

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemazyre, tabletki 4,5 mg
Pemazyre, tabletki 9 mg
Pemazyre, tabletki 13,5 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pemazyre, tabletki 4,5 mg
Każda tabletka zawiera 4,5 mg pemigatynibu.

Pemazyre, tabletki 9 mg
Każda tabletka zawiera 9 mg pemigatynibu.

Pemazyre, tabletki 13,5 mg
Każda tabletka zawiera 13,5 mg pemigatynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Pemazyre, tabletki 4,5 mg
Okrągła (5,8 mm), tabletka w kolorze białym lub białawym, z literą „I” wytłoczoną po jednej stronie i „4,5” wytłoczonym po drugiej stronie.

Pemazyre, tabletki 9 mg
Owalna (10×5 mm), tabletka w kolorze białym lub białawym, z literą „I” wytłoczoną po jednej stronie i „9” wytłoczonym po drugiej stronie.

Pemazyre, tabletki 13,5 mg
Okrągła (8,5 mm), tabletka w kolorze białym lub białawym, z literą „I” wytłoczoną po jednej stronie i „13,5” wytłoczonym po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Pemazyre w monoterapii jest wskazane w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Dodatni status fuzji FGFR 2 należy stwierdzić przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Pemazyre. Ocenę dodatniego statusu fuzji FGFR 2 w próbce tkanki guza należy wykonać przy użyciu odpowiedniego badania diagnostycznego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 13,5 mg pemigatynibu przyjmowana raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku.

W przypadku nieprzyjęcia dawki pemigatynibu w ciągu czterech albo więcej godzin od planowej godziny przyjęcia dawki albo w przypadku wymiotowania po przyjęciu dawki nie należy przyjmować dodatkowej dawki i należy przyjąć kolejną dawkę w planowym czasie.

Leczenie należy kontynuować dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

W przypadku wszystkich pacjentów należy rozpocząć dietę niskofosforanową, jeżeli stężenie fosforanów w surowicy wyniesie $> 5,5$ mg/dl oraz rozważyć zastosowanie leku obniżającego stężenie fosforanów, gdy ich stężenie wyniesie > 7 mg/dl. Należy tak dostosować dawkę leku obniżającego stężenie fosforanów aż stężenie fosforanów w surowicy powróci do < 7 mg/dl. Przedłużona hiperfosfatemia może spowodować wytrącanie kryształów fosforanu wapnia, co może prowadzić do hipokalcemii, mineralizacji tkanki miękkiej, skurczy mięśni, czynności napadowej, wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Należy rozważyć przerwanie stosowania leku obniżającego stężenie fosforanów oraz diety podczas przerw w stosowaniu produktu leczniczego Pemazyre, albo w przypadku gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej normy. Ciężka hipofosfatemia może obejmować splątanie, napady drgawkowe, ogniskowe zmiany neurologiczne, niewydolność serca, niewydolność oddechową, osłabienie mięśni, rozpad mięśni szkieletowych i niedokrwistość hemolityczną (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji między lekami

Jednoczesne stosowanie pemigatynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4

Podczas leczenia pemigatynibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, w tym soku grejpfrutowego. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 dawkę u pacjentów stosujących 13,5 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 9 mg raz na dobę, a dawkę u pacjentów stosujących 9 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 4,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Postępowanie w przypadku toksyczności

W przypadku toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki albo wstrzymanie podawania produktu.

Poziomy zmniejszania wielkości dawek pemigatynibu zestawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane poziomy zmniejszania wielkości dawek pemigatynibu

Dawka	Poziomy zmniejszania wielkości dawek	
	Po raz pierwszy	Po raz drugi
13,5 mg przyjmowane doustnie raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku	9 mg przyjmowane doustnie raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku	4,5 mg przyjmowane doustnie raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku

Leczenie należy trwale przerwać, jeżeli pacjent nie toleruje dawki 4,5 mg pemigatynibu raz na dobę.

Modyfikacje dawki w przypadku hiperfosfatemii przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Modyfikacje dawki w przypadku hiperfosfatemii

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki pemigatynibu
> 5,5 mg/dl – ≤ 7 mg/dl	Należy kontynuować stosowanie bieżącej wielkości dawki pemigatynibu.
> 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	- Należy kontynuować stosowanie bieżącej wielkości dawki pemigatynibu, należy rozpocząć stosowanie leku obniżającego stężenie fosforanów w surowicy, należy rozpocząć cotygodniowe monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy, w razie potrzeby należy dostosować dawkę leku obniżającego stężenie fosforanów, do momentu aż stężenie fosforanów w surowicy powróci do < 7 mg/dl. - Należy wstrzymać podawanie pemigatynibu, jeżeli stężenie nie powróci do < 7 mg/dl w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia obniżającego stężenie fosforanów; stosowanie pemigatynibu i leku obniżającego stężenie fosforanów należy rozpocząć ponownie w tej samej wielkości dawki, gdy stężenie powróci do < 7 mg/dl. - Po ponownym wystąpieniu stężenia fosforanów w surowicy > 7 mg/dl podczas stosowania leku obniżającego stężenie fosforanów dawkę pemigatynibu należy zmniejszyć o jeden poziom.
>10 mg/dl.	- Należy kontynuować stosowanie bieżącej wielkości dawki pemigatynibu, należy rozpocząć stosowanie leku obniżającego stężenie fosforanów w surowicy, należy rozpocząć cotygodniowe monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy i w razie potrzeby należy dostosować dawkę leku obniżającego stężenie fosforanów, do momentu aż stężenie fosforanów w surowicy powróci do < 7 mg/dl. - Należy wstrzymać podawanie pemigatynibu, jeżeli stężenie będzie utrzymywać się na poziomie > 10 mg/dl przez tydzień; po wystąpieniu stężenia fosforanów w surowicy < 7 mg/dl należy ponownie rozpocząć stosowanie pemigatynibu i leku obniżającego stężenie fosforanów o jeden poziom dawki niżej. - W przypadku ponownego wystąpienia stężenia fosforanów w surowicy > 10 mg/dl po dwóch obniżeniach dawki, należy ostatecznie zakończyć stosowanie pemigatynibu.

