BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemazyre 4,5 mg tabletter
Pemazyre 9 mg tabletter
Pemazyre 13,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pemazyre 4,5 mg tabletter
Varje tablett innehåller 4,5 mg pemigatinib.

Pemazyre 9 mg tabletter
Varje tablett innehåller 9 mg pemigatinib.

Pemazyre 13,5 mg tabletter
Varje tablett innehåller 13,5 mg pemigatinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Pemazyre 4,5 mg tabletter
Rund (5,8 mm), vit till benvit tablett, präglad med ”I” på ena sidan och ”4.5” på den andra.

Pemazyre 9 mg tabletter
Oval (10 × 5 mm), vit till benvit tablett, präglad med ”I” på ena sidan och ”9” på den andra.

Pemazyre 13,5 mg tabletter
Rund (8,5 mm), vit till benvit tablett, präglad med ”I” på ena sidan och ”13.5” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pemazyre som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerat eller metastaserat kolangiokarcinom, med fusion eller rearrangemang av fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (FGFR2) som har progredierat efter minst en tidigare linjes systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska inledas av en läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av patienter med gallvägscancer.

FGFR 2-fusionspositivitetsstatus måste vara känd innan behandling med Pemazyre påbörjas. Bedömning av FGFR 2-fusionspositivitet i tumörprov ska utföras med ett lämpligt diagnostiskt test.

Dosering
Den rekommenderade dosen är 13,5 mg pemigatinib som tas en gång dagligen i 14 dagar följt av 7 dagar utan behandling.

Om en dos av pemigatinib missas med 4 timmar eller mer eller om kräkning inträffar efter att en dos tagits ska ingen ytterligare dos administreras och doseringen ska återupptas med nästa schemalagda dos.

Behandlingen ska fortsätta så länge patienten inte uppvisar tecken på sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Hos alla patienter ska en fosfatfattig kost inledas när serumfosfatnivån är > 5,5 mg/dl (1,77 mmol/l) och tillägg av en fosfatsänkande behandling bör övervägas när nivån är > 7 mg/dl (2,26 mmol/l). Dosen av fosfatsänkande behandling ska justeras tills serumfosfatnivån återgår till < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). Långvarig hyperfosfatemi kan orsaka utfällning av kalciumfosfatkristaller som kan leda till hypokalcemi, mineralisering av mjukvävnad, muskelkramper, krampanfallsaktivitet, förlängning av QT-intervall och arytmier (se avsnitt 4.4).

Uppehåll av fosfatsänkande behandling och kost ska övervägas under behandlingsuppehåll med Pemazyre eller om serumfosfatnivån faller under normalintervallet. Svår hypofosfatemi kan visa sig som förvirring, krampanfall, fokala neurologiska fynd, hjärtsvikt, andningssvikt, muskelsvaghet, rabdomyolys och hemolytisk anemi (se avsnitt 4.4).

Dosjustering på grund av läkemedelsinteraktion

Samtidig användning av pemigatinib och starka CYP3A4-hämmare
Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare, inkl grapefruktjuice, ska undvikas under behandling med pemigatinib. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare är nödvändig ska dosen för patienter som tar 13,5 mg pemigatinib en gång dagligen minskas till 9 mg en gång dagligen och dosen för patienter som tar 9 mg pemigatinib en gång dagligen ska minskas till 4,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Hantering av toxiciteter

Dosjusteringar eller avbrytande av dosering ska övervägas för hantering av toxiciteter.

Pemigatinibs dosreduktioner sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosreduktioner för pemigatinib

Dos	**Dosminskningsnivåer**	
	Första	**Andra**
13,5 mg tas oralt en gång dagligen i 14 dagar följt av 7 dagar utan behandling	9 mg tas oralt en gång dagligen i 14 dagar följt av 7 dagar utan behandling	4,5 mg tas oralt en gång dagligen i 14 dagar följt av 7 dagar utan behandling

Behandlingen ska avbrytas permanent om patienten inte tolererar 4,5 mg pemigatinib en gång dagligen.

Dosjusteringar för hyperfosfatemi anges i tabell 2.

Tabell 2: Dosjusteringar för hyperfosfatemi

Biverkning	Dosjustering av pemigatinib
> 5,5 mg/dl (1,77 mmol/l) ≤ 7 mg/dl (2,26 mmol/l)	• Pemigatinib ska fortsätta tas med nuvarande dos.
> 7 mg/dl (2,26 mmol/l) ≤ 10 mg/dl (3,23 mmol/l)	• Pemigatinib ska fortsätta tas med nuvarande dos, fosfatsänkande behandling ska inledas, serumfosfat ska övervakas varje vecka, dosen av fosfatsänkande behandling ska justeras efter behov tills nivån återgår till < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). • Pemigatinib ska sättas ut tillfälligt om nivåerna inte återgår till < 7 mg/dl (2,26 mmol/l) inom 2 veckor efter påbörjad fosfatsänkande behandling. Pemigatinib och fosfatsänkande behandling ska återupptas med samma dos när nivån återgår till < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). • Om serumfosfat återigen blir > 7 mg/dl (2,26 mmol/l) med fosfatsänkande behandling ska pemigatinib reduceras 1 dosnivå.
> 10 mg/dl (3,23 mmol/l)	• Pemigatinib ska fortsätta tas med nuvarande dos, fosfatsänkande behandling ska inledas, serumfosfat ska övervakas varje vecka och dosen av fosfatsänkande behandling ska justeras efter behov tills nivån återgår till < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). • Pemigatinib ska sättas ut tillfälligt om nivåerna fortsätter vara > 10 mg/dl (3,23 mmol/l) i 1 vecka. Behandling med pemigatinib och fosfatsänkande behandling ska återupptas med 1 dosnivå lägre när serumfosfat är < 7 mg/dl (2,26 mmol/l). • Om serumfosfat återigen blir > 10 mg/dl (3,23 mmol/l) efter 2 dosreduktioner ska pemigatinib sättas ut permanent.

