

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pemazyre 4,5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 4,5 mg pemigatinib.

Pemazyre 9 mg tabletter
Hver tablett inneholder 9 mg pemigatinib.

Pemazyre 13,5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 13,5 mg pemigatinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Pemazyre 4,5 mg tabletter
Rund (5,8 mm), hvit til off-white tablett merket med «I» på den ene siden og «4.5» på den andre siden.

Pemazyre 9 mg tabletter
Oval (10 × 5 mm), hvit til off-white tablett merket med «I» på den ene siden og «9» på den andre siden.

Pemazyre 13,5 mg tabletter
Rund (8,5 mm), hvit til off-white tablett merket med «I» på den ene siden og «13.5» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Pemazyre som monoterapi er indisert til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes opp av en lege med erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med gallegangskreft.

Positiv status for FGFR2-fusjon må være kjent før Pemazyre-behandling startes. Vurdering av positiv status for FGFR2-fusjon i svulstprøver bør utføres med en passende diagnostisk test.

Dosering

Den anbefalte dosen er 13,5 mg pemigatinib tatt én gang daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dager med behandlingspause.

Hvis du glemmer en dose pemigatinib i 4 timer eller mer eller kaster opp etter å ha tatt en dose, skal en ekstra dose ikke tas. Doseringen bør gjenopptas med neste planlagte dose.

Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten ikke viser tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Hos alle pasienter bør en lavfosfat-diett startes når serumfosfatnivået er $> 5,5$ mg/dl, og tillegg av en fosfatreduserende behandling bør vurderes når nivået er > 7 mg/dl. Dosen av fosfatreduserende middel bør justeres inntil serumfosfatnivået går tilbake til < 7 mg/dl. Langvarig hyperfosfatemi kan føre til utfelling av kalsiumfosfatkrystaller som kan føre til hypokalsemi, mineralisering av bløtvev, muskelskramper, anfall, forlengelse av QT-intervallet og arytmier (se pkt. 4.4).

Opphold av fosfatreduserende behandling og diett bør vurderes ved behandlingspauser med Pemazyre eller hvis serumfosfatnivået faller under det normale området. Alvorlig hypofosfatemi kan forekomme sammen med forvirring, anfall, fokale nevrologiske funn, hjertesvikt, respirasjonssvikt, muskelsvakhet, rabdomyolyse og hemolytisk anemi (se pkt. 4.4).

Dosejustering på grunn av legemiddelinteraksjon

Samtidig bruk av pemigatinib og sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere, inkludert grapefruktjuice, bør unngås under behandling med pemigatinib. Hvis samtidig administrering med en sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig, bør dosen til pasienter som tar 13,5 mg pemigatinib én gang daglig reduseres til 9 mg én gang daglig, og dosen til pasienter som tar 9 mg pemigatinib én gang daglig bør reduseres til 4,5 mg én gang daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Håndtering av toksisitet

Ved toksisitet bør doseendringer eller avbrytelse av dosering vurderes.

Dosereduksjonsnivåer for pemigatinib er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte dosereduksjonsnivåer for pemigatinib

Dose	Dosereduksjonsnivåer	
	Første	Andre
13,5 mg tatt oralt én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av 7 dager med behandlingspause	9 mg tatt oralt én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av 7 dager med behandlingspause	4,5 mg tatt oralt én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av 7 dager med behandlingspause

Behandlingen bør seponeres permanent hvis pasienten ikke tåler 4,5 mg pemigatinib én gang daglig.

Doseendringer ved hyperfosfatemi er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2: Doseendringer ved hyperfosfatemi

Bivirkning	Doseendring av pemigatinib
> 5,5 mg/dl – ≤ 7 mg/dl	• Pemigatinib bør fortsettes med gjeldende dose.
> 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	• Pemigatinib bør fortsettes med gjeldende dose, fosfatreduserende behandling bør igangsettes, serumfosfat bør måles ukentlig, dosen av fosfatreduserende middel bør justeres etter behov til nivået går tilbake til < 7 mg/dl. • Pemigatinib bør holdes tilbake hvis nivået ikke går tilbake til < 7 mg/dl innen 2 uker etter oppstart av fosfatreduserende behandling. Pemigatinib og fosfatreduserende behandling bør startes på nytt med samme dose når nivået går tilbake til < 7 mg/dl. • Ved tilbakefall av serumfosfat > 7 mg/dl med fosfatreduserende behandling, bør pemigatinib reduseres med 1 doseringsnivå.
> 10 mg/dl	• Pemigatinib bør fortsettes med gjeldende dose, fosfatreduserende behandling bør igangsettes, serumfosfat bør måles ukentlig, og dosen av fosfatreduserende middel bør justeres etter behov til nivået går tilbake til < 7 mg/dl. • Pemigatinib bør holdes tilbake hvis nivået er > 10 mg/dl i 1 uke. Pemigatinib og fosfatreduserende behandling bør startes på nytt 1 doseringsnivå lavere når serumfosfat er < 7 mg/dl. • Ved tilbakefall av serumfosfat > 10 mg/dl etter 2 dosereduksjoner, bør pemigatinib seponeres permanent.

Doseendringer ved serøs netthinneløsning er oppgitt i tabell 3.

