

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemazyre 4,5 mg tablety
Pemazyre 9 mg tablety
Pemazyre 13,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pemazyre 4,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pemigatinibum 4,5 mg.

Pemazyre 9 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pemigatinibum 9 mg.

Pemazyre 13,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pemigatinibum 13,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Pemazyre 4,5 mg tablety

Kulatá (5,8 mm), bílá až téměř bílá tableta s vyraženým „I“ na jedné straně a „4.5“ na druhé straně.

Pemazyre 9 mg tablety

Oválná (10 × 5 mm), bílá až téměř bílá tableta s vyraženým „I“ na jedné straně a „9“ na druhé straně.

Pemazyre 13,5 mg tablety

Kulatá (8,5 mm), bílá až téměř bílá tableta s vyraženým „I“ na jedné straně a „13.5“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monoterapie přípravkem Pemazyre je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s karcinomem žlučových cest.

Stav pozitivity fúze FGFR 2 musí být znám před zahájením léčby přípravkem Pemazyre. Hodnocení pozitivity fúze FGFR 2 ve vzorku nádoru má být provedeno pomocí vhodného diagnostického testu.

Dávkování

Doporučená dávka je 13,5 mg pemigatinibu jednou denně po dobu 14 dnů a poté 7 dnů bez léčby.

Pokud dojde k opoždění dávky pemigatinibu o 4 nebo více hodin nebo pokud dojde po užití dávky ke zvracení, nesmí být podána další dávka a podávání má být obnoveno s další plánovanou dávkou.

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud se u pacienta neprokáže progresse onemocnění nebo nepřijatelná toxicita.

U všech pacientů má být zahájena nízkofosfátová dieta, když je hladina fosfátů v séru > 5,5 mg/dl a když je hladina > 7 mg/dl, má se zvážit přidání léčby snižující hladinu fosfátů. Dávka léčby snižující hladinu fosfátů se má upravovat, dokud se hladina fosfátů v séru nevrátí na hodnotu < 7 mg/dl. Dlouhodobá hyperfosfatemie může způsobit precipitaci kalciumfosfátových krystalů, která může vést k hypokalcemii, mineralizaci měkkých tkání, svalovým křečím, záchvatové aktivitě, prodloužení QT intervalu a arytmiím (viz bod 4.4).

Během přestávek v léčbě přípravkem Pemazyre, nebo pokud hladina fosfátů v séru klesne pod normální úroveň, je třeba zvážit přerušení léčby snižující hladinu fosfátů a diety. Těžká hypofosfatemie může být doprovázena zmateností, záchvaty, fokálními neurologickými nálezy, srdečním selháním, respiračním selháním, svalovou slabostí, rbdomyolýzou a hemolytickou anémií (viz bod 4.4).

Úprava dávky v důsledku lékové interakce

Souběžné užívání pemigatinibu se silnými inhibitory CYP3A4

Během léčby pemigatinibem je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4, včetně grapefruitového džusu. Pokud je současné podávání se silným inhibitorem CYP3A4 nezbytné, dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně má být snížena na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně má být snížena na 4,5 mg jednou denně (viz body 4.4 a 4.5).

Zvládání toxických účinků

Pro zvládání toxicity je třeba zvážit úpravu dávky nebo přerušení podávání.

Úrovně snížení dávky pemigatinibu jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úrovně snížení dávky pemigatinibu

Dávka	Úrovně snížení dávky	
	První	Druhá
13,5 mg perorálně jednou denně po dobu 14 dnů, následovaných 7 dny bez léčby	9 mg perorálně jednou denně po dobu 14 dnů, následovaných 7 dny bez léčby	4,5 mg perorálně jednou denně po dobu 14 dní, následovaných 7 dny bez léčby

Pokud pacient není schopen tolerovat dávku 4,5 mg pemigatinibu jednou denně, má být léčba trvale ukončena.

Úpravy dávky v případě hyperfosfatemie jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Úpravy dávky v případě hyperfosfatemie

Nežádoucí účinek	modifikace dávky pemigatinibu
> 5,5 mg/dl – ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> v podávání pemigatinibu se pokračuje v současné dávce.
> 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> léčba pemigatinibem pokračuje v současné dávce, zahájí se léčba snižující hladinu fosfátů, fosfáty v séru se monitorují každý týden, dávka léčby snižující hladinu fosfátů se upravuje podle potřeby, dokud se hladina nevrátí na hodnotu < 7 mg/dl. pozastaví se podávání pemigatinibu, pokud se hladina nevrátí na hodnotu < 7 mg/dl během 2 týdnů od zahájení léčby snižující hladinu fosfátů. Léčba pemigatinibem s léčbou snižující hladinu fosfátů se má znovu zahájit ve stejné dávce, pokud se hladina vrátí na hodnotu < 7 mg/dl. Při recidivě hladiny fosfátu v séru na hodnotu > 7 mg/dl při léčbě snižující hladinu fosfátů je třeba snížit dávku pemigatinibu o 1 úroveň.
> 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> léčba pemigatinibem pokračuje na současné dávce, zahájí se léčba snižující hladinu fosfátů, fosfáty v séru se monitorují každý týden, dávka léčby snižující hladinu fosfátů se upravuje podle potřeby, dokud se hladina nevrátí na hodnotu < 7 mg/dl. pemigatinib se vysadí, pokud zůstávají hladiny > 10 mg/dl po dobu 1 týdne. Pokud je hladina fosfátu v séru < 7 mg/dl, je třeba léčbu pemigatinibem a léčbu snižující hladinu fosfátů znovu zahájit dávkou o 1 úroveň nižší. Pokud po 2 sníženích dávky dojde k recidivě hladiny fosfátů v séru > 10 mg/dl, je třeba pemigatinib trvale vysadit.