Dosjusteringar för exudativ (serös) näthinneavlossning anges i tabell 3.

Tabell 3: Dosjusteringar för exudativ näthinneavlossning

Biverkning	Dosjustering av pemigatinib
Asymtomatisk	• Pemigatinib ska fortsätta tas med nuvarande dos. Övervakning ska utföras enligt beskrivningen i avsnitt 4.4.
Måttlig försämring av synskärpan (bästa korrigerade synskärpa 20/40 eller bättre eller ≤ 3 linjer med nedsatt syn från baslinjen); som begränsar funktionella aktiviteter i det dagliga livet	• Pemigatinib ska inte ges förrän återgång till det normala. Om symtomen har förbättrats vid efterföljande undersökning ska pemigatinib återupptas vid nästa lägre dosnivå. • Om symtomen återkommer, kvarstår eller om undersökningen inte förbättras, ska permanent utsättning av pemigatinib övervägas, baserat på klinisk status.
Markant försämring av synskärpan (bästa korrigerade synskärpa sämre än 20/40 eller > 3 linjer med nedsatt syn från baslinjen upp till 20/200); som begränsar aktiviteter i det dagliga livet	• Pemigatinib ska inte ges förrän återgång till det normala. Om symtomen har förbättrats vid efterföljande undersökning kan pemigatinib återupptas med 2 lägre dosnivåer. • Om symtomen återkommer, kvarstår eller om undersökningen inte förbättras, ska permanent utsättning av pemigatinib övervägas, baserat på klinisk status.
Synskärpan är sämre än 20/200 i påverkat öga; begränsar aktiviteter i det dagliga livet	• Pemigatinib ska inte ges förrän återgång till det normala. Om symtomen har förbättrats vid efterföljande undersökning kan pemigatinib återupptas med 2 lägre dosnivåer. • Om symtomen återkommer, kvarstår eller om undersökningen inte förbättras, ska permanent utsättning av pemigatinib övervägas, baserat på klinisk status.

Särskilda populationer

Äldre patienter
Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering krävs inte för patienter med lätt, måttligt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (End Stage Renal Disease, ESRD) som får hemodialys. För de patienter som tar 13,5 mg pemigatinib en gång dagligen och med svårt nedsatt njurfunktion ska dosen minskas till 9 mg en gång dagligen och dosen för patienter som tar 9 mg pemigatinib en gång dagligen ska minskas till 4,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. För patienter med svårt nedsatt leverfunktion och som tar 13,5 mg pemigatinib en gång dagligen ska dosen minskas till 9 mg en gång dagligen och dosen för patienter som tar 9 mg pemigatinib en gång dagligen ska minskas till 4,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt av Pemazyre för patienter under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Pemazyre är avsett för oral användning. Tabletterna ska tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Patienterna ska inte krossa, tugga, dela eller lösa upp tabletterna. Pemigatinib kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med johannesört (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperfosfatemi
Hyperfosfatemi är en farmakodynamisk effekt som förväntas vid administrering av pemigatinib (se avsnitt 5.1). Långvarig hyperfosfatemi kan orsaka utfällning av kalciumfosfatkristaller som kan leda till hypokalcemi, mineralisering av mjukvävnad, anemi, sekundär hyperparatyreoidism, muskelkramper, krampanfallsaktivitet, förlängning av QT-intervall och arytmier (se avsnitt 4.2). Mineralisering av mjukvävnad, inklusive kutan förkalkning, kalcinos och icke-uremisk kalcifylaxi har observerats vid behandling med pemigatinib.

Rekommendationer för hantering av hyperfosfatemi inkluderar fosfatbegränsning i kosten, administrering av fosfatsänkande behandling och dosjustering vid behov (se avsnitt 4.2). Fosfatsänkande behandling användes av 19 % av patienterna under behandling med pemigatinib (se avsnitt 4.8).

Hypofosfatemi
Uppehåll av fosfatsänkande behandling och kost ska övervägas under behandlingsuppehåll med pemigatinib eller om serumfosfatnivån faller under normalintervallet. Svår hypofosfatemi kan visa sig som förvirring, krampanfall, fokala neurologiska fynd, hjärtsvikt, andningssvikt, muskelsvaghet, rabdomyolys och hemolytisk anemi (se avsnitt 4.2). Hypofosfatemireaktioner av ≥ grad 3 förekom hos 14,3 % av studiedeltagarna. Ingen av händelserna var allvarlig, ledde till utsättning eller dosreduktion. Dosavbrott inträffade hos 1,4 % av deltagarna.

För patienter med hyperfosfatemi eller hypofosfatemi rekommenderas ytterligare noggrann övervakning och uppföljning avseende dysreglering av benmineralisering.

Exudativ (serös) näthinneavlossning
Pemigatinib kan orsaka exudativa näthinneavlossningsreaktioner, som kan visa sig med symtom som dimsyn, flytande fläckar i synfältet eller fotopsi (se avsnitt 4.8). Detta kan ha måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

Oftalmologisk undersökning, inklusive optisk koherenstomografi (optical coherence tomography, OCT) ska utföras innan behandlingen påbörjas och varannan månad under de första sex månaderna av behandlingen, var tredje månad därefter, och akut när som helst vid synsymtom. För exudativa näthinneavlossningsreaktioner ska riktlinjerna för dosjustering följas (se avsnitt 4.2).