Tabell 3: Doseendringer ved serøs netthinneløsning

Bivirkning	Doseendring av pemigatinib
Asymptomatisk	• Pemigatinib bør fortsettes med gjeldende dose. Overvåking bør utføres som beskrevet i pkt. 4.4.
Moderat reduksjon i synsskarphet (beste korrigerte synsskarphet 20/40 eller bedre eller ≤ 3 linjer nedsatt syn fra baseline), begrensning av instrumentelle daglige aktiviteter	• Pemigatinib bør holdes tilbake inntil bivirkningen er gått tilbake. Hvis det er bedring ved påfølgende undersøkelse, bør pemigatinib gjenopptas med neste lavere doseringsnivå. • Hvis symptomene vedvarer eller tilstanden ikke er bedret ved legeundersøkelsen, bør permanent seponering av pemigatinib vurderes, basert på klinisk status.
Markert reduksjon i synsskarphet (beste korrigerte synsskarphet verre enn 20/40 eller > 3 linjer nedsatt syn fra baseline opptil 20/200), begrensning av daglige aktiviteter	• Pemigatinib bør holdes tilbake inntil bivirkningen er gått tilbake. Hvis det er bedring ved påfølgende undersøkelse, kan pemigatinib gjenopptas 2 dosenivåer lavere. • Hvis den kommer tilbake, symptomene vedvarer eller tilstanden ikke er bedret ved legeundersøkelsen, bør permanent seponering av pemigatinib vurderes, basert på klinisk status.
Synsskarphet verre enn 20/200 for det berørte øyet, begrensning av daglige aktiviteter	• Pemigatinib bør holdes tilbake inntil bivirkningen er gått tilbake. Hvis det er bedring ved påfølgende undersøkelse, kan pemigatinib gjenopptas 2 dosenivåer lavere. • Hvis den kommer tilbake, symptomene vedvarer eller tilstanden ikke er bedret ved legeundersøkelsen, bør permanent seponering av pemigatinib vurderes, basert på klinisk status.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosen av pemigatinib er den samme hos eldre pasienter som hos yngre voksne pasienter (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter i hemodialyse som har nyresykdom i sluttstadiet (ESRD). For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bør dosen til pasienter som tar 13,5 mg pemigatinib én gang daglig reduseres til 9 mg én gang daglig, og dosen til pasienter som tar 9 mg pemigatinib én gang daglig bør reduseres til 4,5 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør dosen til pasienter som tar 13,5 mg pemigatinib én gang daglig reduseres til 9 mg én gang daglig, og dosen til pasienter som tar 9 mg pemigatinib én gang daglig bør reduseres til 4,5 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pemazyre hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Pemazyre er til oral bruk. Tablettene skal tas omtrent på samme tid hver dag. Pasienten skal ikke knuse, tygge, dele eller løse opp tablettene. Pemigatinib kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med johannesurt (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperfosfatemi

Hyperfosfatemi er en farmakodynamisk effekt som forventes ved pemigatinib-administrering (se pkt. 5.1). Langvarig hyperfosfatemi kan føre til utfelling av kalsiumfosfatkrystaller som kan føre til hypokalsemi, mineralisering av bløtvev, anemi, sekundær hyperparatyreoidisme, muskelskramper, anfall, forlengelse av QT-intervallet og arytmier (se pkt. 4.2). Mineralisering av bløtvev, inkludert kutan forkalkning, kalsinose og ikke-uremisk kalsifylaksi, har blitt observert ved behandling med pemigatinib.

Anbefalinger for behandling av hyperfosfatemi omfatter fosfatbegrensning i dietten, administrering av fosfatreduserende middel og doseendring når det er nødvendig (se pkt. 4.2).

Fosfatreduserende behandling ble brukt av 19 % av pasientene under behandling med pemigatinib (se pkt. 4.8).

Hypofosfatemi

Opphold av fosfatreduserende behandling og diett bør vurderes under behandlingspauser med pemigatinib eller hvis serumfosfatnivået faller under det normale området. Alvorlig hypofosfatemi kan forekomme sammen med forvirring, anfall, fokale nevrologiske funn, hjertesvikt, respirasjonssvikt, muskelsvakhet, rabdomyolyse og hemolytisk anemi (se pkt. 4.2). Hypofosfatemi-reaksjoner var $\geq$ grad 3 hos 14,3 % av studiedeltakerne. Ingen av hendelsene var alvorlige, førte til seponering eller til dosereduksjon. Doseringsavbrudd skjedde hos 1,4 % av studiedeltakerne.

For pasienter som har hyperfosfatemi eller hypofosfatemi, anbefales ekstra nøye overvåking og oppfølging angående dysregulering av benmineralisering.

Serøs netthinneløsning

Pemigatinib kan forårsake serøs netthinneløsning, som kan gi symptomer som tåkesyn, flytere i synsfeltet eller fotopsi (se pkt. 4.8). Dette kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.7).

Oftalmologisk undersøkelse, inkludert optisk koherenstomografi (OCT), bør utføres før behandlingsstart og annenhver måned i løpet av de første 6 månedene av behandlingen, deretter hver 3. måned, og umiddelbart dersom det oppstår synssymptomer. Ved serøs netthinneløsning bør retningslinjene for dosejustering følges (se pkt. 4.2).