Modyfikacje dawki w przypadku surowiczego odwarstwienia siatkówki przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Modyfikacje dawki w przypadku surowiczego odwarstwienia siatkówki

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki pemigatynibu
Choroba bezobjawowa	Należy kontynuować stosowanie bieżącej wielkości dawki pemigatynibu. Monitorowanie należy prowadzić jak opisano w punkcie 4.4.
Umiarkowane zmniejszenie ostrości widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku 20/40 albo lepsza albo zmniejszenie widzenia o ≤ 3 linie względem punktu początkowego); ograniczenie wykonywania złożonych czynności dnia codziennego.	- Należy przerwać stosowanie pemigatynibu do ustąpienia objawów. W przypadku stwierdzenia poprawy w kolejnym badaniu należy ponownie rozpocząć stosowanie pemigatynibu w kolejnej niższej wielkości dawki. - W przypadku wznowy, utrzymywania się objawów albo braku poprawy w badaniu należy rozważyć ostateczne zakończenie stosowania pemigatynibu na podstawie oceny statusu klinicznego.

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki pemigatynibu
Znaczne zmniejszenie ostrości widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku gorsza niż 20/40 albo zmniejszenie widzenia o > 3 linie względem punktu początkowego do maksymalnie 20/200); ograniczenie wykonywania czynności dnia codziennego.	- Należy przerwać stosowanie pemigatynibu do ustąpienia objawów. W przypadku stwierdzenia poprawy w kolejnym badaniu można ponownie rozpocząć stosowanie pemigatynibu o dwa poziomy dawki niżej. - W przypadku wznowy, utrzymywania się objawów albo braku poprawy w badaniu należy rozważyć ostateczne zakończenie stosowanie pemigatynibu na podstawie statusu klinicznego.
Ostrość widzenia gorsza niż 20/200 w oku objętym chorobą; ograniczenie wykonywania czynności dnia codziennego.	- Należy przerwać stosowanie pemigatynibu do ustąpienia objawów. W przypadku stwierdzenia poprawy w kolejnym badaniu można ponownie rozpocząć stosowanie pemigatynibu o dwa poziomy dawki niżej. - W przypadku wznowy, utrzymywania się objawów albo braku poprawy w badaniu należy rozważyć ostateczne zakończenie stosowania pemigatynibu na podstawie oceny statusu klinicznego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawka pemigatynibu jest taka sama w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, jak u młodszych pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z łagodnymi albo umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek albo schyłkową niewydolnością nerek (end stage renal disease, ESRD), którzy poddawani są hemodializom. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek dawkę u pacjentów stosujących 13,5 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 9 mg raz na dobę, a dawkę u pacjentów stosujących 9 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 4,5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z łagodnymi albo umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkę u pacjentów stosujących 13,5 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 9 mg raz na dobę, a dawkę u pacjentów stosujących 9 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 4,5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pemazyre u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pemazyre przeznaczony jest do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Pacjenci nie powinni rozgniatać, żuć, łamać ani rozpuszczać tabletek. Pemigatynib można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia to działanie farmakodynamiczne oczekiwane w przypadku podania pemigatynibu (patrz punkt 5.1). Przedłużona hiperfosfatemia może spowodować wytrącanie kryształów fosforanu wapnia, co może prowadzić do hipokalcemii, mineralizacji tkanki miękkiej, niedokrwistości, wtórnej nadczynności przytarczyc, skurczy mięśni, czynności napadowej, wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia pemigatynibem obserwowano mineralizację tkanki miękkiej, w tym zwapnienie, wapnicę skóry i kalcyfilaksję niemocznicową.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku hiperfosfatemii obejmują ograniczanie fosforanów w diecie, przyjmowanie leków obniżających stężenie fosforanów i modyfikacje dawki w razie potrzeb (patrz punkt 4.2).

Leki obniżające stężenie fosforanów przyjmowało 19% pacjentów w trakcie leczenia pemigatynibem (patrz punkt 4.8).

Hipofosfatemia

Należy rozważyć przerwanie stosowania leku obniżającego stężenie fosforanów oraz diety podczas przerw w stosowaniu pemigatynibu albo w przypadku gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej normy. Ciężka hipofosfatemia może obejmować splątanie, napady drgawkowe, ogniskowe zmiany neurologiczne, niewydolność serca, niewydolność oddechową, osłabienie mięśni, rozpad mięśni szkieletowych i niedokrwistość hemolityczną (patrz punkt 4.2). Działania związane z hipofosfatemią miały stopień ≥ 3 w przypadku 14,3% uczestników. Żadne ze zdarzeń nie było ciężkie, nie prowadziło do zakończenia leczenia ani zmniejszenia dawki. U 1,4% uczestników wstrzymano dawkowanie.

W przypadku pacjentów z hiperfosfatemią albo hipofosfatemią zaleca się dodatkowe ściśle monitorowanie i obserwację kontrolną pod kątem deregulacji mineralizacji kości.

Surowicze odwarstwienie siatkówki

Pemigatynib może powodować działania związane z surowiczym odwarstwieniem siatkówki, które mogą obejmować takie objawy jak niewyraźne widzenie, męty ciała szklстого albo fotopsja (patrz punkt 4.8). Może to w umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Należy przeprowadzać badanie okulistyczne, w tym optyczną tomografię koherentną (optical coherence tomography, OCT), przed rozpoczęciem leczenia i co dwa miesiące przez pierwszych sześć miesięcy leczenia, a następnie co trzy miesiące, oraz w trybie pilnym w przypadku wystąpienia objawów związanych ze wzrokiem w dowolnym momencie. W przypadku działań związanych z surowiczym odwarstwieniem siatkówki należy postępować według wytycznych dotyczących modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

W trakcie trwania badania klinicznego nie prowadzono żadnego rutynowego monitorowania, w tym OCT, w celu wykrycia bezobjawowego surowiczego odwarstwienia siatkówki; częstość występowania bezobjawowego surowiczego odwarstwienia siatkówki w przypadku stosowania pemigatynibu nie jest więc znana.