Úpravy dávky kvůli seróznímu odchlípení sítnice jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Úpravy dávky pro serózní odchlípení sítnice

Nežádoucí účinek	modifikace dávky pemigatinibu
Asymptomatický	<ul style="list-style-type: none"> v podávání pemigatinibu se pokračuje v současné dávce. Monitorování se provádí tak, jak je popsáno v bodě 4.4.
Středně těžké snížení zrakové ostrosti (nejlepší korigovaná zraková ostrost 20/40 nebo lepší nebo zhoršené vidění ≤ 3 řádky oproti výchozímu stavu); omezení instrumentálních aktivit každodenního života	<ul style="list-style-type: none"> pemigatinib se vysadí až do vyřešení. Pokud dojde ke zlepšení při následném vyšetření, pokračuje se v podávání pemigatinibu na nižší úrovni dávky. Pokud se znovu objeví, příznaky přetrvávají nebo se vyšetření nezlepší, má být na základě klinického stavu zvaženo trvalé vysazení pemigatinibu.
Výrazné snížení zrakové ostrosti (nejlepší korigovaná zraková ostrost horší než 20/40 nebo zhoršené vidění > 3 řádky oproti výchozímu stavu až do 20/200), omezení každodenních činností	<ul style="list-style-type: none"> pemigatinib se vysadí až do vyřešení. Pokud dojde ke zlepšení při následném vyšetření, může být pemigatinib obnoven dávkou o 2 úrovně nižší. Pokud se znovu objeví, příznaky přetrvávají nebo se vyšetření nezlepší, zvaží se na základě klinického stavu trvalé vysazení pemigatinibu.
Zraková ostrost horší než 20/200 na postiženém oku; omezení každodenních činností	<ul style="list-style-type: none"> pemigatinib se vysadí až do vyřešení. Pokud dojde ke zlepšení při následném vyšetření, může být pemigatinib obnoven dávkou o 2 úrovně nižší. Pokud se znovu objeví, příznaky přetrvávají nebo se vyšetření nezlepší, zvaží se na základě klinického stavu trvalé vysazení pemigatinibu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Dávka pemigatinibu je stejná u starších pacientů jako u mladších dospělých pacientů (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním onemocněním ledvin (end stage renal disease, ESRD) na hemodialýze není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně sníží na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně se sníží na 4,5 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně sníží na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně se sníží na 4,5 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Pemazyre u pacientů do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Pemazyre je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu. Pacienti nemají tablety drtit, žvýkat, dělit nebo rozpouštět. Pemigatinib lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání s třezalkou tečkovanou (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperfosfatemie

Hyperfosfatemie je farmakodynamický účinek, který se očekává při podávání pemigatinibu (viz bod 5.1). Dlouhodobá hyperfosfatemie může způsobit precipitaci kalciumfosfátových krystalů, která může vést k hypokalcemii, mineralizaci měkkých tkání, anemii, sekundární hyperparatyreóze, svalovým křečím, záchvatové aktivitě, prodloužení QT intervalu a arytmií (viz bod 4.2). Při léčbě pemigatinibem byla pozorována mineralizace měkkých tkání, včetně kožní kalcifikace, kalcinózy a neuremické kalcifylaxe.

Doporučení pro léčbu hyperfosfatemie zahrnují omezení fosfátů ve stravě, podávání léčby snižující hladinu fosfátů a v případě potřeby úpravu dávky (viz bod 4.2).

Během léčby pemigatinibem užívalo 19 % pacientů léčbu snižující hladinu fosfátů (viz bod 4.8).

Hypofosfatemie

Během přestávky v léčbě pemigatinibem, nebo pokud hladina fosfátů v séru klesne pod normální úroveň, je třeba zvážit přerušení léčby snižující hladinu fosfátů a diety. Těžká hypofosfatemie může být doprovázena zmateností, záchvaty, fokálními neurologickými nálezy, srdečním selháním, respiračním selháním, svalovou slabostí, rhabdomyolýzou a hemolytickou anémií (viz bod 4.2). Hypofosfatemie byla ≥ 3 . stupně u 14,3 % účastníků. Žádná z těchto příhod nebyla závažná, nevedla k ukončení léčby ani ke snížení dávky. K přerušení dávky došlo u 1,4 % účastníků.

U pacientů s hyperfosfatemií nebo hypofosfatemií se doporučuje další pečlivé sledování a kontroly týkající se dysregulace mineralizace kostí.

Serózní odchlípení sítnice

Pemigatinib může způsobit serózní odchlípení sítnice, které se může projevit příznaky jako rozmazané vidění, sklivcové zákalky nebo fotopsie (viz bod 4.8). To může mít středně těžký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

Oftalmologické vyšetření, včetně optické koherentní tomografie (optical coherent tomography, OCT) se má provést před zahájením léčby a každé 2 měsíce po dobu prvních 6 měsíců léčby, každé 3 měsíce poté a urgentně kdykoli z důvodu vizuálních příznaků. V případě serózního odchlípení sítnice je třeba dodržovat pokyny pro úpravu dávky (viz bod 4.2).

Během provádění klinické studie nebylo prováděno rutinní monitorování, včetně OCT, kvůli detekci asymptomatického serózního odchlípení sítnice, proto není výskyt asymptomatického serózního odchlípení sítnice při podávání pemigatinibu znám.