Under genomförandet av den kliniska studien förekom ingen rutinmässig övervakning, inklusive OCT, för att upptäcka asymtomatisk exudativ näthinneavlossning. Incidensen av asymtomatisk exudativ näthinneavlossning med pemigatinib är därför okänd.

Noggrann hänsyn ska tas till patienter som har kliniskt signifikanta medicinska ögonsjukdomar, såsom retinala sjukdomar, inklusive men inte begränsat till, central serös retinopati, makuladegeneration/ retinal degeneration, diabetesretinopati och tidigare näthinneavlossning.

Torra ögon
Pemigatinib kan orsaka torra ögon (se avsnitt 4.8). Patienter ska använda slemhinneskyddande medel för ögonen för att förebygga eller behandla torra ögon efter behov.

Embryofetal toxicitet
Baserat på verkningsmekanismen och resultaten från en reproduktionsstudie på djur (se avsnitt 5.3) kan pemigatinib orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Gravida kvinnor ska även informeras om den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med pemigatinib och under en vecka efter sista dosen. Män med kvinnliga fertila partners ska rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med pemigatinib och under minst en vecka efter sista dosen (se avsnitt 4.6).

Ökad mängd kreatinin i blodet
Pemigatinib kan öka serumkreatinin genom att minska renal tubulär sekretion av kreatinin. Detta kan inträffa på grund av hämning av de renala transportörerna OCT2 och MATE1 och påverkar eventuellt inte glomerulär funktion. Inom den första cykeln ökade serumkreatinin (genomsnittlig ökning med 0,2 mg/dl [18 µmol/l]) och nådde steady-state vid dag 8 och minskade sedan under de 7 dagarna med behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.8). Alternativa markörer för njurfunktion ska övervägas om ihållande förhöjningar av serumkreatinin observeras.

Kombination med protonpumpshämmare
Samtidig användning av pemigatinib och protonpumpshämmare ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Kombination med starka CYP3A4-hämmare
Samtidig användning av pemigatinib och starka CYP3A4-hämmare kräver dosjustering (se avsnitt 4.2 och 4.5). Patienterna ska rådas att undvika att äta grapefrukt och att dricka grapefruktjuice vid behandling med pemigatinib.

Kombination med starka eller måttliga CYP3A4-inducerare
Samtidig användning av pemigatinib och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

CNS-metastas
Eftersom obehandlad eller progressiv hjärn-/CNS-metastas inte var tillåtet i studien, har effekten i denna population inte utvärderats och inga dosrekommendationer kan göras, pemigatinibs penetration av blod-hjärnbarriären förväntas vara låg (se avsnitt 5.3).

Preventivmedel
Baserat på fynd i en djurstudie och dess verkningsmekanism kan Pemazyre orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Fertila kvinnor som behandlas med Pemazyre ska avrådas från att bli gravida och män som behandlas med Pemazyre ska avrådas från att göra en kvinna gravid under behandlingen. En effektiv preventivmedelsmetod ska användas hos fertila kvinnor och hos män med fertila kvinnliga partners under behandling med Pemazyre och under en vecka efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

Graviditetstest
Ett graviditetstest ska genomföras innan behandlingen påbörjas för att utesluta graviditet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på pemigatinib

Starka CYP3A4-hämmare
En stark CYP3A4-hämmare (itrakonazol 200 mg en gång dagligen) ökade det geometriska medelvärdet för AUC för pemigatinib med 88 % (90 % KI av 75 %, 103 %), vilket kan öka incidensen och svårighetsgraden av biverkningar med pemigatinib. För de patienter som tar 13,5 mg pemigatinib en gång dagligen ska dosen minskas till 9 mg en gång dagligen och dosen för patienter som tar 9 mg pemigatinib en gång dagligen ska minskas till 4,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

CYP3A4-inducerare
En stark CYP3A4-inducerare (rifampin 600 mg en gång dagligen) minskade det geometriska medelvärdet för AUC för pemigatinib med 85 % (90 % KI av 84 %, 86 %), vilket kan minska effekten av pemigatinib. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin) ska undvikas under behandling med pemigatinib (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av pemigatinib och johannesört är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Vid behov ska andra enzyminducerare (t.ex. efavirenz) användas under noggrann övervakning.

Protonpumphämmare
Pemigatinibs geometriska genomsnittskvoter (90 % KI) för C_{max} och AUC var 65,3 % (54,7; 78,0) respektive 92,1 % (88,6; 95,8) vid samtidig administrering till friska forskningspersoner med esomeprazol (en protonpumpshämmare) jämfört med enbart pemigatinib. Samtidig administrering av en protonpumpshämmare (esomeprazol) ledde inte till någon kliniskt betydelsefull förändring av exponeringen för pemigatinib.
Hos mer än en tredjedel av patienterna som fick PPI:er (protonpumpshämmare [proton pump inhibitor]) observerades dock en signifikant minskning av exponeringen av pemigatinib. PPI:er ska undvikas hos patienter som får pemigatinib (se avsnitt 4.4).

H2-receptorantagonister
Samtidig administrering av ranitidin ledde inte till någon kliniskt betydelsefull förändring av exponeringen för pemigatinib.

Effekter av pemigatinib på andra läkemedel

Effekt av pemigatinib på CYP2B6-substrat
In vitro-studier tyder på att pemigatinib inducerar CYP2B6. Samtidig administrering av pemigatinib och CYP2B6-substrat (t.ex. cyklofosfamid, ifosfamid, metadon**,** efavirenz) kan minska deras exponering. Noggrann klinisk övervakning rekommenderas när pemigatinib administreras tillsammans med dessa läkemedel eller något CYP2B6-substrat med ett smalt terapeutiskt index.