Należy dokładnie rozważyć kwestię w przypadku pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami oka takimi jak zaburzenia siatkówki, w tym w szczególności centralna retinopatia surowicza, zwyrodnienie plamki żółtej i pozostałej części siatkówki, retinopatia cukrzycowa i wcześniejsze odwarstwienie siatkówki.

Suchość oczu

Pemigatynib może powodować zespół suchego oka (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni stosować środki łagodzące podawane do oka w celu zapobiegania wystąpieniu albo leczenia zespołu suchego oka w razie potrzeb.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Na podstawie mechanizmu działania i danych uzyskanych w badaniu dotyczącym reprodukcji prowadzonym na zwierzętach (patrz punkt 5.3) ustalono, że pemigatynib podany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia pemigatynibem i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Pacjentów płci męskiej, których partnerkami są kobiety zdolne do posiadania potomstwa, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia pemigatynibem i przez przynajmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi

Pemigatynib może powodować podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy poprzez zmniejszenie sekrecji kanalikowej kreatyniny w nerkach; może to nastąpić z powodu inhibicji transporterów nerkowych OCT2 i MATE1 oraz może nie wpływać na przesączanie kłębuszkowe. W pierwszym cyklu stężenie kreatyniny w surowicy wzrosło (średni wzrost o 0,2 mg/dl) i osiągnęło stan stacjonarny przed Dniem 8., a następnie obniżyło się w trakcie siedmiu dni bez leczenia (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć oznaczenie alternatywnych markerów czynności nerek w przypadku obserwacji utrzymującego się podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej

Należy unikać jednoczesnego stosowania pemigatynibu z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4

Jednoczesne stosowanie pemigatynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 wymaga dostosowania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.5). Pacjentów należy poinformować, aby unikali spożywania grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego podczas przyjmowania pemigatynibu.

Jednoczesne stosowanie silnych albo umiarkowanych induktorów CYP3A4

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pemigatynibu z silnymi albo umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego

Z uwagi na to, że pacjenci z nieleczonymi albo postępującymi przerzutami do mózgu lub pozostałych części ośrodkowego układu nerwowego nie byli włączani do badania, nie oceniono skuteczności w tej populacji i nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawkowania; oczekuje się jednak, że przenikanie pemigatynibu przez barierę krew-mózg jest niskie (patrz punkt 5.3).

Antykoncepcja

Na podstawie mechanizmu działania i danych uzyskanych w badaniu dotyczącym reprodukcji prowadzonym na zwierzętach ustalono, że produkt leczniczy Pemazyre podany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Kobiety w wieku rozrodczym stosujące produkt leczniczy Pemazyre należy poinformować, że nie wolno im zająć w ciążę, a mężczyźni stosujących produkt leczniczy Pemazyre należy poinformować o tym, że nie wolno im spłodzić dziecka w trakcie leczenia. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa oraz mężczyźni, których partnerkami są kobiety zdolne do posiadania potomstwa, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania produktu leczniczego Pemazyre i przez tydzień po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Test ciążowy

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, żeby wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pemigatynib

Silne inhibitory CYP3A4

Silny inhibitor CYP3A4 (itakonazol 200 mg raz na dobę) spowodował zwiększenie średniej geometrycznej AUC pemigatynibu o 88% (90% CI wynoszący 75%, 103%), co może powodować zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych pemigatynibu. Dawkę u pacjentów stosujących 13,5 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 9 mg raz na dobę, a dawkę u pacjentów stosujących 9 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 4,5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Induktory CYP3A4

Silny induktor CYP3A4 (ryfampina 600 mg raz na dobę) spowodował zmniejszenie średniej geometrycznej AUC pemigatynibu o 85% (90% CI wynoszący 84%, 86%), co może powodować zmniejszenie skuteczności pemigatynibu. Podczas leczenia pemigatynibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, ryfampicyny; patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie pemigatynibu z ziołem dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W razie potrzeby należy stosować inne induktory enzymów (np. efawirenz) pod ścisłym nadzorem.

Inhibitory pompy protonowej

Stosunki średnich geometrycznych pemigatynibu (90% CI) dla C_{max} i AUC wyniosły odpowiednio 65,3% (54,7, 78,0) oraz 92,1% (88,6, 95,8) po podaniu go zdrowym uczestnikom jednocześnie z esomeprazolem (inhibitorem pompy protonowej) w odniesieniu do podania samego pemigatynibu. Jednoczesne podanie inhibitora pompy protonowej (esomeprazolu) nie spowodowało klinicznie istotnej zmiany w zakresie ekspozycji na pemigatynib.

U ponad jednej trzeciej pacjentów, którym podano inhibitory pompy protonowej, zaobserwowano jednak istotne zmniejszenie ekspozycji na pemigatynib. Należy unikać stosowania inhibitorów pompy protonowej u pacjentów przyjmujących pemigatynib (patrz punkt 4.4).

Antagoniści receptora H₂

Jednoczesne podanie ranitydyny nie spowodowało klinicznie istotnej zmiany w zakresie ekspozycji na pemigatynib.