Je třeba pečlivě zvážit léčbu pacientů, kteří mají klinicky významné oční poruchy, jako jsou poruchy sítnice, mimo jiné včetně centrální serózní retinopatie, makulární/retinální degenerace, diabetické retinopatie a předchozího odchlípení sítnice.

Suché oči

Pemigatinib může způsobovat suché oči (viz bod 4.8). Pacienti mají používat oční demulcenty, aby předcházeli nebo případně léčili suché oči.

Embryofetální toxicita

Na základě mechanismu účinku a nálezů v reprodukční studii na zvířatech (viz bod 5.3) může pemigatinib způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotné ženě. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby během léčby pemigatinibem a ještě 1 týden po podání poslední dávky přípravku používaly účinnou antikoncepci. Pacienti mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku musí být poučeni, aby během léčby pemigatinibem a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce přípravku používali účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Zvýšená hladina kreatininu v krvi

Pemigatinib může zvyšovat sérový kreatinin snížením renální tubulární sekrece kreatininu, k čemuž může dojít v důsledku inhibice renálních transportérů OCT2 a MATE1 a nemusí ovlivnit funkci glomerulů. Během prvního cyklu se sérový kreatinin zvýšil (průměrné zvýšení o 0,2 mg/dl) a dosáhl ustáleného stavu do 8. dne a poté se snížil během 7 dnů bez léčby (viz bod 4.8). Pokud je pozorováno přetrvávající zvýšení sérového kreatininu, je třeba zvážit alternativní markery funkce ledvin.

Kombinace s inhibitory protonové pumpy

Je třeba se vyhnout současnému podávání pemigatinibu s inhibitory protonové pumpy (viz bod 4.5).

Kombinace se silnými inhibitory CYP3A4

Současné podávání pemigatinibu se silnými inhibitory CYP3A4 vyžaduje úpravu dávky (viz body 4.2 a 4.5). Pacienty je třeba upozornit, aby se během užívání pemigatinibu vyhnuli konzumaci grapefruitů nebo pití grapefruitové šťávy.

Kombinace se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4

Současné podávání pemigatinibu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Metastázy v CNS

Vzhledem k tomu, že v této studii nebyly povoleny neléčené nebo progredující metastázy v mozku/CNS, účinnost u této populace nebyla hodnocena a nelze učinit žádná doporučení týkající se dávkování, nicméně se očekává, že penetrace pemigatinibu hematoencefalickou bariérou bude nízká (viz bod 5.3).

Antikoncepce

Na základě zjištění ve studii na zvířatech a mechanismu účinku může přípravek Pemazyre způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotné ženě. Ženy ve fertilním věku léčené přípravkem Pemazyre musí být poučeny, aby neotěhotněly, a muži léčení přípravkem Pemazyre musí být poučeni, aby během léčby nepočali dítě. U žen ve fertilním věku a u mužů s partnerkami ve fertilním věku je nutné během léčby přípravkem Pemazyre a po dobu 1 týdne po ukončení léčby používat účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Těhotenský test

Před zahájením léčby má být proveden těhotenský test, aby se vyloučilo těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky dalších léčivých přípravků na pemigatinib

Silné inhibitory CYP3A4

Silný inhibitor CYP3A4 (itakonazol 200 mg jednou denně) zvýšil geometrický průměr AUC pemigatinibu o 88 % (90 % CI 75 %, 103 %), což může zvýšit výskyt a závažnost nežádoucích účinků pemigatinibu. U pacientů, kteří užívají 13,5 mg pemigatinibu jednou denně, má být dávka snížena na 9 mg jednou denně a u pacientů, kteří užívají 9 mg pemigatinibu jednou denně, se dávka sníží na 4,5 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Induktory CYP3A4

Silný induktor CYP3A4 (rifampicin 600 mg jednou denně) snížil geometrický průměr AUC pemigatinibu o 85 % (90 % CI 84 %, 86 %), což může snížit účinnost pemigatinibu. Během léčby pemigatinibem je třeba se vyhnout současnému užívání silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin) (viz bod 4.4). Souběžné podávání pemigatinibu s třezalkou tečkovanou je kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud je to nutné, mají se jiné induktory enzymů (např. efavirenz) používat pod pečlivým dohledem.

Inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors, PPI)

Poměry geometrického průměru pemigatinibu (90 % CI) pro C_{max} a AUC byly 65,3 % (54,7, 78,0), resp. 92,1 % (88,6, 95,8) u zdravých subjektů při současném podávání s esomeprazolem (inhibitorem protonové pumpy) ve srovnání se samotným pemigatinibem. Současné podávání inhibitoru protonové pumpy (esomeprazolu) nevedlo ke klinicky významné změně expozice pemigatinibu. Nicméně u více než jedné třetiny pacientů, kterým byly podávány PPI, bylo pozorováno významné snížení expozice pemigatinibu. U pacientů užívajících pemigatinib je třeba se vyhnout PPI (viz bod 4.4).

Antagonisté H₂-receptorů

Současné podávání ranitidinu nevedlo ke klinicky významné změně expozice pemigatinibu.

Účinky pemigatinibu na další léčivé přípravky

Účinek pemigatinibu na substráty CYP2B6

Studie in vitro naznačují, že pemigatinib indukuje CYP2B6. Současné podávání pemigatinibu se substráty CYP2B6 (např. cyklofosfamid, ifosfamid, methadon, efavirenz) může snížit jejich expozici. Při podávání pemigatinibu s těmito léčivými přípravky nebo jakýmkoli substrátem CYP2B6 s úzkým terapeutickým indexem se doporučuje pečlivé klinické sledování.