Effekt av pemigatinib på P-gp-substrat
In vitro är pemigatinib en hämmare av P-gp. Samtidig administrering av pemigatinib och P-gp-substrat (t.ex. digoxin, dabigatran, kolkicin) kan öka deras exponering och därmed deras toxicitet.

Administrering av pemigatinib ska ske minst sex timmar före eller efter administrering av P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor/fertila kvinnor
Baserat på fynd i en djurstudie och dess verkningsmekanism kan pemigatinib orsaka fosterskada när det ges till en gravid kvinna. Fertila kvinnor som behandlas med pemigatinib ska avrådas från att bli gravida och män som behandlas med pemigatinib ska avrådas från att göra en kvinna gravid under behandlingen. En effektiv preventivmedelsmetod ska användas av fertila kvinnor och av män med fertila kvinnliga partners under behandling med pemigatinib och under en vecka efter avslutad behandling. Eftersom effekten av pemigatinib på metabolismen och effekten av preventivmedel inte har undersökts, ska barriärmetoder användas som en andra form av preventivmedel för att undvika graviditet.

Graviditet
Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av pemigatinib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Baserat på djurdata och pemigatinibs farmakologi skall Pemazyre inte användas under graviditet såvida inte tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med pemigatinib. Ett graviditetstest ska genomföras innan behandlingen påbörjas för att utesluta graviditet.

Amning
Det är okänt om pemigatinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Pemazyre och under en vecka efter att behandling avslutats.

Fertilitet
Det finns inga data om pemigatinibs inverkan på fertiliteten hos människa. Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med pemigatinib (se avsnitt 5.3). Baserat på pemigatinibs farmakologi kan nedsatt fertilitet hos män och kvinnor inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pemigatinib har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som trötthet och synstörningar har förknippats med pemigatinib. Försiktighet ska därför iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligaste biverkningarna var hyperfosfatemi (60,5 %), alopeci (49,7 %), diarré (47,6 %), nageltoxicitet (44,9 %), trötthet (43,5 %), illamående (41,5 %), stomatit (38,1 %), förstoppning (36,7 %), dysgeusi (36,1 %), muntorrhet (34,0 %), artralgi (29,9 %), ögontorrhet (27,9 %), hypofosfatemi (23,8 %), torr hud (21,8 %) och palmoplantart erytrodysestesisyndrom (16,3 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var hyponatremi (2,0 %) och förhöjt kreatinin i blodet (1,4 %). Ingen allvarlig biverkning ledde till dosminskning av pemigatinib. En allvarlig biverkning på grund av hyponatremi (0,7 %) ledde till dosavbrott. En allvarlig biverkning på grund av förhöjt kreatinin i blodet (0,7 %) ledde till utsättande av dosen.

Allvarliga ögonbiverkningar var näthinneavlossning (0,7 %), icke-artritisk optisk ischemisk neuropati (0,7 %) och retinal artärocklusion (0,7 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna presenteras i tabell 4. Frekvenskategorierna är mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10) och mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Tabell 4: Biverkningar rapporterade i kliniska studier

Organsystemklass	**Frekvens**	**Biverkningar**
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyponatremi, hyperfosfatemi[a], hypofosfatemi[b]
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dysgeusi
Ögon	Mycket vanliga	Torra ögon
	Vanliga	Exudativ näthinneavlossning[c], punktatkeratit, dimsyn, trichiasis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, stomatit, diarré, förstoppning, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Palmoplantart erytrodysestesisyndrom, nageltoxicitet[d], alopeci, torr hud
	Vanliga	Onormal hårväxt
	Mindre vanliga	Kutan förkalkning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökad mängd kreatinin i blodet

[a] Omfattar hyperfosfatemi och ökad fosforhalt i blodet. Se ”*Hyperfosfatemi*” nedan.
[b] Omfattar hypofosfatemi och sänkt fosforhalt i blodet
[c] Omfattar exudativ näthinneavlossning, näthinneavlossning, avlossning av näthinnepigmentepitel, näthinneförtjockning, subretinal vätska, korioretinala veck, korioretinalt ärr och makulopati. Se nedan ”*Exudativ näthinneavlossning*”.
[d] Omfattar nageltoxicitet, nagelrubbningar, missfärgning av nageln, nageldystrofi, nagelhypertrofi, nagelfåror, nagelinfektion, onykalgi, onykoklasi, onykolys, onykomades, onykomykos och paronyki

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hyperfosfatemi

Hyperfosfatemi rapporterades hos 60,5 % av alla patienter som behandlades med pemigatinib. Hyperfosfatemi över 7 mg/dl (2,26 mmol/l) och 10 mg/dl (3,23 mmol/l) upplevdes av 27,2 % respektive 0,7 % av patienterna. Hyperfosfatemi utvecklas vanligtvis inom de första 15 dagarna. Ingen av reaktionerna var ≥ grad 3 i svårighetsgrad, allvarlig eller ledde till utsättning av pemigatinib. Dosavbrott förekom hos 1,4 % av patienterna och dosminskning hos 0,7 % av patienterna. Dessa resultat antyder att fosfatbegränsning i kosten och/eller administrering av fosfatsänkande behandling tillsammans med en vecka med dosuppehåll var effektiva strategier för att hantera denna måleffekt av pemigatinib.

Rekommendationer för hantering av hyperfosfatemi finns i avsnitt 4.2 och 4.4.