Wpływ pemigatynibu na inne produkty lecznicze

Wpływ pemigatynibu na substraty CYP2B6

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że pemigatynib indukuje CYP2B6. Jednoczesne podanie pemigatynibu z substratami CYP2B6 (np. cyklofosfamidem, ifosfamidem, metadonem, efawirenzem) może zmniejszyć ich ekspozycję. Zaleca się ścisły nadzór kliniczny w przypadku podawania pemigatynibu z tymi produktami leczniczymi albo dowolnym substratem CYP2B6 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Wpływ pemigatynibu na substraty P-glikoproteiny

W warunkach *in vitro* pemigatynib jest inhibitorem P-glikoproteiny. Jednoczesne podawanie pemigatynibu z substratami P-glikoproteiny (np. digoksyny, dabigatranu, kolchicyny) może zwiększyć ich ekspozycję, a tym samym ich toksyczność. Niezależnie od kolejności podania między podaniem pemigatynibu a podaniem substratów P-glikoproteiny o wąskim indeksie terapeutycznym musi upłynąć przynajmniej sześć godzin.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja w przypadku mężczyzn i kobiet, kobiet w wieku rozrodczym

Na podstawie mechanizmu działania i danych uzyskanych w badaniu dotyczącym reprodukcji prowadzonym na zwierzętach ustalono, że pemigatynib podany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Kobiety w wieku rozrodczym stosujące pemigatynib należy poinformować, że nie

wolno im zajść w ciążę, a mężczyźni stosujących pemigatynib należy poinformować o tym, że nie wolno im spłodzić dziecka w trakcie leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerkami są kobiety zdolne do posiadania potomstwa, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania pemigatynibu i przez tydzień po zakończeniu leczenia. Wpływ pemigatynibu na metabolizm i skuteczność produktów antykoncepcyjnych nie został zbadany, dlatego też należy stosować metody barierowe jako dodatkową metodę antykoncepcji, aby zapobiegać ciąży.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pemigatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie danych uzyskanych w badaniu na zwierzętach i danych farmakologicznych pemigatynibu, produktu Pemazyre nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pemigatynibu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, żeby wykluczyć ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemigatynib albo jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Pemazyre i przez tydzień po zakończeniu leczenia.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu pemigatynibu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pemigatynibu na płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3). Na podstawie właściwości farmakologicznych pemigatynibu nie można wykluczyć zaburzeń dotyczących płodności u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pemigatynib wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze stosowaniem pemigatynibu powiązywano działania niepożądane takie jak zmęczenie i zaburzenia widzenia. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperfosfatemia (60,5%), łysienie (49,7%), biegunka (47,6%), toksyczny wpływ na paznokcie (44,9%), zmęczenie (43,5%), nudności (41,5%), zapalenie jamy ustnej (38,1%), zaparcie (36,7%), nieprawidłowe odczuwanie smaku (36,1%), suchość w jamie ustnej (34,0%), ból stawów (29,9%), zespół suchego oka (27,9%), hipofosfatemia (23,8%), suchość skóry (21,8%) i zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (16,3%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hiponatremia (2,0%) i podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi (1,4%). Żadne ciężkie działanie niepożądane nie doprowadziło do zmniejszenia dawki pemigatynibu. Jedno ciężkie działanie niepożądane – hiponatremia (0,7%) – doprowadziło do wstrzymania podawania. Jedno ciężkie działanie niepożądane – podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi (0,7%) – doprowadziło do zakończenia podawania.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi dotyczącymi zaburzeń oka były odwarstwienie siatkówki (0,7%), forma nietętnicza przedniej neuropatii niedokrwiennej nerwu wzrokowego (0,7%) i zamknięcie tętnicy siatkówki (0,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 4. Kategorie częstości to bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4: Działania niepożądane zgłaszane podczas prowadzenia badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiponatremia, hiperfosfatemia ^a , hipofosfatemia ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Nieprawidłowe odczuwanie smaku
Zaburzenia oka	Bardzo często	Suchość oczu
	Często	Surowicze odwarstwienie siatkówki ^c , zapalenie rogówki punkcikowate, niewyraźne widzenie, nieprawidłowy wzrost rzęs
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zaparcie, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, toksyczny wpływ na paznokcie ^d , łysienie, suchość skóry
	Często	Nieprawidłowy wzrost włosów
	Niezbyt często	Zwapnienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi

^a W tym hiperfosfatemia i podwyższenie stężenia fosforu we krwi. Patrz „Hiperfosfatemia” poniżej.

^b W tym hipofosfatemia i obniżenie stężenia fosforu we krwi

^c W tym surowicze odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, pogrubienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, fałdy naczyń włosowatych-siatkówkowe, blizna naczyń włosowatych-siatkówkowa oraz zwyrodnienie plamki. Patrz „Surowicze odwarstwienie siatkówki” poniżej.

^d W tym toksyczny wpływ na paznokcie, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienie paznokci, dystrofia paznokci, przerost paznokci, powstawanie bruzd na paznokciach, zakażenia paznokci, onychalgia, łamliwość paznokci, onycholiza, onychomadeza, onychomykoza i zanokcica

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemie zgłoszono u 60,5% wszystkich pacjentów leczonych pemigatynibem. Hiperfosfatemia powyżej 7 mg/dl i 10 mg/dl wystąpiła odpowiednio u 27,2% i 0,7% pacjentów. Hiperfosfatemia zazwyczaj rozwija się w ciągu pierwszych 15 dni.

Żadne z działań nie miało stopnia ≥ 3 , nie było poważne ani nie prowadziło do zakończenia stosowania pemigatynibu. U 1,4% pacjentów wstrzymano podawanie, a u 0,7% pacjentów zmniejszono wielkość dawki. Te wyniki wskazują, że ograniczenie fosforanów w diecie lub podanie leku obniżającego stężenie fosforanów wraz z tygodniową przerwą w podawaniu były skutecznymi strategiami postępowania w przypadku tego efektu docelowego pemigatynibu.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku hiperfosfatemii podano w punktach 4.2 i 4.4.