Účinek pemigatinibu na substráty P-gp

In vitro je pemigatinib inhibitorem P-gp. Současné podávání pemigatinibu se substráty P-gp (např. digoxin, dabigatran, kolchicin) může zvýšit jejich expozici a tím i jejich toxicitu. Podání pemigatinibu má být odděleno dobou nejméně 6 hodin před nebo po podání substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen/ženy ve fertilním věku

Na základě zjištění ve studii na zvířatech a mechanismu účinku může pemigatinib způsobit poškození plodu, pokud je podán těhotné ženě. Ženy ve fertilním věku, které jsou léčeny pemigatinibem, musí být poučeny, aby neotěhotněly, a muži léčení pemigatinibem musí být poučeni, aby během léčby nepočali dítě. U žen ve fertilním věku a u mužů s partnerkami ve fertilním věku je během léčby pemigatinibem a po dobu 1 týdne po ukončení léčby nutné používat účinnou metodu antikoncepce. Vzhledem k tomu, že účinek pemigatinibu na metabolismus a účinnost antikoncepčních přípravků nebyl zkoumán, mají se jako druhá forma antikoncepce používat bariérové metody, aby se zabránilo těhotenství.

Těhotenství

Údaje o podávání pemigatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Na základě údajů ze studií na zvířatech a farmakologie pemigatinibu nemá být přípravek Pemazyre během těhotenství podáván, pokud klinický stav žen nevyžaduje léčbu pemigatinibem. Před zahájením léčby má být proveden těhotenský test, aby se vyloučilo těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se pemigatinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Pemazyre a po dobu 1 týdne po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu pemigatinibu na fertilitu u člověka. Studie fertility u zvířat nebyly s pemigatinibem provedeny (viz bod 5.3). Na základě farmakologie pemigatinibu nelze vyloučit poškození fertility u mužů a žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pemigatinib má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. S pemigatinibem jsou spojeny nežádoucí účinky, jako je únava a poruchy zraku. Proto je třeba při řízení vozidel nebo obsluze strojů postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly hyperfosfatemie (60,5 %), alopecie (49,7 %), průjem (47,6 %), toxické poškození nehtů (44,9 %), únava (43,5 %), nauzea (41,5 %), stomatitida (38,1 %), zácpa (36,7 %), dysgeuzie (36,1 %), sucho v ústech (34,0 %), artralgie (29,9 %), suché oči (27,9 %), hypofosfatemie (23,8 %), suchá kůže (21,8 %) a syndrom palmoplantární erytrodysestezie (16,3 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly hyponatremie (2,0 %) a zvýšení kreatininu v krvi (1,4 %). Žádné závažné nežádoucí účinky nevedly ke snížení dávky pemigatinibu. Jeden závažný nežádoucí účinek hyponatremie (0,7 %) vedl k přerušení podávání. Jeden závažný nežádoucí účinek zvýšení kreatininu v krvi (0,7 %) vedl k ukončení léčby.

Závažnými nežádoucími účinky poruchy oka byly odchlípení sítnice (0,7 %), nearteritická ischemická neuropatie optického nervu (0,7 %) a retinální arteriální okluze (0,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 4. Kategorie frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyponatremie, hyperfosfatemie ^a , hypofosfatemie ^b
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie
Poruchy oka	Velmi časté	Suché oči
	Časté	Serózní odchlípení sítnice ^c , keratitis punctata, rozmazané vidění, trichiáza
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, stomatitida, průjem, zácpa, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie, toxicita nehtů ^d , alopecie, suchá kůže
	Časté	Abnormální růst vlasů
	Méně časté	Kožní kalcifikace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi

^a Zahrnuje hyperfosfatemii a zvýšení fosforu v krvi. Viz níže „Hyperfosfatemie“

^b Zahrnuje hypofosfatemii a snížení fosforu v krvi

^c Zahrnuje serózní odchlípení sítnice, odchlípení sítnice, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, ztlustění sítnice, subretinální tekutinu, chorioretinální záhyby, choretinální jizvy a makulopatii. Viz níže „Serózní odchlípení sítnice“.

^d Zahrnuje toxické poškození nehtů, poruchu nehtů, změnu barvy nehtů, dystrofii nehtů, hypertrofii nehtů, rýhy na nehtech, infekci nehtů, onychalii, lámavost nehtů, onycholýzu, onychmadézu, onychomykózu a paronychii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hyperfosfatemie

Hyperfosfatemie byla hlášena u 60,5 % všech pacientů léčených pemigatinibem. Hyperfosfatemie s hodnotami nad 7 mg/dl a 10 mg/dl se vyskytla u 27,2 % pacientů resp. u 0,7 % pacientů.

Hyperfosfatemie se obvykle rozvíjí během prvních 15 dnů.

Žádná z těchto reakcí nebyla ≥ 3 . stupně závažnosti, nebyla závažná ani nevedla k ukončení léčby pemigatinibem. Přerušení podávání dávky bylo provedeno u 1,4 % pacientů a snížení u 0,7 % pacientů. Tyto výsledky naznačují, že dietní omezení fosfátů a/nebo podávání léčby snižující hladinu fosfátů spolu s týdenní přestávkou v užívání dávky byly efektivními strategiemi pro zvládnutí tohoto účinku pemigatinibu.