Exudativ (serös) näthinneavlossning

Exudativ näthinneavlossning förekom hos 4,8 % av alla patienter som behandlades med pemigatinib. Reaktionerna var i allmänhet av svårighetsgrad 1 eller 2 (4,1 %). Reaktioner ≥ grad 3 och allvarliga reaktioner omfattade näthinneavlossning hos en patient (0,7 %). Två biverkningar i form av näthinneavlossning (0,7 %) och avlossning av näthinnepigmentepitel (0,7 %) ledde till dosavbrott. Ingen av reaktionerna ledde till dosminskning eller utsättning.

Rekommendationer för behandling av exudativ näthinneavlossning finns i avsnitt 4.2 och 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen information om överdosering av pemigatinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EN02

Pemigatinib är en kinashämmare av FGFR1, 2 och 3 som hämmar FGFR-fosforylering och signalering och minskar cellviabiliteten i celler som uttrycker FGFR-genetiska förändringar, inklusive punktmutationer, amplifieringar och fusioner eller rearrangemang. FGFR2-fusioner/rearrangemang är starka onkogena drivkrafter och är den vanligaste FGFR-förändringen som förekommer, nästan uteslutande, vid 10-16 % av intrahepatiska kolangiokarcinom (cholangiocarcinoma, CCA).

Farmakodynamisk effekt

Serumfosfat
Pemigatinib ökade serumfosfatnivån till följd av FGFR-hämning. I kliniska studier med pemigatinib var fosfatsänkande behandling och dosmodifieringar tillåtna för att hantera hyperfosfatemi (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Kliniska studier
FIGHT-202 var en öppen, singelarmad multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet av Pemazyre hos tidigare behandlade patienter med lokalt framskridet/metastaserande eller kirurgiskt icke-resekterbart kolangiokarcinom. Effektpopulationen består av 108 patienter (107 patienter med intrahepatisk sjukdom) som hade progredierat efter minst en tidigare behandling och med FGFR2-fusion eller FGFR2-rearrangemang, enligt vad som fastställts av testet som utfördes på ett centralt laboratorium.

Patienterna fick Pemazyre i 21-dagarscykler bestående av 13,5 mg oral dos en gång dagligen i 14 dagar, följt av 7 dagars behandlingsavbrott. Pemazyre administrerades fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. De viktigaste effektresultatmåtten var objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) och varaktighet för respons (duration of response, DoR), enligt beslut av oberoende granskningskommitté (independent review committee, IRC) enligt utvärderingskriterierna vid solida tumörer (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1.

Medianåldern var 55,5 år (intervall: 26 till 77 år), 23,1 % var ≥ 65 år, 61,1 % var kvinnor och 73,1 % var kaukasier. De flesta (95,4 %) patienter hade en funktionsstatus enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vid baslinjen på 0 (42,6 %) eller 1 (52,8 %). Alla patienter hade fått minst en tidigare linje med systemisk behandling, 27,8 % hade fått två tidigare linjer med behandling och 12,0 % hade fått tre eller fler tidigare linjer med behandling. 96 % av patienterna hade tidigare fått platinabaserad behandling, inklusive 78 % som tidigare fått gemcitabin/cisplatin.

Effektresultaten sammanfattas i tabell 5.

Mediantiden till respons var 2,69 månader (intervall 0,7–16,6 månader).

Tabell 5: Effektresultat

	Kohort A (FGFR2-fusion eller rearrangemang) Utvärderbar population med avseende på effekt (N = 108)
ORR (95 % KI)	37,0 % (27,94; 46,86)
Fullständig respons (Complete Response, CR) (N)	2,8 % (3)
Partiell respons (PR) (N)	34,3 % (37)
Medianvaraktighet för respons (månader) (95 % KI)[a]	9,13 (6,01; 14,49)
Kaplan-Meier-uppskattningar av varaktighet för respons (95 % KI)	
3 månader	100,0 (100,0; 100,0)
6 månader	67,8 (50,4; 80,3)
9 månader	50,5 (33,3; 65,4)
12 månader	41,2 (24,8; 56,8)

ORR - CR + PR
KI = Konfidensintervall
Obs! Data är från IRC enligt RECIST v1.1, och fullständiga och partiella responser är bekräftade.
[a] 95 % KI beräknades med Brookmeyer-Crowley-metoden

Äldre patienter
I den kliniska studien av pemigatinib var 23,1 % av patienterna 65 år och äldre och 4,6 % av patienterna var 75 år och äldre. Ingen skillnad i effektrespons upptäcktes mellan dessa patienter och patienter < 65 år.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Pemazyre för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av kolangiokarcinom. (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemigatinib uppvisar linjär farmakokinetik i dosintervallet 1 till 20 mg. Efter oral administrering av Pemazyre 13,5 mg en gång dagligen uppnåddes steady-state efter fyra dagar med en geometrisk genomsnittlig ackumuleringskvot på 1,6. Det geometriska medelvärdet för $AUC_{0\text{-}24\ tim}$ vid steady-state var 2 620 nM·h (54 % variationskoefficient [coefficient of variation, CV]) och C_{max} var 236 nM (56 % CV) för 13,5 mg en gång dagligen.

Absorption
Mediantiden för att uppnå maximal plasmakoncentration (t_{max}) var 1 till 2 timmar.
Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för pemigatinib observerades efter administrering av en fettrik och kaloririk måltid (800 till 1 000 kalorier där cirka 50 % av den totala kalorihalten i måltiden kom från fett) hos patienter med cancer.

Distribution
Pemigatinib binds till 90,6 % till humana plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. Den uppskattade skenbara distributionsvolymen var 235 l (60,8 %) hos patienter med cancer.

Metabolism
Pemigatinib metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4 *in vitro*. Efter oral administrering av en singeldos på 13,5 mg radioaktivt märkt pemigatinib var oförändrat pemigatinib den huvudsakliga

läkemedelsrelaterade delen i plasma och inga metaboliter > 10 % av den totala cirkulerande radioaktiviteten observerades.