Under gjennomføringen av den kliniske studien var det ingen rutinemessig overvåking, inkludert OCT, for å oppdage asymptomatisk serøs netthinneløsning. Forekomsten av asymptomatisk serøs netthinneløsning i forbindelse med pemigatinib er derfor ikke kjent.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter som har klinisk signifikante medisinske øyetilstander, som for eksempel retinale lidelser, inkludert, men ikke begrenset til, sentral serøs retinopati, makulær/retinal degenerasjon, diabetisk retinopati og tidligere netthinneløsning.

Tørre øyne

Pemigatinib kan forårsake tørre øyne (se pkt. 4.8). Pasienten bør bruke lindrende øyepreparater for å forebygge eller behandle tørre øyne, alt etter behov.

Fostertoksisitet

Basert på virkningsmekanismen og funn i en reproduksjonsstudie på dyr (se pkt. 5.3), kan pemigatinib forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne. Gravide kvinner bør informeres om den mulige risikoen for fosteret. Fertile kvinner bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med pemigatinib og i 1 uke etter siste dose.

Mannlige pasienter med kvinnelige fertile partnere bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med pemigatinib og i minst 1 uke etter siste dose (se pkt. 4.6).

Økt blodkreatinin

Pemigatinib kan øke serumkreatinin ved å redusere renal tubulær sekresjon av kreatinin. Dette kan oppstå på grunn av hemming av nyretransportørene OCT2 og MATE1 og påvirker kanskje ikke glomerulær funksjon. I løpet av den første syklusen økte serumkreatinin (gjennomsnittlig økning på 0,2 mg/dl) og nådde steady-state innen dag 8, og ble deretter redusert i løpet av de 7 dagene med behandlingspause (se pkt. 4.8). Alternative markører for nyrefunksjon bør vurderes hvis vedvarende økning i serumkreatinin observeres.

Kombinasjon med protonpumpehemmere

Samtidig bruk av pemigatinib og protonpumpehemmere bør unngås (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av pemigatinib og sterke CYP3A4-hemmere krever dosejustering (se pkt. 4.2 og 4.5). Pasienter bør rådes til å unngå å spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice mens de tar pemigatinib.

Kombinasjon med sterke eller moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av pemigatinib og sterke eller moderate CYP3A4-induktorer anbefales ikke (se pkt. 4.5).

CNS-metastase

Siden ubehandlet eller progressiv hjerne/CNS-metastase ikke var tillatt i studien, har effekten i denne populasjonen ikke blitt evaluert. Det kan derfor ikke gis noen doseringsanbefalinger, men det forventes at passeringen av pemigatinib gjennom blod-hjerne-barrieren vil være lav (se pkt. 5.3).

Prevensjon

På bakgrunn av en dyrestudie samt virkningsmekanismen kan Pemazyre forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne. Fertile kvinner som behandles med Pemazyre bør rådes til ikke å bli gravide, og menn som behandles med Pemazyre bør rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under behandlingen. Fertile kvinner og menn med kvinnelige fertile partnere bør bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling med Pemazyre og i 1 uke etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Graviditetstest

En graviditetstest bør utføres før behandlingsstart for å utelukke graviditet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på pemigatinib

Sterke CYP3A4-hemmere

En sterk CYP3A4-hemmer (itakonazol 200 mg én gang daglig) økte det geometriske gjennomsnittet av AUC for pemigatinib med 88 % (90 % KI på 75 %, 103 %), noe som kan øke forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger av pemigatinib. Pasienter som tar 13,5 mg pemigatinib én gang daglig bør redusere dosen til 9 mg én gang daglig, og pasienter som tar 9 mg pemigatinib én gang daglig bør redusere dosen til 4,5 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

En sterk CYP3A4-induktor (rifampin 600 mg én gang daglig) reduserte det geometriske gjennomsnittet av AUC for pemigatinib med 85 % (90 % KI på 84 %, 86 %), noe som kan redusere effekten av pemigatinib. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin) bør unngås under behandling med pemigatinib (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av pemigatinib og johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Hvis det er nødvendig å bruke andre enzyminduktorer (f.eks. efavirenz), bør de brukes under nøye overvåking.

Protonpumpehemmere

Pemigatinibs geometriske gjennomsnittsforskjell (90 % KI) for C_{maks} og AUC var henholdsvis 65,3 % (54,7, 78,0) og 92,1 % (88,6, 95,8) når det ble administrert sammen med esomeprazol (en protonpumpehemmer) til friske personer, i forhold til pemigatinib alene. Samtidig administrering av en protonpumpehemmer (esomeprazol) resulterte ikke i en klinisk viktig endring i eksponeringen for pemigatinib.

Det ble imidlertid observert en betydelig reduksjon av eksponeringen for pemigatinib hos mer enn en tredjedel av pasientene som fikk PPI. PPI bør unngås hos pasienter som får pemigatinib (se pkt. 4.4).

H₂-reseptorantagonister

Samtidig administrering av ranitidin resulterte ikke i en klinisk viktig endring i eksponeringen for pemigatinib.

Effekter av pemigatinib på andre legemidler

Effekt av pemigatinib på CYP2B6-substrater

In vitro-studier indikerer at pemigatinib inducerer CYP2B6. Samtidig administrering av pemigatinib og CYP2B6-substrater (f.eks. cyklofosamid, ifosamid, metadon, efavirenz) kan redusere eksponeringen. Det anbefales nøye klinisk overvåking når pemigatinib administreres sammen med disse legemidlene eller et hvilket som helst CYP2B6-substrat med en smal terapeutisk indeks.