Doporučení pro léčbu hyperfosfatemie jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Serózní odchlípení sítnice

Serózní odchlípení sítnice se objevilo u 4,8 % ze všech pacientů léčených pemigatinibem. Reakce byly obecně 1. nebo 2. stupně závažnosti (4,1 %); ≥ 3 . stupně a závažné reakce zahrnovaly odchlípení sítnice u 1 pacienta (0,7 %). Dvě nežádoucí reakce odchlípení sítnice (0,7 %) a odchlípení pigmentového epitelu sítnice (0,7 %) vedly k přerušení podávání přípravku. Žádná z těchto reakcí nevedla ke snížení dávky nebo ukončení léčby.

Doporučení pro léčbu serózního odchlípení sítnice jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné informace o předávkování pemigatinibem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EN02

Pemigatinib je kinázový inhibitor FGFR1, 2 a 3, který inhibuje fosforylaci a signalizaci FGFR a snižuje buněčnou životaschopnost u buněk exprimujících genetické alterace FGFR, včetně bodových mutací, amplifikací a fúzí nebo přeskupení. Fúze/přeskupení FGFR2 jsou silné onkogenní faktory a jsou nejběžnější, téměř výhradně se vyskytující alterací FGFR v 10-16 % případů intrahepatálního cholangiokarcinomu (CCA).

Farmakodynamické účinky

Fosfáty v séru

Pemigatinib zvýšil hladinu fosfátů v séru v důsledku inhibice FGFR. V klinických studiích s pemigatinibem byla povolena léčba snižující hladinu fosfátů a úprava dávky pro zvládnutí hyperfosfatemie (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Klinické studie

FIGHT-202 byla multicentrická, otevřená studie s jedním ramenem hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku Pemazyre u dříve léčených pacientů s lokálně pokročilým/metastazujícím nebo chirurgicky neresekovatelným cholangiokarcinomem. Populace účinnosti se skládá ze 108 pacientů (107 pacientů s intrahepatálním onemocněním), u kterých došlo k progresi po alespoň 1 předchozí léčbě a kteří měli fúzi nebo přeskupení FGFR2, jak bylo stanoveno testem provedeným v centrální laboratoři.

Pacienti dostávali přípravek Pemazyre v 21denních cyklech s dávkou 13,5 mg jednou denně perorálně po dobu 14 dnů, následovaných 7 dny bez léčby. Přípravek Pemazyre byl podáván až do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Hlavními cílovými ukazateli účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) a trvání odpovědi (duration of response, DoR), jak bylo stanoveno nezávislou hodnotící komisí (independent review committee, IRC) podle kritérií RECIST v1.1.

Střední věk byl 55,5 let (rozmezí 26 až 77 let), 23,1 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let, 61,1 % pacientů byly ženy a 73,1 % pacientů byli běloši. Většina (95,4 %) pacientů měla výchozí stav výkonnosti podle Východní skupiny pro spolupráci v onkologii (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 (42,6 %) nebo 1 (52,8 %). Všichni pacienti měli alespoň 1 předchozí linii systémové léčby, 27,8 % mělo 2 předchozí linie léčby a 12,0 % mělo 3 nebo více předchozích linií léčby. Devadesát šest procent pacientů podstoupilo předchozí léčbu na bázi platiny, včetně 78 % s předchozí léčbou kombinací gemcitabin/cisplatina.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5.

Střední doba do dosažení odpovědi byla 2,69 měsíce (rozmezí 0,7–16,6 měsíce).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti

	Kohorta A (fúze nebo přeskupení FGFR2) Efektivní hodnotitelná populace (n = 108)
ORR (95 % CI)	37,0 % (27,94; 46,86)
Kompletní odpověď (n)	2,8 % (3)
Částečná odpověď (n)	34,3 % (37)
Medián trvání odpovědi (měsíce) (95 % CI) ^a	9,13 (6,01; 14,49)
Kaplan-Meierovy odhady délky trvání odpovědi (95 % CI)	
3 měsíce	100,0 (100,0; 100,0)
6 měsíců	67,8 (50,4; 80,3)
9 měsíců	50,5 (33,3; 65,4)
12 měsíců	41,2 (24,8; 56,8)

ORR-CR+PR

CI = interval spolehlivosti

Poznámka: Data pocházejí z IRC podle kritérií RECIST v1.1 a úplné a částečné odpovědi jsou potvrzeny.

^a 95 % CI byl vypočítán pomocí Brookmeyerovy a Crowleyho metody

Starší pacienti

V klinické studii pemigatinibu bylo 23,1 % pacientů ve věku 65 let a starších a 4,6 % pacientů bylo ve věku 75 let a starších. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti mezi těmito pacienty a pacienty ve věku < 65 let.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pemazyre u všech podskupin pediatrické populace s léčbou cholangiokarcinomu. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pemigatinib vykazuje lineární farmakokinetiku v dávkovém rozmezí 1 až 20 mg. Po perorálním podání 13,5 mg přípravku Pemazyre jednou denně bylo dosaženo ustáleného stavu do 4 dnů s geometrickým průměrným poměrem akumulace 1,6. Geometrický průměr AUC_{0-24h} v ustáleném stavu byl 2620 nM·h (54 % CV) a C_{max} byl 236 nM (56 % CV) pro dávku 13,5 mg jednou denně.

Absorpce

Střední doba dosažení vrcholové plazmatické koncentrace (t_{max}) byla 1 až 2 hodiny.

U pacientů s nádorovým onemocněním nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice pemigatinibu po podání vysoce tučného a vysoce kalorického jídla (800 kalorií až 1000 kalorií s přibližně 50 % celkového obsahu kalorií z tuku).