Surowicze odwarstwienie siatkówki

Surowicze odwarstwienie siatkówki wystąpiło u 4,8% wszystkich pacjentów leczonych pemigatynibem. Działania były głównie stopnia 1. albo 2. (4,1%); działania stopnia ≥ 3 . i poważne działania w tym odwarstwienie siatkówki wystąpiły u jednego pacjenta (0,7%). Dwa działania niepożądane związane z surowiczym odwarstwieniem siatkówki (0,7%) i odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki (0,7%) doprowadziło do wstrzymania podawania. Żadne z działań nie prowadziło do zmniejszenia dawki ani zakończenia podawania.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku surowiczego odwarstwienia siatkówki podano w punktach 4.2 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania pemigatynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EN02

Pemigatynib jest inhibitorem kinazy FGFR1, 2 i 3, który powoduje inhibicję fosforylacji FGFR i aktywności szlaku sygnałowego oraz zmniejsza żywotność komórkową komórek, w których występują zmiany genetyczne w obrębie FGFR, w tym mutacje punktowe, amplifikacje oraz fuzje i rearanżacje. Fuzje albo rearanżacje FGFR2 są silnymi czynnikami onkogennymi i najczęstszymi zmianami w obrębie FGFR, występującymi w większości przypadków samodzielnie, w 10–16% raka z nabłonka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych.

Działanie farmakodynamiczne

Fosforan w surowicy

Pemigatynib spowodował podwyższenie stężenia fosforanów w surowicy na skutek inhibicji FGFR. W badaniach klinicznych dotyczących pemigatynibu leki obniżające stężenie fosforanów i modyfikacje dawki były dopuszczalne w celu leczenia hiperfosfatemii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Badania kliniczne

Badanie FIGHT-202 było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Pemazyre u wcześniej leczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym albo nieresekcyjnym rakiem dróg żółciowych. Populacja objęta analizą skuteczności składa się z 108 pacjentów (107 pacjentów z rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), u których nastąpiła progresja choroby po przynajmniej jednym wcześniejszym leczeniu i u których występuje fuzja albo rearanżacja FGFR2 potwierdzona w ramach badania przeprowadzonego w laboratorium centralnym.

Pacjenci przyjmowali produkt leczniczy Pemazyre w 21-dniowych cyklach składających się z przyjmowania dawki doustnej 13,5 mg raz na dobę przez 14 dni, po których następowało siedem dni bez leczenia. Produkt leczniczy Pemazyre był podawany do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Głównymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (objective response rate, ORR) i czas trwania odpowiedzi (duration of response, DoR) określone według kryteriów RECIST w wersji 1.1 przez niezależną komisję weryfikacyjną (independent review committee, IRC).

Mediana wieku wynosiła 55,5 lat (zakres od 26 do 77 lat), 23,1% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, 61,1% pacjentów stanowiły kobiety, a 73,1% pacjentów stanowiły osoby rasy kaukaskiej. W przypadku większości pacjentów (95,4%) stan sprawności według skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) w punkcie początkowym

wynosił 0 (42,6 %) albo 1 (52,8 %). U wszystkich pacjentów zastosowano wcześniej przynajmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego, u 27,8% zastosowano wcześniej dwie linie leczenia, a u 12,0% zastosowano wcześniej przynajmniej trzy linie leczenia. U 96% pacjentów zastosowano wcześniej schemat leczenia oparty na platynie, w tym u 78% zastosowano wcześniej gemcytabinę + cisplatynę.

Wyniki dotyczące skuteczności zestawiono w Tabeli 5.

Mediana całkowitego czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2,-69 miesiąca (zakres od 0,7 do 16,6 miesiąca).

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności

	Kohorta A (fuzja albo rearanżacja FGFR2) Populacja kwalifikująca się do oceny pod kątem skuteczności (N = 108)
ORR (95% CI)	37,0% (27,94, 46,86)
Odpowiedź całkowita (N)	2,8% (3)
Odpowiedź częściowa (N)	34,3% (37)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach; 95% CI) ^a	9,13 (6,01, 14,49)
Estymatory Kaplana-Meiera czasu trwania odpowiedzi (95% CI)	
3 miesiące	100,0 (100,0, 100,0)
6 miesięcy	67,8 (50,4, 80,3)
9 miesięcy	50,5 (33,3, 65,4)
12 miesięcy	41,2 (24,8, 56,8)

ORR - CR+PR

CI = przedział ufności (confidence interval)

Uwaga: Dane uzyskano według kryteriów RECIST w wersji 1.1 od IRC, a odpowiedzi całkowite i częściowe są potwierdzone.

^a 95% CI obliczono metodą Brookmeyer'a i Crowleya

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu klinicznym dotyczącym pemigatynibu 23,1% pacjentów było w wieku przynajmniej 65 lat, a 4,6% pacjentów było w wieku przynajmniej 75 lat. Nie wykryto żadnej różnicy dotyczącej odpowiedzi w zakresie skuteczności między tymi pacjentami a pacjentami w wieku < 65 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pemazyre we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka dróg żółciowych. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pemigatynib wykazuje farmakokinetykę liniową w przypadku dawki w zakresie 1–20 mg. Po podaniu doustnym produktu leczniczego Pemazyre 13,5 mg raz na dobę stan stacjonarny osiągnęto przed czwartym dniem, a średnia geometryczna współczynnika akumulacji wynosiła 1,6. Średnia geometryczna AUC_{0-24h} w stanie stacjonarnym wynosiła 2620 nM h (54% CV), a wartość C_{max} wynosiła 236 nM (56% CV) dla dawki 13,5 mg raz na dobę.

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu (t_{max}) wynosiła od jednej do dwóch godzin.

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce pemigatynibu po podaniu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu i dużej liczbie kalorii (800–1000 kalorii, przy czym około 50% całkowitej wartości kalorycznej pochodziło z tłuszczu) u pacjentów z chorobą nowotworową.

Dystrybucja

Pemigatynib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 90,6%, w większości z albuminą. Szacunkowa pozorna objętość dystrybucji wynosiła 235 l (60,8%) w przypadku pacjentów z chorobą nowotworową.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* pemigatynib jest głównie metabolizowany przez CYP3A4. Po podaniu doustnym pojedynczej znakowanej izotopowo dawki 13,5 mg pemigatynibu, pemigatynib w postaci niezmienionej był główną cząsteczką związaną z lekiem w osoczu i nie zaobserwowano metabolitów > 10% całkowitej ilości krążącej substancji radioaktywnej.