Effekt av pemigatinib på P-gp-substrater

Pemigatinib er en *in vitro*-hemmer av P-gp. Samtidig administrering av pemigatinib og P-gp-substrater (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkisin) kan øke eksponeringen og dermed toksisiteten. Administrering av pemigatinib skal adskilles med minst 6 timer før eller etter administrering av P-gp-substrater med en smal terapeutisk indeks.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner/fertile kvinner

På bakgrunn av funn fra en dyrestudie samt virkningsmekanismen kan pemigatinib forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne. Fertile kvinner som behandles med pemigatinib bør rådes til ikke å bli gravide, og menn som behandles med pemigatinib bør rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under behandlingen. Fertile kvinner og menn som har fertile kvinnelige partnere bør bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling med pemigatinib og i 1 uke etter avsluttet behandling. Siden effekten av pemigatinib på metabolismen og effekten av prevensjonsmidler ikke er undersøkt, bør barrieremetoder brukes som en sekundær form for prevensjon for å unngå graviditet.

Graviditet

Det er ingen data tilgjengelige på bruk av pemigatinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Basert på dyredata og farmakologien til pemigatinib, skal Pemazyre ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med pemigatinib. En graviditetstest bør utføres før behandlingsstart for å utelukke graviditet.

Amming

Det er ukjent om pemigatinib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør avbrytes under behandling med Pemazyre og i 1 uke etter den siste dosen.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten av pemigatinib på fertilitet hos mennesker. Fertilitetsstudier med dyr er ikke utført med pemigatinib (se pkt. 5.3). På bakgrunn av farmakologien til pemigatinib kan nedsatt fertilitet hos menn og kvinner ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pemigatinib har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som fatigue og synsforstyrrelser har vært forbundet med pemigatinib. Det anbefales derfor forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var hyperfosfatemi (60,5 %), alopesi (49,7 %), diaré (47,6 %), negletoksisitet (44,9 %), fatigue (43,5 %), kvalme (41,5 %), stomatitt (38,1 %), forstoppelse (36,7 %), dysgeusi (36,1 %), munntørrehet (34,0 %), artralgi (29,9 %), tørre øyne (27,9 %), hypofosfatemi (23,8 %), tørr hud (21,8 %) og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (16,3 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var hyponatremi (2,0 %) og økt blodkreatinin (1,4 %). Ingen alvorlige bivirkninger førte til dosereduksjon av pemigatinib. Ett tilfelle med alvorlig bivirkning av hyponatremi (0,7 %) førte til doseringsavbrudd. Ett tilfelle med alvorlig bivirkning av økning i blodkreatinin (0,7 %) førte til seponering.

Alvorlige bivirkninger forbundet med øyesykdommer var netthinneløsning (0,7 %), ikke-arteriell iskemisk optisk nevropati (0,7 %) og retinal arterieokklusjon (0,7 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er presentert i tabell 4. Frekvenskategoriene er svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkninger rapportert i kliniske studier

Organklassesytem	Hyppighet	Bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hyponatremi, hyperfosfatemi ^a , hypofosfatemi ^b
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Svært vanlige	Tørre øyne
	Vanlige	Serøs netthinneløsning ^c , punktkeratitt, sløret syn, trikiasis
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, stomatitt, diaré, forstoppelse, tørr munn
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, negletoksisitet ^d , alopeci, tørr hud
	Vanlige	Unormal hårvekst
	Mindre vanlige	Kutan kalsinose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt blodkreatinin

^a Omfatter hyperfosfatemi og økt fosfor i blodet. Se «*Hyperfosfatemi*» nedenfor.

^b Omfatter hypofosfatemi og redusert fosfor i blodet

^c Omfatter serøs netthinneløsning, netthinneløsning, løsning av retinalt pigmentepitel, retinal fortykning, subretinal væske, korioretinale folder, korioretinalt arr og makulopati. Se nedenfor «*Serøs netthinneløsning*».

^d Omfatter negletoksisitet, neglelidelse, misfarging av negler, negledystrofi, neglehypertrofi, riller på neglene, negleinfeksjon, onykali, onykoklase, onykolyse, onykomadese, onykomykose, og paronyki

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyperfosfatemi

Hyperfosfatemi ble rapportert hos 60,5 % av alle pasienter behandlet med pemigatinib.

Hyperfosfatemi over 7 mg/dl og 10 mg/dl forekom hos henholdsvis 27,2 % og 0,7 % av pasientene.

Hyperfosfatemi utvikler seg vanligvis i løpet av de første 15 dagene.

Ingen av reaksjonene var $\geq$ grad 3 i alvorlighet eller førte til seponering av pemigatinib.

Doseringsavbrudd forekom hos 1,4 % av pasientene og dosereduksjon hos 0,7 % av pasientene. Disse resultatene tyder på at fosfatbegrensning i dietten og/eller administrering av fosfatreduserende middel sammen med 1-ukers doseringspause var effektive strategier for å håndtere denne effekten av pemigatinib.

