl-istess ħin kuljum. Pemazyre jista' jittiehed mal-ikel jew bejn l-ikliet.

Tkissirx, tomghodx, taqsamx u thollx il-pilloli.

Kemm iddum tużah

Hu Pemazyre għaž-żmien indikat fir-riċetta miktuba mit-tabib.

Jekk tiehu Pemazyre aktar milli suppost

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tkun ħadt aktar Pemazyre milli suppost.

Jekk tinsa tiehu Pemazyre

Jekk taqbeż doża ta' Pemazyre b'4 sigħat jew aktar, jew jekk tirremetti wara li tiehu Pemazyre, tihux pillola oħra ta' Pemazyre biex tpatti għad-doża li tkun qbiżt. Hu d-doża ta' Pemazyre li jkun imiss fil-ħin skedat tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Pemazyre

Tiqafx tiehu Pemazyre mingħajr ma tiddiskuti mat-tabib tiegħek, għax dan jista' jnaqqas is-suċċess tat-terapija.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn taht. Dawn l-effetti sekondarji jistghu jsehhu bil-frekwenza li ġejja:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- livell baxx ta' sodium fid-demmm; sintomi jinkludu tnaqqis fil-kapaċità li tahseb, uġiġh ta' ras, dardir, bilanċ hażin, konfużjoni, aċċessjonijiet, koma
- testijiet tad-demmm li juru żieda fil-kreatinina, li jistghu jissuggerixxu problemi fil-kliewi; generalment iż-żieda fil-kreatinina ma tikkawżax sintomi, iżda sintomi ta' problemi fil-kliewi jistghu jinkludu dardir u bidliet fl-awrina

Effetti sekondarji ohra jistghu jsehhu bil-frekwenzi li ġejjin:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- livelli għoljin jew baxxi ta' phosphate li jiġu osservati fit-testijiet tad-demmm
- disturbi fit-togħma
- għajnejn xotti
- dardir
- infjammazzjoni tal-kisja ta' ġewwa tal-ħalq
- dijarea
- stitikezza
- ħalq xott
- reazzjonijiet tal-ġilda bi ħmura, nefha u wġiġh fuq il-pali tal-idejn u l-qieġh tas-saqajn, imsejha sindrome tal-idejn u tas-saqajn
- tossiċità tad-dwiefer, inklużi dwiefer li jisseparaw mill-bażi tad-difer, uġiġh fid-dwiefer, ħruġ ta' demmm mid-dwiefer, tkissir tad-dwiefer, bidliet fil-kulur jew fil-kwalità tad-dwiefer tieghek, ġilda infettata madwar id-dwiefer
- telf tax-xagħar
- ġilda xotta
- uġiġh fil-gogi
- għeja

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- akkumulazzjoni ta' fluwidu taht ir-retina (is-saff sensitiv għad-dawl fuq wara tal-għajn)
- infjammazzjoni tal-kornea (is-saff ċar fuq in-naħa ta' barra tal-għajn)
- tnaqqis fil-vista
- tibdil fix-xagħar ta' xfar il-għajn, inkluż xagħar ta' xfar il-għajn itwal min-normal, xagħar ta' xfar il-għajn li jikber 'il ġewwa
- tkabbir tax-xagħar/suf li mhux normali

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- depożitu ta' melħ tal-kalcju li jidher bħala papuli ibsin, noduli, jew plakka fil-ġilda jew taħtha fi kwalunkwe zona tal-ġisem u jista' jikkawża wġiġh u ulċeri

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Pemazyre

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni talambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pemazyre

- Is-sustanza attiva hi pemigatinib.
Kull pillola ta' 4.5 mg fiha 4.5 mg pemigatinib.
Kull pillola ta' 9 mg fiha 9 mg pemigatinib.
Kull pillola ta' 13.5 mg fiha 13.5 mg pemigatinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (Tip A), magnesium stearate.

Kif jidher Pemazyre u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Pemazyre ta' 4.5 mg huma tondi, ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griz, imnaqqxa b'“I” fuq naħa waħda u “4.5” fuq in-naħa ta' wara.

Il-pilloli Pemazyre ta' 9 mg huma ovali, ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griz, imnaqqxa b'“I” fuq naħa waħda u “9” fuq in-naħa ta' wara.

Il-pilloli Pemazyre ta' 13.5 mg huma tondi, ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griz, imnaqqxa b'“I” fuq naħa waħda u “13.5” fuq in-naħa ta' wara.

Il-pilloli huma pprovduti f'folji li fihom 14-il pillola. Il-kartuna fiha 14 jew 28 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

Manifattur

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.

Din il-mediċina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-mediċina mill-anqas kull sena u ser tagħorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal pemigatinib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar il-kalċifikazzjoni tal-ġilda minn provi kliniċi, inkluża f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn pemigatinib u l-kalċifikazzjoni tal-ġilda hija għall-inqas possibbiltà raġonevoli. PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom pemigatinib għandha tiġi emendata skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal pemigatinib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom pemigatinib mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.