Eliminacja

Po podaniu doustnym pemigatynibu w dawce 13,5 mg raz na dobę pacjentom z chorobą nowotworową średnia geometryczna okresu półtrwania ($t_{1/2}$) wynosiła 15,4 (51,6% CV) godzin, a średnia geometryczna klirensu pozornego (CL/F) wynosiła 10,6 l/h (54% CV).

Wydalenie

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej znakowanego izotopowo pemigatynibu 82,4% dawki odzyskano z kału (1,4% w postaci niezmienionej), a 12,6% z moczu (1% w postaci niezmienionej).

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę pemigatynibu oceniono w badaniu dotyczącym zaburzeń czynności nerek u uczestników bez zaburzeń czynności nerek ($GFR \geq 90$ ml/min), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30$ ml/min i niepoddawanych hemodializom) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (end stage renal disease, ESRD; $GFR < 30$ ml/min i poddawanych hemodializom). U uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosunki średnich geometrycznych (90% CI) w porównaniu do grupy kontrolnej bez zaburzeń wyniosły 64,6% (44,1%, 94,4%) dla C_{max} i 159% (95,4%, 264%) dla $AUC_{0-\infty}$. U uczestników z ESRD przed hemodializą stosunki średnich geometrycznych (90% CI) wyniosły 77,5% (51,2%, 118%) dla C_{max} i 76,8% (54,0%, 109%) dla $AUC_{0-\infty}$. U uczestników z ESRD po hemodializie stosunki średnich geometrycznych (90% CI) wyniosły 90,0% (59,3%, 137%) dla C_{max} i 91,3% (64,1%, 130%) dla $AUC_{0-\infty}$. Na podstawie tych wyników dawkę pemigatynibu należy zmniejszyć w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę pemigatynibu oceniono w badaniu dotyczącym zaburzeń czynności wątroby u uczestników bez zaburzeń czynności wątroby, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha). U uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosunki średnich geometrycznych (90% CI) w porównaniu do grupy kontrolnej bez zaburzeń wyniosły 96,7% (59,4%, 157%) dla C_{max} i 146% (100%, 212%) dla $AUC_{0-\infty}$. U uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosunki średnich geometrycznych (90% CI) wyniosły 94,2% (68,9%, 129%) dla C_{max} i 174% (116%, 261%) dla $AUC_{0-\infty}$. Na podstawie tych wyników nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkę pemigatynibu należy zmniejszyć jednak w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Interakcje

Substraty CYP

Pemigatynib w klinicznie istotnych stężeniach nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 ani induktorem CYP1A2 i CYP3A4.

Transportery

Pemigatynib jest substratem zarówno P-glikoproteiny, jak i BCRP. Nie oczekuje się, że inhibitory P-glikoproteiny czy BCRP wpłyną na ekspozycję na pemigatynib w klinicznie istotnych stężeniach.

W warunkach *in vitro* pemigatynib jest inhibitorem OATP1B3, OCT2 i MATE1. Inhibicja OCT2 może spowodować podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólnoustrojowa

Najbardziej istotne wyniki po podaniu dawek wielokrotnych pemigatynibu szczurom i małpom, w tym hiperfosfatemie, dysplazję nasady kości i mineralizację tkanki miękkiej, przypisywano zamierzonym właściwościom farmakologicznym pemigatynibu (inhibicja FGFR1, FGFR2 i FGFR3); niektóre z tych wyników obserwowano przy ekspozycjach (AUC) na dawki mniejsze niż terapeutyczne. Mineralizację zaobserwowano w wielu tkankach, w tym w nerkach, żołądku, tętnicach, jajnikach (wyłącznie u małp) i oczach (w rogówce, wyłącznie u szczurów). Mineralizacja tkanki miękkiej była nieodwracalna, a mineralizacja nasady kości i chrząstki stawowej była odwracalna. Ponadto zaobserwowano zmiany w szpiku kostnym (u szczurów) i w nerkach.

Genotoksyczność

Pemigatynib nie wykazał działania mutagennego w bakteryjnym teście mutagenności, działania klastogennego w teście pod kątem aberracji chromosomowych *in vitro*, ani nie spowodował indukcji mikrojąder szpiku kostnego w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania karcynogennego pemigatynibu.

Zaburzenia płodności

Nie przeprowadzono żadnych ukierunkowanych badań nad pemigatynibem na zwierzętach w celu dokonania oceny wpływu pemigatynibu na płodność. W badaniach dotyczących toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych doustne podanie pemigatynibu nie wywoływało żadnych zależnych od dawki działań niepożądanych w odniesieniu do męskich i żeńskich narządów rozrodczych.

Toksyczność rozwojowa

U szczurów podanie pemigatynibu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg/dobę w okresie organogenezy skutkowało utratą zarodka po zagnieżdżeniu w 100% przypadków. W przypadku dawki 0,1 mg/kg/dobę obserwowano zwiększenie zniekształceń szkieletu płodu i zmian w obrębie głównych naczyń krwionośnych, zmniejszenie osyfikacji i zmniejszenie masy ciała płodu. Ekspozycja w przypadku tej dawki stanowi około 20% klinicznej ekspozycji w przypadku maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 13,5 mg na podstawie AUC.