Anbefalinger for behandling av hyperfosfatemi er oppgitt i pkt. 4.2 og 4.4.

Serøs netthinneløsning

Serøs netthinneløsning forekom hos 4,8 % av alle pasienter behandlet med pemigatinib. Reaksjonene var vanligvis grad 1 eller 2 (4,1 %) i alvorlighetsgrad, $\geq$ grad 3 og alvorlige reaksjoner inkluderte netthinneløsning hos 1 pasient (0,7 %). To bivirkninger av netthinneløsning (0,7 %) og løsning av retinalt pigmentepitel (0,7 %) førte til doseringsavbrudd. Ingen av reaksjonene førte til dosereduksjon eller seponering.

Anbefalinger for behandling av serøs netthinneløsning er oppgitt i pkt. 4.2 og 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen informasjon om overdosering av pemigatinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EN02

Pemigatinib er en kinasehemmer av FGFR1, 2 og 3, som hemmer FGFR-fosforylering og -signalerings og reduserer levedyktigheten av celler som uttrykker FGFR-genetiske endringer, inkludert punktmutasjoner, amplifikasjoner og fusjoner eller rearrangeringer. FGFR2-fusjoner/rearrangeringer er sterke onkogene drivere og er de vanligste FGFR-endringene som forekommer, nesten utelukkende, i 10–16 % av tilfellene av intrahepatisk kolangiokarsinom (CCA).

Farmakodynamiske effekter

Serumfosfat

Pemigatinib økte serumfosfatnivået som en konsekvens av FGFR-hemming. I kliniske studier med pemigatinib var fosfatreduserende behandling og doseendringer tillatt for å håndtere hyperfosfatemi (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Kliniske studier

FIGHT-202 var en multisenter, åpen, enarmet studie for å evaluere effekten og sikkerheten til Pemazyre hos tidligere behandlede pasienter med lokalt avansert/metastatisk eller kirurgisk inoperabelt kolangiokarsinom. Effektpopulasjonen består av 108 pasienter (107 pasienter med intrahepatisk sykdom) med sykdom som hadde utviklet seg etter minst 1 tidligere behandling og som hadde FGFR2-fusjon eller rearrangering, vist ved en test utført ved et sentralt laboratorium.

Pasientene fikk Pemazyre i 21-dagers sykluser bestående av 13,5 mg oral dose én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av 7 dager uten behandling. Pemazyre ble administrert til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. De viktigste effektmålene var objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet (DoR), bestemt av en uavhengig vurderingskomité (IRC) i henhold til RECIST v. 1.1.

Medianalderen var 55,5 år (område: 26 til 77 år), 23,1 % var ≥ 65 år, 61,1 % var kvinner og 73,1 % var kaukasiske. De fleste (95,4 %) pasientene hadde en baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus på 0 (42,6 %) eller 1 (52,8 %). Alle pasienter hadde fått minst 1 tidligere systemisk behandlingslinje, 27,8 % hadde 2 tidligere behandlingslinjer og 12,0 % hadde 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. 96 % av pasientene hadde tidligere fått platinabasert behandling, inkludert 78 % med tidligere gemcitabin/cisplatin.

Effektresultater er oppsummert i tabell 5.

Median tid til respons var 2,69 måneder (område: 0,7–16,6 måneder).

Tabell 5: Effekteresultater

	Kohort A (FGFR2-fusjon eller rearrangering) Effektevaluerbar populasjon (N = 108)
ORR (95 % KI)	37,0 % (27,94, 46,86)
Fullstendig respons (N)	2,8 % (3)
Delvis respons (N)	34,3 % (37)
Median responsvarighet (måneder) (95 % KI) ^a	9,13 (6,01, 14,49)
Kaplan-Meier-estimer av responsvarighet (95 % KI)	
3 måneder	100,0 (100,0, 100,0)
6 måneder	67,8 (50,4, 80,3)
9 måneder	50,5 (33,3, 65,4)
12 måneder	41,2 (24,8, 56,8)

ORR- CR+PR

KI = konfidensintervall

Merk: Data er fra IRC per RECIST v. 1.1, og fullstendige og delvise responser er bekreftet.

^a 95 % KI ble beregnet ved bruk av Brookmeyer og Crowleys metode

Eldre pasienter

I den kliniske studien av pemigatinib var 23,1 % av pasientene 65 år og eldre, og 4,6 % av pasientene var 75 år og eldre. Ingen forskjell i effektrespons ble påvist mellom disse pasientene og hos pasienter < 65 år.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pemazyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av kolangiokarsinom. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pemigatinib viser lineær farmakokinetikk i doseområdet fra 1 til 20 mg. Etter oral administrering av Pemazyre 13,5 mg én gang daglig ble steady-state nådd innen 4 dager med et geometrisk gjennomsnittlig akkumuleringsforhold på 1,6. Det geometriske gjennomsnittet av AUC_{0-24h} ved stabil status var 2620 nM·t (54 % CV) og C_{max} var 236 nM (56 % CV) for 13,5 mg én gang daglig.

Absorpsjon

Mediantiden til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) var 1 til 2 timer.

Ingen klinisk meningsfulle forskjeller i farmakokinetikken til pemigatinib ble observert etter administrering av et fett- og kaloririkt måltid (800 kalorier til 1 000 kalorier med omtrent 50 % av det totale kaloriinnholdet i måltidet fra fett) hos pasienter med kreft.