Eliminering
Efter oral administrering av pemigatinib 13,5 mg en gång dagligen till patienter med cancer var den geometriska genomsnittliga elimineringshalveringstiden (t½) 15,4 (51,6 % CV) timmar och geometrisk genomsnittlig skenbar clearance (CL/F) var 10,6 l/h (54 % CV).

Utsöndring
Efter en oral singeldos av radioaktivt märkt pemigatinib återfanns 82,4 % av dosen i avföring (1,4 % i oförändrad form) och 12,6 % i urin (1 % i oförändrad form).

Nedsatt njurfunktion
Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för pemigatinib utvärderades i en studie av nedsatt njurfunktion hos forskningspersoner med normal njurfunktion (GFR ≥ 90 ml/min), gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min och som inte stod på hemodialys) och njursjukdom i slutstadiet (ESRD) (GFR < 30 ml/min och som stod på hemodialys). Hos forskningspersoner med gravt nedsatt njurfunktion var de geometriska medelkvoterna (90 % KI) jämfört med normala kontroller 64,6 % (44,1 %, 94,4 %) för C_{max} och 159 % (95,4 %, 264 %) för $AUC_{0-\infty}$. Hos forskningspersoner med ESRD före hemodialys var de geometriska medelvärdena (90 % KI) 77,5 % (51,2 %, 118 %) för C_{max} och 76,8 % (54,0 %, 109 %) för $AUC_{0-\infty}$. Hos deltagare med ESRD efter hemodialys var dessutom de geometriska medelvärdena (90 % KI) 90,0 % (59,3 %, 137 %) för C_{max} och 91,3 % (64,1 %, 130 %) för $AUC_{0-\infty}$. Baserat på dessa resultat ska dosen av pemigatinib minskas för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för pemigatinib utvärderades i en studie av nedsatt leverfunktion hos forskningspersoner med normal leverfunktion, måttligt (Child-Pugh klass B) och gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion. Hos forskningspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var de geometriska medelkvoterna (90 % KI) jämfört med normala kontroller 96,7 % (59,4 %, 157 %) för C_{max} och 146 % (100 %, 212 %) för $AUC_{0-\infty}$. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion var den geometriska medelkvoten (Geometric Mean Ratio, GMR) (90 % KI) 94,2 % (68,9 %, 129 %) för C_{max} och 174 % (116 %, 261 %) för $AUC_{0-\infty}$. Baserat på dessa resultat rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen av pemigatinib ska dock minskas för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Interaktioner

CYP-substrat
Pemigatinib vid kliniskt relevanta koncentrationer är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller en inducerare av CYP1A2 eller CYP3A4.

Transportörer
Pemigatinib är ett substrat av både P-gp och BCRP. P-gp- eller BCRP-hämmare förväntas inte påverka pemigatinibexponeringen vid kliniskt relevanta koncentrationer.

In vitro är pemigatinib en hämmare av OATP1B3, OCT2 och MATE1. Hämning av OCT2 kan öka serumkreatinin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet
De mest framträdande fynden efter administrering av upprepad dos av pemigatinib till både råttor och apor tillskrevs den avsedda farmakologin för pemigatinib (hämning av FGFR1, FGFR2 och FGFR3), inklusive hyperfosfatemi, fyseal dysplasi och mineralisering av mjukvävnad; vissa av dessa fynd observerades vid exponeringar (AUC) som var lägre än terapeutiska. Mineralisering observerades i

flera vävnader, inklusive njurar, mage, artärer, äggstockar (endast apor) och ögon (hornhinna, endast råtta). Mineralisering av mjukvävnad var inte reversibel, medan fyseal- och broskfynd var reversibla. Dessutom observerades förändringar i benmärgen (råttor) och njurlesioner.

Gentoxicitet
Pemigatinib var inte mutagent i ett bakteriellt mutagenicitetstest och inte heller klastogent i ett *in vitro* kromosomavvikelsetest och resulterade inte i induktion av benmärgsmikrokärnor i ett *in vivo* mikrokärntest på råtta.

Karcinogenicitet
Karcinogenicitetsstudier med pemigatinib har inte genomförts.

Försämrad fertilitet
Inga specifika djurstudier med pemigatinib för att utvärdera effekter av pemigatinib på fertiliteten har utförts. I toxicitetsstudier med upprepad dosering resulterade oral administrering av pemigatinib inte i några dosrelaterade biverkningar på manliga och kvinnliga fortplantningsorgan.

Utvecklingstoxicitet
Hos råttor resulterade administrering av pemigatinib med ≥ 0,3 mg/kg/dag under organogenesperioden i 100 % postimplantationsförlust. Vid 0,1 mg/kg/dag observerades en ökning av skelettmissbildningar hos fostret och större blodkärlsvariationer, minskad benbildning och minskad fostervikt. Exponeringen vid den dosen är cirka 20 % av den kliniska exponeringen vid den maximala rekommenderade dosen till människa på 13,5 mg baserat på AUC.