Bezpieczeństwo farmakologiczne

W warunkach *in vitro* wartość IC_{50} pemigatynibu w odniesieniu do hamowania hERG wyniosła $> 8 \mu M$ (najwyższe możliwe stężenie na podstawie rozpuszczalności) i jest ona > 360 -krotnie większa niż kliniczne niezwiązane C_{max} w stanie stacjonarnym w przypadku dawki 13,5 mg. W warunkach *in vivo* nie uzyskano niekorzystnych wyników ocen bezpieczeństwa farmakologicznego pemigatynibu, w tym w ramach badań *in vivo* dotyczących czynności układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego u szczurów i badań układu sercowo-naczyniowego u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E-460)
Skrobi glikolan sodowy (typu A)
Magnezu stearynian (E-572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Al zawierający 14 tabletek. Pudełko tekturowe zawierające 14 albo 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Pemazyre, tabletki 9 mg
EU/1/21/1535/003
EU/1/21/1535/004

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Pemazyre u osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przewodów żółciowych z fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania III fazy FIGHT-302 (INCB 54828-302) porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pemigatynibu w porównaniu do chemioterapii obejmującej gemcytabinę i cisplatynę u osób dorosłych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem przewodów żółciowych z rearanżacją receptora FGFR2.	Kwiecień 2026 r.
W celu potwierdzenia stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Pemazyre u osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przewodów żółciowych z fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania II fazy CIBI375A201, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pemigatynibu u pacjentów z nieoperacyjnym i miejscowo zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem przewodów żółciowych z fuzją lub rearanżacją receptora FGFR2, u których co najmniej jedno wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe nie powiodło się.	Kwiecień 2026 r.
W celu potwierdzenia stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Pemazyre u osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przewodów żółciowych z fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania II fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pemigatynibu u osób dorosłych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem przewodów żółciowych z rearanżacją receptora FGFR2, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się.	Grudzień 2031 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemazyre, tabletki 4,5 mg
pemigatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 4,5 mg pemigatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek
28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pemazyre 4,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemazyre, tabletki 4,5 mg
pemigatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Incyte Biosciences Distribution B.V. (jako logo Incyte)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemazyre, tabletki 9 mg
pemigatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 9 mg pemigatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek
28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pemazyre 9 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemazyre, tabletki 9 mg
pemigatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Incyte Biosciences Distribution B.V. (jako logo Incyte)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemazyre, tabletki 13,5 mg
pemigatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 13,5 mg pemigatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek
28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pemazyre 13,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemazyre, tabletki 13,5 mg
pemigatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Incyte Biosciences Distribution B.V. (jako logo Incyte)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pemazyre, tabletki 4,5 mg
Pemazyre, tabletki 9 mg
Pemazyre, tabletki 13,5 mg
pemigatynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie albo pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pemazyre i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pemazyre
3. Jak przyjmować lek Pemazyre
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pemazyre
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pemazyre i w jakim celu się go stosuje

Lek Pemazyre zawiera substancję czynną o nazwie pemigatynib należącą do grupy leków przeciwnowotworowych znanych jako inhibitory kinazy tyrozynowej. Blokuje on w komórkach działanie białek znanych jako receptory czynnika wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor receptor, FGFR) typu 1., 2. i 3. (FGFR1, FGFR2 i FGFR3), które pomagają regulować wzrost komórek. W komórkach nowotworowych może występować nieprawidłowa postać tego białka. Dzięki blokowaniu FGFR pemigatynib może zapobiegać wzrostowi takich komórek nowotworowych.

Lek Pemazyre stosuje się:

- w leczeniu osób dorosłych z rakiem przewodu żółciowego (znanym również jako rak dróg żółciowych) w przypadku gdy w komórkach nowotworowych występuje nieprawidłowa postać białka FGFR2; oraz
- gdy nastąpiły przerzuty nowotworu do innych części ciała albo gdy nowotworu nie można usunąć w ramach zabiegu chirurgicznego; oraz
- gdy inne leki przestały być skuteczne.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pemazyre

Kiedy nie przyjmować leku Pemazyre

- jeśli pacjent ma uczulenie na pemigatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent stosuje ziele dziurawca zwyczajnego, lek stosowany w leczeniu depresji.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pemazyre należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą w przypadku:

- gdy pacjent wie, że w jego krwi występuje podwyższone albo obniżone stężenie składnika mineralnego o nazwie fosfor;
- występowania problemów ze wzrokiem albo z oczami;
- występowania ciężkich zaburzeń czynności wątroby. Może być wymagane dostosowanie leczenia;
- występowania ciężkich zaburzeń czynności nerek. Może być wymagane dostosowanie leczenia;
- rozsięgu komórek nowotworowych do mózgu albo rdzenia kręgowego.

Badania oczu są zalecane:

- przed rozpoczęciem stosowania leku Pemazyre;
- co dwa miesiące przez pierwszych sześć miesięcy leczenia;
- następnie co trzy miesiące albo natychmiast w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów związanych ze wzrokiem, w tym błysków światła, zaburzeń widzenia albo ciemnych plamek.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów związanych ze wzrokiem.

Należy również stosować natłuszczające albo nawilżające krople do oczu albo żele do oczu, aby zapobiegać suchości oczu albo ją leczyć.

Lek Pemazyre może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerkami są kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez przynajmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Pemazyre.

Dzieci i młodzież

Leku Pemazyre nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy lek jest bezpieczny i skuteczny w przypadku osób w tej grupie wiekowej.

Lek Pemazyre a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza w szczególności w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z poniższych leków, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy konieczne będzie wprowadzenie zmian w leczeniu:

- **dziurawiec zwyczajny:** lek stosowany w leczeniu depresji. **Nie wolno** stosować zieleńca dziurawca zwyczajnego podczas stosowania leku Pemazyre;
- leki zawierające substancje czynne, których nazwy kończą się na „-prazol”: leki stosowane w celu zmniejszenia wydzielania kwasu żołądkowego. Podczas stosowania leku Pemazyre należy unikać przyjmowania tych leków;
- **itrakonazol:** lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- **ryfampicyna:** lek stosowany w leczeniu gruźlicy i innych określonych zakażeń;
- **karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon:** leki stosowane w leczeniu padaczki;
- **efawirenz:** lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV;
- **cyklofosfamid, ifosfamid:** inne leki stosowane w leczeniu nowotworów;
- **metadon:** lek stosowany w leczeniu silnego bólu albo w leczeniu uzależnień;
- **digoksyna:** lek stosowany w leczeniu choroby serca;
- **dabigatran:** lek stosowany w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów;
- **kolchicina:** lek stosowany w leczeniu napadów dny moczanowej.