Distribusjon

Pemigatinib er 90,6 % bundet til plasmaproteiner hos mennesker, hovedsakelig til albumin. Anslått tilsynelatende distribusjonsvolum var 235 l (60,8 %) hos pasienter med kreft.

Biotransformasjon

Pemigatinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 *in vitro*. Etter oral administrering av en enkeltdose radiomerket pemigatinib på 13,5 mg var uendret pemigatinib den viktigste legemiddelrelaterte forbindelsen i plasma, og ingen metabolitter som utgjorde > 10 % av total sirkulerende radioaktivitet ble observert.

Eliminasjon

Etter oral administrering av 13,5 mg pemigatinib én gang daglig hos pasienter med kreft, var den geometriske gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) 15,4 (51,6 % CV) timer og den geometriske gjennomsnittlige tilsynelatende clearance (CL/F) var 10,6 l/t (54 % CV).

Utskillelse

Etter en oral enkeltdose med radiomerket pemigatinib ble 82,4 % av dosen gjenfunnet i avføring (1,4 % uendret) og 12,6 % i urin (1 % uendret).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til pemigatinib ble evaluert i en studie av nedsatt nyrefunksjon hos personer med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min), alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30$ ml/min og ikke på hemodialyse) og nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) ($GFR < 30$ ml/min og på hemodialyse). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var de geometriske gjennomsnittsforskuldene (90 % KI) sammenlignet med normale kontroller, 64,6 % (44,1 %, 94,4 %) for C_{max} og 159 % (95,4 %, 264 %) for $AUC_{0-\infty}$. Hos pasienter med ESRD før hemodialyse var de geometriske gjennomsnittsforskuldene (90 % KI) 77,5 % (51,2 %, 118 %) for C_{max} og 76,8 % (54,0 %, 109 %) for $AUC_{0-\infty}$. Hos studiedeltakerne med ESRD etter hemodialyse var dessuten de geometriske gjennomsnittsforskuldene (90 % KI) 90,0 % (59,3 %, 137 %) for C_{max} og 91,3 % (64,1 %, 130 %) for $AUC_{0-\infty}$. Basert på disse resultatene bør pemigatinib-dosen reduseres for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til pemigatinib ble evaluert i en studie av nedsatt leverfunksjon hos personer med normal leverfunksjon, moderat (Child-Pugh klasse B) og alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var de geometriske gjennomsnittsforskuldene (90 % KI) sammenlignet med normale kontroller, 96,7 % (59,4 %, 157 %) for C_{maks} og 146 % (100 %, 212 %) for $AUC_{0-\infty}$. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon var GMR (90 % KI) 94,2 % (68,9 %, 129 %) for C_{maks} og 174 % (116 %, 261 %) for $AUC_{0-\infty}$. Basert på disse resultatene anbefales ingen dosejustering for pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Dosen av pemigatinib bør imidlertid reduseres for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Interaksjoner

CYP-substrater

Pemigatinib ved klinisk relevante konsentrasjoner er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 eller en induktor av CYP1A2 og CYP3A4.

Transportører

Pemigatinib er et substrat av både P-gp og BCRP. P-gp- eller BCRP-hemmere forventes ikke å påvirke eksponeringen for pemigatinib i klinisk relevante konsentrasjoner.

In vitro er pemigatinib en hemmer av OATP1B3, OCT2 og MATE1. Hemming av OCT2 kan øke serumkreatinin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

De mest fremtredende funnene etter administrering av gjentatte doser av pemigatinib hos både rotter og aper ble tilskrevet den tiltenkte farmakologien til pemigatinib (FGFR1, FGFR2 og FGFR3-hemming), inkludert hyperfosfatemi, fyseal dysplasi og mineralisering av bløtvev – noen av disse funnene ble observert ved lavere eksponering (AUC) enn terapeutisk. Mineralisering ble observert i mange vev, inkludert nyrer, mage, arterier, eggstokker (kun hos ape) og øyne (hornhinne,

kun hos rotte). Mineralisering av bløtvev var ikke reversibel, mens fyseale funn og bruskfunn var reversible. I tillegg ble endringer i benmarg (rotter) og nyreskader observert.

Gentoksisitet

Pemigatinib var ikke mutagent i en bakteriell mutagenitetsanalyse eller klastogent i en *in vitro* analyse av kromosomavvik og resulterte ikke i induksjon av benmargsmikrokjerner i en *in vivo* mikrokjernetest hos rotter.

Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier med pemigatinib har ikke blitt utført.

Nedsatt fertilitet

Ingen spesifikke dyrestudier med pemigatinib er gjennomført for å vurdere effektene av pemigatinib på fertilitet. I toksisitetsstudier med gjentatte doser førte oral administrering av pemigatinib ikke til noen doserelaterte bivirkninger på reproduksjonsorganene hos hanner og hunner.

Nevronal utviklingstoksisitet

Hos rotter resulterte administrering av pemigatinib ved $\geq 0,3$ mg/kg/dag i perioden med organogenese, i 100 % tap etter implantasjon. Ved 0,1 mg/kg/dag ble det observert en økning i fostermisdannelser i skjelett og store blodkarvariasjoner, redusert ossifisering og redusert fostervekt. Eksponering ved den dosen tilsvarer omtrent 20 % av den kliniske eksponeringen ved den maksimale anbefalte dosen hos mennesker på 13,5 mg basert på AUC.