Säkerhetsfarmakologi
In vitro visade pemigatinib en IC50 för hERG-hämning > 8 µM (högsta möjliga koncentration baserat på löslighet), vilket är > 360-faldigt högre än obundet C_{max} vid klinisk steady-state vid dosen 13,5 mg. *In vivo* sågs inga negativa fynd i säkerhetsfarmakologiska bedömningar av pemigatinib, inklusive *in vivo*-studier av det respiratoriska systemets eller centrala nervsystemets funktion hos råttor och kardiovaskulära studier hos apor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E-460)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat (E-572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aluminium-blister innehållande 14 tabletter. Kartong innehållande 14 eller 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 mars 2021
Datum för den senaste förnyelsen: 16 februari 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu, och på Läkemedelsverkets webbplats http://www.lakemedelsverket.se.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14.a(4) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	**Förfallodatum**
För att bekräfta nytta-riskförhållandet för Pemazyre hos vuxna med lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom med fusion eller rearrangemang av fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (FGFR2) som har progredierat efter minst en tidigare linjes systemisk behandling, ska innehavaren av godkännandet för försäljning sända in resultat av FIGHT-302 (INCB 54828-302), en fas 3-studie som jämför effekten och säkerheten för pemigatinib med kemoterapi bestående av gemcitabin plus cisplatin hos vuxna med oresektabelt eller metastaserande kolangiokarcinom med FGFR2-rearrangemang.	April 2026
För att bekräfta nytta-riskförhållandet för Pemazyre hos vuxna med lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom med fusion eller rearrangemang av fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (FGFR2) som har progredierat efter minst en tidigare linjes systemisk behandling, ska innehavaren av godkännandet för försäljning sända in resultat av CIBI375A201, en fas 2-studie som utvärderar effekten och säkerheten för pemigatinib hos forskningspersoner med kirurgiskt oresektabelt och lokalt framskridet, recidiverande eller metastaserande gallgångskarcinom med fusion eller rearrangemang av FGFR2 som inte svarat på minst en tidigare systemisk behandling.	April 2026
För att bekräfta nytta-riskförhållandet för Pemazyre hos vuxna med lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom med fusion eller rearrangemang av fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (FGFR2) som har progredierat efter minst en tidigare linjes systemisk behandling, ska innehavaren av godkännandet för försäljning sända in resultat av en fas 2-studie som utvärderar effekten och säkerheten för pemigatinib hos vuxna med oresektabelt eller metastaserande kolangiokarcinom med FGFR2-rearrangemang som inte svarat på tidigare behandling.	December 2031

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemazyre 4,5 mg tabletter
pemigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 4,5 mg pemigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Pemazyre 4,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemazyre 4,5 mg tabletter
pemigatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Incyte Biosciences Distribution B.V. (som Incyte logotypen)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemazyre 9 mg tabletter
pemigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 9 mg pemigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Pemazyre 9 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemazyre 9 mg tabletter
pemigatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Incyte Biosciences Distribution B.V. (som Incyte logotypen)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemazyre 13,5 mg tabletter
pemigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 13,5 mg pemigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Pemazyre 13,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemazyre 13,5 mg tabletter
pemigatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Incyte Biosciences Distribution B.V. (som Incyte logotypen)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Pemazyre 4,5 mg tabletter
Pemazyre 9 mg tabletter
Pemazyre 13,5 mg tabletter
pemigatinib

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Pemazyre är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Pemazyre
3. Hur du tar Pemazyre
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pemazyre ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pemazyre är och vad det används för

Pemazyre innehåller den aktiva substansen pemigatinib, som tillhör en grupp cancerläkemedel som kallas tyrosinkinashämmare. Det blockerar effekten av proteiner i cellen som kallas fibroblasttillväxtfaktorreceptor typ 1, 2 och 3 (FGFR1, FGFR2 och FGFR3) som hjälper till att reglera celltillväxt. Cancerceller kan ha en onormal form av detta protein. Genom att blockera FGFR kan pemigatinib förhindra tillväxten av sådana cancerceller.

Pemazyre används:
- för att behandla vuxna med gallgångscancer (även kallat kolangiokarcinom) vars cancerceller har en onormal form av FGFR2-protein, och
- när cancern har spridit sig till andra delar av kroppen eller inte kan avlägsnas genom operation, och
- när behandling med andra läkemedel inte längre fungerar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Pemazyre

Ta inte Pemazyre
- om du är allergisk mot pemigatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du använder johannesört, ett traditionellt växtbaserat läkemedel för att behandla lätt nedstämdhet

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Pemazyre om du har:
- fått veta att du har en ökning eller minskning av ett mineral i blodet som kallas fosfor

- syn- eller ögonproblem
- kraftigt nedsatt leverfunktion. Din behandling kan behöva justeras.
- kraftigt nedsatt njurfunktion. Din behandling kan behöva justeras.
- cancerceller som har spridit sig till hjärnan eller ryggmärgen.

Ögonundersökningar rekommenderas:
- innan behandling med Pemazyre påbörjas
- varannan månad under de första sex månaderna av behandling
- var tredje månad därefter eller omedelbart om några synsymtom uppstår, inklusive ljusblixtar, synstörningar eller mörka fläckar.

Tala omedelbart om för din läkare om du får några synrelaterade symtom.

Du bör också använda smörjande eller återfuktande ögondroppar eller geler för att förebygga eller behandla torra ögon.

Pemazyre kan skada ett foster. Ett effektivt preventivmedel måste användas under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen av Pemazyre hos fertila kvinnor och hos män med kvinnliga fertila partners.

Barn och ungdomar
Pemazyre ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år. Det är inte känt om det är säkert och effektivt i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Pemazyre
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska särskilt tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel så att läkaren kan avgöra om din behandling behöver ändras:
- **johannesört**: ett traditionellt växtbaserat läkemedel för att behandla lätt nedstämdhet**.** Du **får inte** ta johannesört under behandling med Pemazyre.
- läkemedel med namn på aktiva substanser som slutar med ”**prazol**”: de används för att minska frisättningen av magsyra. Undvik att använda dessa läkemedel under behandling med Pemazyre.
- **itrakonazol**: ett läkemedel mot svampinfektioner
- **rifampicin**: ett läkemedel mot tuberkulos eller vissa andra infektioner
- **karbamazepin**, **fenytoin**, **fenobarbital**, **primidon**: läkemedel mot epilepsi
- **efavirenz**: läkemedel mot hiv-infektion
- **cyklofosfamid**, **ifosfamid**: andra läkemedel mot cancer
- **metadon**: ett läkemedel för behandling av svår smärta eller för att hantera beroende
- **digoxin**: ett läkemedel för behandling av hjärtsjukdom
- **dabigatran**: ett läkemedel för att förebygga blodproppar
- **kolkicin**: ett läkemedel för behandling av giktanfall.