Stosowanie leku Pemazyre z jedzeniem i pićm

Podczas przyjmowania tego leku należy unikać spożywania grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża**
Lek Pemazyre może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku; leku Pemazyre nie należy stosować w ciąży, chyba że lekarz zaleci inaczej. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy.
- **Zalecenia dotyczące antykoncepcji dla mężczyzn i kobiet**
Kobiety stosujące lek Pemazyre nie powinny zajść w ciążę. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą więc stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez przynajmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Pemazyre. Należy omówić z lekarzem odpowiednią metodę antykoncepcji.
Mężczyźni nie powinni spłodzić dziecka. Muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez przynajmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Pemazyre.
- **Karmienie piersią**
Nie wolno karmić piersią w trakcie stosowania leku Pemazyre i przez przynajmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Pemazyre może powodować działania niepożądane takie jak zmęczenie czy zaburzenia widzenia. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Pemazyre

Leczenie z zastosowaniem leku Pemazyre powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu raka przewodu żółciowego. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Jedna tabletkę leku Pemazyre 13,5 mg przyjmowana raz na dobę przez 14 dni, po których następuje siedem dni bez stosowania leku Pemazyre.

Leczenie jest kontynuowane według tego samego schematu, czyli 14 dni przyjmowania leku Pemazyre raz na dobę, po których następuje siedem dni bez leczenia. Nie wolno przyjmować leku Pemazyre podczas siedmiu dni bez leczenia. W razie potrzeby lekarz dostosuje dawkę albo przerwie leczenie.

Sposób użycia

Należy połknąć tabletkę w całości, popijając ją szklanką wody, codziennie o tej samej porze. Lek Pemazyre można przyjmować podczas posiłków albo między posiłkami.
Nie wolno rozgniatać, żuć, łamać ani rozpuszczać tabletek.

Czas stosowania

Lek Pemazyre należy przyjmować tak długo, jak przepisuje go lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pemazyre

Należy powiadomić lekarza w przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Pemazyre.

Pominięcie przyjęcia leku Pemazyre

W przypadku pominięcia dawki leku Pemazyre o cztery godziny albo więcej albo w przypadku zwymiotowania po przyjęciu leku Pemazyre nie należy przyjmować kolejnej tabletki leku Pemazyre w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę leku Pemazyre należy przyjąć o zaplanowanej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Pemazyre

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Pemazyre bez omówienia tego z lekarzem, ponieważ może to zmniejszyć skuteczność leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych określonych poniżej. Te działania niepożądane leku Pemazyre mogą występować z następującą częstością:

bardzo częste (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- obniżone stężenie sodu we krwi; objawy obejmują zmniejszoną zdolność myślenia, ból głowy, nudności, trudności z utrzymaniem równowagi, splątanie, napady drgawkowe, śpiączkę;
- podwyższone stężenie kreatyniny w badaniach krwi, które może wskazywać na problemy z nerkami; zazwyczaj podwyższone stężenie kreatyniny nie wywołuje objawów, ale objawy problemów z nerkami mogą obejmować nudności i zmiany dotyczące oddawania moczu.

Inne działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- podwyższone albo obniżone stężenie fosforanów w badaniach krwi;
- zaburzenia odczuwania smaku;
- suchość oczu;
- nudności;
- zapalenie błony śluzowej wewnątrz jamy ustnej;
- biegunka;
- zaparcia;
- suchość w jamie ustnej;
- reakcje skórne obejmujące zaczerwienienie, obrzęk i ból wnętrza dłoni i podeszw stóp, zwane zespołem ręka-stopą;
- toksyczny wpływ na paznokcie, w tym oddzielanie się paznokcia od łożyska paznokcia, ból paznokci, krwawienie pod paznokciami, łamliwość paznokci, zmiana koloru albo struktury paznokcia, zakażenie skóry wokół paznokcia;
- wypadanie włosów;
- suchość skóry;
- ból stawów;
- zmęczenie.

Częste (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- nagromadzenie płynu pod siatkówką (wrażliwą na światło warstwą w tylnej części oka);
- zapalenie rogówki (przezroczystej zewnętrznej warstwy oka);
- pogorszenie wzroku;
- zmiany dotyczące rzęs, w tym nieprawidłowo długie rzęsy, wrastające rzęsy;
- nieprawidłowy wzrost włosów.

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- odkładanie się soli wapnia, które wyglądają jak twarde grudki, guzki lub blaszki w skórze lub pod skórą w dowolnym obszarze ciała, które może powodować ból i wrzody

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pemazyre

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pemazyre

- Substancją czynną leku jest pemigatynib.
Każda tabletka 4,5 mg zawiera 4,5 mg pemigatynibu.
Każda tabletka 9 mg zawiera 9 mg pemigatynibu.
Każda tabletka 13,5 mg zawiera 13,5 mg pemigatynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, skrobi glikolan sodowy (typu A), magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Pemazyre i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Pemazyre 4,5 mg są okrągłe, w kolorze od białego do białawego, z literą „I” wytłoczoną po jednej stronie i „4,5” wytłoczonym po drugiej stronie.

Tabletki leku Pemazyre 9 mg są owalne, w kolorze od białego do białawego, z literą „I” wytłoczoną po jednej stronie i „9” wytłoczonym po drugiej stronie.

Tabletki leku Pemazyre 13,5 mg są okrągłe, w kolorze od białego do białawego, z literą „I” wytłoczoną po jednej stronie i „13,5” wytłoczonym po drugiej stronie.

Tabletki znajdują się w blistrach zawierających 14 tabletek. Pudełko tekturowe zawiera 14 albo 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.