Sikkerhetsfarmakologi

In vitro viste pemigatinib en IC50 for hERG-hemming > 8 mikrom (den høyeste mulige konsentrasjonen basert på løselighet), som er > 360 ganger høyere enn ubundet C_{maks} ved klinisk stabil status og en dose på 13,5 mg. *In vivo* var det ingen uønskede funn i sikkerhetsfarmakologiske vurderinger av pemigatinib, inkludert *in vivo* respirasjonsstudier og funksjonsstudier av sentralnervesystemet hos rotter samt kardiovaskulære studier med aper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Natriumstivelsesglykolat (type A)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Al-blisterpakning som inneholder 14 tabletter. Pappeske som inneholder 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mars 2021

Dato for siste fornyelse: 23. februar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av Pemazyre hos voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studien FIGHT-302 (INCB 54828-302), en fase 3-studie som sammenligner effekt og sikkerhet av pemigatinib mot gemcitabin pluss cisplatin som kjemoterapi hos voksne med inoperabelt eller metastatisk kolangiokarsinom med FGFR2-rearrangering.	Desember 2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemazyre 4,5 mg tabletter
pemigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 4,5 mg pemigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pemazyre 4,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemazyre 4,5 mg tabletter
pemigatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Incyte Biosciences Distribution B.V. (som Incyte-logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemazyre 9 mg tabletter
pemigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 9 mg pemigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pemazyre 9 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemazyre 9 mg tabletter
pemigatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Incyte Biosciences Distribution B.V. (som Incyte-logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemazyre 13,5 mg tabletter
pemigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 13,5 mg pemigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pemazyre 13,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemazyre 13,5 mg tabletter
pemigatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Incyte Biosciences Distribution B.V. (som Incyte-logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Pemazyre er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pemazyre
3. Hvordan du bruker Pemazyre
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pemazyre
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pemazyre er og hva det brukes mot

Pemazyre inneholder virkestoffet pemigatinib, som tilhører en gruppe kreftlegemidler som kalles tyrosinkinasehemmere. Det blokkerer virkningen av proteiner i cellen kalt fibroblastvekstfaktor-reseptor type 1, 2 og 3 (FGFR1, FGFR2 og FGFR3) som hjelper til med å regulere celledvekst. Kreftceller kan ha en unormal form av dette proteinet. Ved å blokkere FGFR kan pemigatinib forhindre vekst av slike kreftceller.

Pemazyre brukes:

- til å behandle voksne med gallegangskreft (kalles også kolangiokarsinom) som har kreftceller med en unormal form av FGFR2-proteinet,
- når kreften har spredt seg til andre deler av kroppen eller ikke kan fjernes ved kirurgi, og
- når behandling med andre legemidler ikke lenger fungerer.

2. Hva du må vite før du bruker Pemazyre

Bruk ikke Pemazyre

- dersom du er allergisk overfor pemigatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du bruker johannesurt, et legemiddel mot depresjon

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Pemazyre hvis du har:

- blitt fortalt at du har en økning eller reduksjon i blodet av et mineral som kalles fosfor
- syns- eller øyeproblemer
- alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det kan hende at behandlingen din må justeres

- alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det kan hende at behandlingen din må justeres
- kreftceller som har spredt seg til hjernen eller ryggmargen

Øyeundersøkelser anbefales:

- før du starter behandling med Pemazyre
- annenhver måned de første 6 månedene av behandlingen
- deretter hver tredje måned eller umiddelbart hvis det oppstår synssymptomer, inkludert lysglimt, synsforstyrrelser eller mørke flekker

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen symptomer med synet ditt.

Du bør også bruke smørende eller fuktighetsgivende øyedråper eller øyegel for å forebygge eller behandle tørre øyne.

Pemazyre kan skade et foster. Fertile kvinner og menn med fertile kvinnelige partnere må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter siste dose av Pemazyre.

Barn og ungdom

Pemazyre skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Det er ikke kjent om det er trygt og effektivt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Pemazyre

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er særdeles viktig at du forteller det til legen din dersom du tar noen av følgende legemidler, slik at legen kan bestemme om behandlingen din må endres:

- **johannesurt:** et legemiddel mot depresjon. Du **må ikke** ta johannesurt under behandling med Pemazyre.
- legemidler som har virkestoff med navn som slutter på «prazol: de brukes for å redusere frigjøringen av magesyre. Unngå å bruke disse legemidlene under behandling med Pemazyre.
- **itrakonazol:** et legemiddel til behandling av soppinfeksjoner
- **rifampicin:** et legemiddel til behandling av tuberkulose eller visse andre infeksjoner
- **karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon:** legemidler til behandling av epilepsi
- **efavirenz:** et legemiddel til behandling av hiv-infeksjon
- **cyklofosfamid, ifosfamid:** andre legemidler mot kreft
- **metadon:** et legemiddel til behandling av alvorlig smerte eller til behandling av avhengighet
- **digoksin:** et legemiddel til behandling av hjertesykdommer
- **dabigatran:** et legemiddel for forebygging av blodpropp
- **kolkisin:** et legemiddel til behandling av urinsyregikt

Inntak av Pemazyre sammen med mat og drikke

Unngå å spise grapefrukt eller å drikke grapefruktjuice mens du bruker dette legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Graviditet**
Pemazyre kan skade et foster og skal ikke brukes under graviditet med mindre legen din har fortalt deg noe annet. En graviditetstest bør utføres før du starter behandlingen.
- **Prevensjonsråd for menn og kvinner**
Kvinner som blir behandlet med Pemazyre bør ikke bli gravide. Derfor må kvinner som kan bli gravide, bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen av Pemazyre. Snakk med lege om hvilken prevensjon som passer best for deg.
Menn bør unngå å gjøre en kvinne gravid. De må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen av Pemazyre.