Distribuce

Pemigatinib se váže z 90,6 % na proteiny lidské plazmy, převážně na albumin. U pacientů s nádorovým onemocněním byl odhadovaný zdánlivý distribuční objem 235 l (60,8 %).

Biotransformace

Pemigatinib je *in vitro* převážně metabolizován CYP3A4. Po perorálním podání jedné dávky 13,5 mg radioaktivně značeného pemigatinibu byl nezměněný pemigatinib hlavní skupinou v plazmě související s léčivem a nebyly pozorovány žádné metabolity > 10 % celkové cirkulující radioaktivity.

Eliminace

Po perorálním podání pemigatinibu v dávce 13,5 mg jednou denně u pacientů s nádorovým onemocněním byl geometrický průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) 15,4 hodin (51,6 % CV) a geometrický průměr zdánlivé clearance (CL/F) 10,6 l/h (54 % CV).

Exkrece

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně značeného pemigatinibu bylo 82,4 % dávky zjištěno ve stolici (1,4 % jako nezměněná) a 12,6 % v moči (1 % jako nezměněná).

Porucha funkce ledvin

Účinek poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku pemigatinibu byl hodnocen ve studii poruchy funkce ledvin u subjektů s normální funkcí ledvin ($GFR \geq 90$ ml/min), těžkou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30$ ml/min a nikoli na hemodialýze) a onemocněním ledvin v terminální fázi (End Stage Renal Disease, ESRD) ($GFR < 30$ ml/min a na hemodialýze). U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin byly poměry geometrických průměrů (geometric mean ratios, GMR) (90 % CI) ve srovnání s normálními kontrolami 64,6 % (44,1 %, 94,4 %) pro C_{max} a 159 % (95,4 %, 264 %) pro $AUC_{0-\infty}$. U subjektů s ESRD před hemodialýzou byly poměry geometrických průměrů (90 % CI) 77,5 % (51,2 %, 118 %) pro C_{max} a 76,8 % (54,0 %, 109 %) pro $AUC_{0-\infty}$. Kromě toho byly u účastníků s ESRD po hemodialýze poměry geometrických průměrů (90 % CI) 90,0 % (59,3 %, 137 %) pro C_{max} a 91,3 % (64,1 %, 130 %) pro $AUC_{0-\infty}$. Na základě těchto výsledků u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být dávka pemigatinibu snížena (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku pemigatinibu byl hodnocen ve studii poruchy funkce jater u subjektů s normální funkcí jater, středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C). U subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater byly poměry geometrických průměrů (90 % CI) ve srovnání s normálními kontrolami 96,7 % (59,4 %, 157 %) pro C_{max} a 146 % (100 %, 212 %) pro $AUC_{0-\infty}$. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater činila hodnota GMR (90 % CI) 94,2 % (68,9 %, 129 %) pro C_{max} a 174 % (116 %, 261 %) pro $AUC_{0-\infty}$. Na základě těchto výsledků se u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje upravovat dávku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater však má být dávka pemigatinibu snížena (viz bod 4.2).

Interakce

Substráty CYP

Pemigatinib v klinicky relevantních koncentracích není inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 ani induktor CYP1A2 a CYP3A4.

Transportéry

Pemigatinib je substrátem P-gp i BCRP. Nepředpokládá se, že by inhibitory P-gp nebo BCRP ovlivňovaly expozici pemigatinibu v klinicky relevantních koncentracích.

In vitro je pemigatinib inhibitorem OATP1B3, OCT2 a MATE1. Inhibice OCT2 může zvýšit sérový kreatinin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Nejvýznamnější nálezy po opakovaném podání pemigatinibu potkanům a opicím byly připisány zamýšlené farmakologii pemigatinibu (inhibice FGFR1, FGFR2 a FGFR3), včetně hyperfosfatemie, fyzeální dysplazie a mineralizace měkkých tkání; některé z těchto nálezů byly pozorovány při expozicích (AUC) nižších než terapeutických. U řady tkání byla pozorována mineralizace, včetně ledvin, žaludku, tepen, vaječnicků (pouze u opic) a očí (rohovka, pouze u potkanů). Mineralizace měkkých tkání nebyla reverzibilní, zatímco fyzeální nálezy a nálezy u chrupavek byly reverzibilní. Dále byly pozorovány změny kostní dřevě (u potkanů) a léze ledvin.

Genotoxicita

Pemigatinib nebyl mutagenní v testu bakteriální mutagenity ani klastogenní v testu chromozomové aberace *in vitro* a nevedl k indukci mikronukleů kostní dřeně v mikronukleárním testu *in vivo* u potkanů.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly u pemigatinibu provedeny.

Poruchy fertility

Nebyly provedeny žádné specifické pokusy na zvířatech ke zhodnocení účinků pemigatinibu na fertilitu. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání nevedlo perorální podávání pemigatinibu k žádným nežádoucím účinkům závislým na dávce na samčí a samičí reprodukční orgány.

Vývojová toxicita

Podávání pemigatinibu v dávce $\geq 0,3$ mg/kg/den během období organogeneze vedlo u potkanů ke 100 % postimplantační ztrátě. Při dávce 0,1 mg/kg/den bylo pozorováno zvýšení kostních malformací plodu a závažné odchylky krevních cév, snížení osifikace a snížení tělesné hmotnosti plodu. Expozice při této dávce je přibližně 20 % klinické expozice při maximální doporučené dávce pro člověka 13,5 mg na základě AUC.