Pemazyre med mat och dryck
Undvik att äta grapefrukt och att dricka grapefruktjuice medan du använder detta läkemedel.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Graviditet**
  Pemazyre kan skada det ofödda barnet och ska inte användas under graviditet om inte din läkare säger något annat. Ett graviditetstest ska genomföras innan behandlingen påbörjas.

- **Preventivmedelsrådgivning för män och kvinnor**
  Kvinnor som behandlas med Pemazyre ska inte bli gravida. Kvinnor som kan bli gravida måste därför använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen av Pemazyre. Tala med din läkare om det lämpligaste preventivmedlet för dig.
  Män ska undvika att göra en kvinna gravid. De måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen av Pemazyre.
- **Amning**
  Amma inte under behandling med Pemazyre och under minst en vecka efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner
Pemazyre kan orsaka biverkningar som trötthet eller synstörningar. Kör inte bil och använd inte maskiner om detta inträffar.

3. Hur du tar Pemazyre

Behandling med Pemazyre ska inledas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av gallgångscancer. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är
1 tablett Pemazyre 13,5 mg som tas en gång dagligen i 14 dagar, följt av 7 dagar utan att ta Pemazyre.

Behandlingen fortsätter med samma 14-dagarsmönster med Pemazyre en gång dagligen, följt av 7 dagars behandlingsavbrott. Ta inte Pemazyre under de 7 dagarna utan behandling. Din läkare kommer att justera dosen eller avbryta behandlingen om det behövs.

Användning
Svälj tabletten hel med ett glas vatten vid samma tidpunkt varje dag. Pemazyre kan tas tillsammans med mat eller mellan måltider.
Tabletterna ska inte krossas, tuggas, delas eller lösas upp.

Användningstid
Ta Pemazyre så länge som läkaren ordinerat det.

Om du har tagit för stor mängd av Pemazyre
Tala om för din läkare om du har tagit större mängd av Pemazyre än vad du borde ha gjort.

Om du har glömt att ta Pemazyre
Om du missar en dos av Pemazyre med 4 timmar eller mer, eller om du kräks efter att ha tagit Pemazyre, ta inte en till Pemazyre tablett för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos av Pemazyre vid planerad tid.

Om du slutar att ta Pemazyre
Sluta inte att ta Pemazyre utan att diskutera det med din läkare, eftersom detta kan minska framgången med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av de allvarliga biverkningarna nedan. Dessa biverkningar kan förekomma med följande frekvens:

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer):
- låg natriumhalt i blodet; symtomen inkluderar minskad förmåga att tänka, huvudvärk, illamående, dålig balans, förvirring, krampanfall, koma
- blodprover som visar ökning av kreatinin, vilket kan tyda på njurproblem; vanligtvis orsakar förhöjt kreatinin inte symtom, men symtom på njurproblem kan omfatta illamående och förändringar i urinering

Andra biverkningar kan förekomma med följande frekvenser**:**

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer)
- höga eller låga fosfatnivåer i blodprover
- smakrubbningar
- torra ögon
- illamående
- inflammation i munslemhinnan
- diarré
- förstoppning
- muntorrhet
- hudreaktioner med rodnad, svullnad och smärta på handflator och fotsulor, så kallat hand-fotsyndrom
- nageltoxicitet, inklusive naglar som lossnar från nagelbädden, nagelsmärta, nagelblödning, naglarna går sönder, färg- eller strukturförändringar i naglarna, infekterad hud runt nageln
- håravfall
- torr hud
- ledsmärta
- trötthet

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)
- vätskeansamling under näthinnan (det ljuskänsliga lagret på baksidan av ögat)
- inflammation i hornhinnan (det genomskinliga yttre ögonlagret)
- försämrad syn
- ögonfransförändringar inklusive onormalt långa ögonfransar, inåtväxande ögonfransar
- onormal hårväxt

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)
- utfällning av kalciumsalter som visar sig som hårda knottror, knölar eller plack i eller under huden var som helst på kroppen och som kan orsaka smärta och sårbildning

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pemazyre ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före det utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan och efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga speciella förvaringsbetingelser.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är pemigatinib.
  Varje 4,5 mg tablett innehåller 4,5 mg pemigatinib.
  Varje 9 mg tablett innehåller 9 mg pemigatinib.
  Varje 13,5 mg tablett innehåller 13,5 mg pemigatinib.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pemazyre 4,5 mg tabletter är runda, vita till benvita, präglade med ”I” på ena sidan och ”4.5” på den andra.

Pemazyre 9 mg tabletter är ovala, vita till benvita, präglade med ”I” på ena sidan och ”9” på den andra.

Pemazyre 13,5 mg tabletter är runda, vita till benvita, präglade med ”I” på ena sidan och ”13.5” på den andra.

Tabletterna tillhandahålls i blisterkartor innehållande 14 tabletter. Kartong innehållande 14 eller 28 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

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

Denna bipacksedel ändrades senast {**MM/ÅÅÅÅ**}.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.
Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: https://www.ema.europa.eu.