- **Amming**

Du skal ikke amme under behandling med Pemazyre og i minst 1 uke etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Pemazyre kan forårsake bivirkninger som tretthet eller synsforstyrrelser. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis dette skjer.

3. Hvordan du bruker Pemazyre

Pemazyre-behandling bør startes av en lege som har erfaring med diagnostisering og behandling av gallegangskreft. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er

1 tablett Pemazyre 13,5 mg tatt én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av 7 dager uten å ta Pemazyre.

Behandlingen fortsetter med det samme mønsteret med 14 dager med Pemazyre én gang daglig, etterfulgt av 7 dager med behandlingspause. Ikke ta Pemazyre i løpet av de 7 dagene med behandlingspause. Legen din vil justere dosen eller stoppe behandlingen om nødvendig.

Bruksmetode

Svelg tablettene hel med ett glass vann på samme tid hver dag. Pemazyre kan tas sammen med mat eller mellom måltider.

Ikke knus, tygg, del eller løs opp tablettene.

Varighet av bruk

Ta Pemazyre så lenge det er foreskrevet av legen.

Dersom du tar for mye av Pemazyre

Fortell det til legen din dersom du har tatt for mye Pemazyre.

Dersom du har glemt å ta Pemazyre

Dersom det er mer enn 4 timer siden du glemte å ta en dose med Pemazyre, eller hvis du kaster opp etter inntak av Pemazyre, skal du ikke ta en Pemazyre-tablett til som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen ved planlagt tidspunkt.

Dersom du avbryter behandling med Pemazyre

Ikke slutt å ta Pemazyre uten å diskutere det med legen din, da dette kan redusere sjansen for at behandlingen blir vellykket.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du har noen av de alvorlige bivirkningene listet opp nedenfor. Disse bivirkningene kan forekomme med følgende hyppighet:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- lavt natriuminhold i blodet – symptomer omfatter nedsatt evne til å tenke, hodepine, kvalme, dårlig balanse, forvirring, anfall, koma
- blodprøver som viser økning av kreatinin, noe som kan tyde på nyreproblemer – vanligvis forårsaker forhøyet kreatinin ikke symptomer, men symptomer på nyreproblemer kan omfatte kvalme og endret vannlating

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende hyppighet:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- høyt eller lavt fosfatnivå sett ved blodprøver
- smaksforstyrrelser
- tørre øyne
- kvalme
- betennelse i slimhinnen i munnen
- diaré
- forstoppelse
- munntørhet
- hudreaksjoner med rødhet, hevelse og smerter i håndflatene og på fotsålene, som kalles hånd-fot-syndrom
- negletoksisitet, inkludert negler som løsner fra neglesengen, neglesmerter, negleblødning, neglebrudd, farge- eller strukturendringer i neglene, infisert hud rundt neglen
- hårtap
- tørr hud
- leddsmerter
- utmattelse (fatigue)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- væskeansamling under netthinnen (det lysfølsomme laget bakerst i øyet)
- betennelse i hornhinnen (det klare, ytre laget av øyet)
- redusert syn
- øyevippeendringer, inkludert unormalt lange øyevipper, inngrodde øyevipper
- unormal hårvekst

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- avsetning av kalsiumsalter som vises som harde kuler, knuter eller plakk på eller under huden, hvor som helst på kroppen og som kan forårsake smerter og sår

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pemazyre

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pemazyre

- Virkestoff(er) er pemigatinib.
Hver 4,5 mg tablett inneholder 4,5 mg pemigatinib.
Hver 9 mg tablett inneholder 9 mg pemigatinib.
Hver 13,5 mg tablett inneholder 13,5 mg pemigatinib.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglykolas (type A), magnesiumstearat.

Hvordan Pemazyre ser ut og innholdet i pakningen

Pemazyre 4,5 mg tabletter er runde, hvite til off-white, merket på den ene siden med «I» og «4.5» på den andre siden.

Pemazyre 9 mg tabletter er ovale, hvite til off-white, merket på den ene siden med «I» og «9» på den andre siden.

Pemazyre 13,5 mg tabletter er runde, hvite til off-white, merket på den ene siden med «I» og «13.5» på den andre siden.

Tablettene leveres i blisterpakninger som inneholder 14 tabletter. Kartongen inneholder 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. markedsføringstillatelsen(e).

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for pemigatinib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om kutan kalsinose fra kliniske studier, inkludert i noen tilfeller et nært tidsmessig forhold, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom pemigatinib og kutan kalsinose er minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder pemigatinib, skal endres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for pemigatinib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder pemigatinib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).