Bezpečnostní farmakologie

Pemigatinib *in vitro* vykázal IC50 pro inhibici hERG > 8 μ M (nejvyšší proveditelná koncentrace založená na rozpustnosti), která je > 360 násobně vyšší než hodnota C_{max} v ustáleném stavu při dávce 13,5 mg. *In vivo* nebyly zjištěny žádné nežádoucí nálezy ve farmakologických hodnoceních bezpečnosti pemigatinibu, včetně *in vivo* studií funkcí respiračního a centrálního nervového systému na potkanech a kardiovaskulárních studií na opicích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát (E 572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr obsahující 14 tablet. Papírová krabička obsahující 14 nebo 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pemazyre 4,5 mg tablety

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg tablety

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13,5 mg tablety

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. března 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 23. února 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost přípravku Pemazyre u dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie, držitel rozhodnutí o registraci má předložit konečné výsledky studie FIGHT-302 (INCB 54828-302), studie fáze 3, která porovnává účinnost a bezpečnost chemoterapie pemigatinibu oproti kombinaci gemcitabin plus cisplatina v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s přeskupením FGFR2.	Prosinec 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemazyre 4,5 mg tablety
pemigatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje pemigatinibum 4,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pemazyre 4,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemazyre 4,5 mg tablety
pemigatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemazyre 9 mg tablety
pemigatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje pemigatinibum 9 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pemazyre 9 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemazyre 9 mg tablety
pemigatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemazyre 13,5 mg tablety
pemigatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje pemigatinibum 13,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pemazyre 13,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemazyre 13,5 mg tablety
pemigatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

3. POUŽITELNÉ DO

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pemazyre 4,5 mg tablety
Pemazyre 9 mg tablety
Pemazyre 13,5 mg tablety
pemigatinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pemazyre a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemazyre užívat
3. Jak se přípravek Pemazyre užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pemazyre uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pemazyre a k čemu se používá

Přípravek Pemazyre obsahuje léčivou látku pemigatinib, která patří do skupiny přípravků k léčbě nádorových onemocnění nazývaných inhibitory tyrosinkináz. Blokuje působení proteinů v buňce nazývaných receptor pro fibroblastový růstový faktor typu 1, 2 a 3 (FGFR1, FGFR2 a FGFR3), které pomáhají regulovat růst buněk. Nádorové buňky mohou mít abnormální formu tohoto proteinu. Blokováním FGFR může pemigatinib zabránit růstu takových nádorových buněk.

Pemazyre se používá:

- k léčbě dospělých s nádorovým onemocněním žlučových cest (známým také jako cholangiokarcinom), jejichž nádorové buňky mají abnormální formu proteinu FGFR2 a
- když se nádorové onemocnění rozšířilo do jiných částí těla nebo nemůže být chirurgicky odstraněno, a
- pokud léčba jinými léky již nefunguje.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemazyre užívat

Neužívejte přípravek Pemazyre, jestliže

- jste alergický(á) na pemigatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- užíváte třezalku tečkovanou, přípravek k léčbě deprese

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pemazyre se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- Vám bylo řečeno, že máte v krvi zvýšené nebo snížené množství minerálu, který se nazývá fosfor
- máte problémy s viděním nebo očima
- máte závažné snížení funkce jater. Může být nutné Vaši léčbu upravit
- máte závažné snížení funkce ledvin. Může být nutné Vaši léčbu upravit
- se nádorové buňky rozšířily do mozku nebo míchy

Vyšetření očí se doporučuje:

- před zahájením léčby přípravkem Pemazyre
- každé 2 měsíce po dobu prvních 6 měsíců léčby
- každé 3 měsíce poté nebo okamžitě, pokud se objeví jakékoli zrakové příznaky, včetně záblesků světla, poruch vidění nebo tmavých skvrn.

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky spojené s viděním.

K prevenci nebo léčbě suchých očí byste také měl(a) používat lubrikační nebo hydratační oční kapky nebo gely.

Přípravek Pemazyre může poškodit nenarozené dítě. Během léčby a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce přípravku Pemazyre je nutné u žen ve věku, kdy mohou otěhotnět, a u mužů s partnerkami ve věku, kdy mohou otěhotnět, používat účinnou antikoncepci.

Děti a dospívající

Přípravek Pemazyre se nemá podávat dětem nebo dospívajícím do 18 let. Není známo, zda je v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Pemazyre

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře zejména, pokud užíváte některý z následujících léků, aby mohl rozhodnout, zda není nutné Vaši léčbu změnit:

- **Třezalka tečkovaná:** přípravek k léčbě deprese. Během léčby přípravkem Pemazyre **nesmíte** užívat třezalku tečkovanou.
- Přípravky s názvy léčivých látek končícími na „**prazol**“, které se používají ke snížení uvolňování žaludeční kyseliny. Během léčby přípravkem Pemazyre se vyhněte užívání těchto léků
- **itrakonazol:** přípravek k léčbě plísňových infekcí
- **rifampicin:** přípravek k léčbě tuberkulózy nebo určitých jiných infekcí
- **karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon:** přípravky k léčbě epilepsie
- **efavirenz:** přípravek k léčbě infekce HIV
- **cyklofosfamid, ifosfamid:** jiné přípravky k léčbě nádorových onemocnění
- **methadon:** přípravek k léčbě silné bolesti nebo ke zvládnutí závislosti
- **digoxin:** přípravek k léčbě srdečního onemocnění
- **dabigatran:** přípravek k prevenci tvorby krevních sraženin
- **kolchicin:** přípravek k léčbě záchvatů dny

Přípravek Pemazyre s jídlem a pitím

Při užívání tohoto přípravku se vyhněte konzumaci grapefruitů nebo pití grapefruitové šťávy.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Těhotenství**
Přípravek Pemazyre může poškodit nenarozené dítě a nemá být během těhotenství užíván, pokud Vám lékař neřekne jinak. Před zahájením léčby se má provést těhotenský test.
- **Doporučení týkající se antikoncepce u mužů a žen**
Ženy léčené přípravkem Pemazyre nesmí otěhotnět. Proto ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Pemazyre používat účinnou antikoncepci. Promluvte si se svým lékařem o nevhodnější antikoncepci pro Vás. Muži se mají vyhnout početí dítěte. Musí používat účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Pemazyre.
- **Kojení**
Během léčby přípravkem Pemazyre a nejméně 1 týden po poslední dávce nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Pemazyre může způsobovat nežádoucí účinky, jako je únava nebo poruchy zraku. Pokud k tomu dojde, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Pemazyre užívá

Léčba přípravkem Pemazyre má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou nádorových onemocnění žlučových cest. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je

1 tableta přípravku Pemazyre 13,5 mg užívaná jednou denně po dobu 14 dnů, následovaná 7 dny bez užívání přípravku Pemazyre.

Léčba pokračuje se stejným schématem 14 dnů léčby přípravkem Pemazyre jednou denně, následovaných 7 dny bez léčby. Během 7 dnů bez léčby přípravek Pemazyre neužívejte. Lékař Vám v případě potřeby dávku upraví nebo léčbu ukončí.

Způsob užití

Tabletu polykejte celou a zapijte ji jednou sklenicí vody každý den ve stejnou dobu. Přípravek Pemazyre lze užívat s jídlem nebo mezi jídly. Tablety nedrťte, nežvýkejte, nedělte ani nerozpouštějte.

Délka léčby

Přípravek Pemazyre užívejte tak dlouho, jak Vám předepsal lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pemazyre, než jste měl(a)

Informujte svého lékaře, pokud jste užil(a) více přípravku Pemazyre, než jste měl(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pemazyre

Pokud jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Pemazyre o 4 hodiny nebo déle, nebo pokud jste zvracel(a) po užití přípravku Pemazyre, neberte si další tabletu přípravku Pemazyre, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Užíjte svou další dávku přípravku Pemazyre v plánovaném čase.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pemazyre

Nepřestávejte přípravek Pemazyre užívat, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, protože by to mohlo snížit úspěšnost léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví následující závažné nežádoucí účinky uvedené níže. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následujícími četnostmi:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- nízká hladina sodíku v krvi; příznaky zahrnují sníženou schopnost myslet, bolest hlavy, pocit na zvracení, špatnou rovnováhu, zmatenost, záchvaty, kóma
- krevní testy prokazující zvýšení kreatininu, které může naznačovat problémy s ledvinami; obvykle zvýšený kreatinin nezpůsobuje příznaky, ale příznaky problémů s ledvinami mohou zahrnovat pocit na zvracení a změny močení

Další nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- vysoká nebo nízká hladina fosfátů zjištěná při krevních testech
- poruchy chuti
- suché oči
- pocit na zvracení
- zánět sliznice úst
- průjem
- zácpa
- sucho v ústech
- kožní reakce se zarudnutím, otokem a bolestí dlaní a chodidel, zvaná syndrom ruka-noha
- toxické poškození nehtů, včetně nehtů oddělujících se od nehtového lůžka, bolesti nehtů, krvácení v oblasti nehtů, lámavosti nehtů, změn barvy nebo textury nehtů, infikované kůže kolem nehtů
- vypadávání vlasů
- suchá kůže
- bolest kloubů
- únava

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- hromadění tekutiny pod sítnicí (vrstva citlivá na světlo v zadní části oka)
- zánět rohovky (průhledná vnější vrstva oka)
- snížené vidění
- změny řas včetně abnormálně dlouhých řas, zarůstajících řas
- abnormální růst vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- ukládání vápenatých solí, které vypadá jako tuhé pupínky, uzliny nebo povlak v kůži nebo pod kůží v jakékoli části těla a může způsobovat bolest a vředy

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pemazyre uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pemazyre obsahuje

- Léčivou látkou je pemigatinibum.
Jedna 4,5 mg tableta obsahuje pemigatinibum 4,5 mg.
Jedna 9 mg tableta obsahuje pemigatinibum 9 mg.
Jedna 13,5 mg tableta obsahuje pemigatinibum 13,5 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát.

Jak přípravek Pemazyre vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Pemazyre 4,5 mg jsou kulaté, bílé až téměř bílé, s vyraženým „I“ na jedné straně a „4.5“ na druhé straně.

Tablety Pemazyre 9 mg jsou oválné, bílé až téměř bílé, s vyraženým „I“ na jedné straně a „9“ na druhé straně.

Tablety Pemazyre 13,5 mg jsou kulaté, bílé až téměř bílé, s vyraženým „I“ na jedné straně a „13.5“ na druhé straně.

Tablety jsou dodávány v blistrech obsahujících 14 tablet. Krabička obsahuje 14 nebo 28 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pemigatinibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se kožní kalcifikace získaným z klinických studií, včetně těsné časové souvislosti v některých případech, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje PRAC příčinnou souvislost mezi pemigatinibem a kožní kalcifikací přinejmenším za přijatelnou možnost. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících pemigatinib mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se pemigatinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících pemigatinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.