ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemazyre 4,5 mg comprimate
Pemazyre 9 mg comprimate
Pemazyre 13,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pemazyre 4,5 mg comprimate
Fiecare comprimat conține pemigatinib 4,5 mg.

Pemazyre 9 mg comprimate
Fiecare comprimat conține pemigatinib 9 mg.

Pemazyre 13,5 mg comprimate
Fiecare comprimat conține pemigatinib 13,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Pemazyre 4,5 mg comprimate
Comprimat rotund (5,8 mm), alb până la aproape alb, marcat cu „I” pe o față și cu „4,5” pe cealaltă față.

Pemazyre 9 mg comprimate
Comprimat oval (10 × 5 mm), alb până la aproape alb, marcat cu „I” pe o față și cu „9” pe cealaltă față.

Pemazyre 13,5 mg comprimate
Comprimat rotund (8,5 mm), alb până la aproape alb, marcat cu „I” pe o față și cu „13,5” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pemazyre în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat, cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu cancer de tract biliar.

Statusul pozitiv pentru fuziunea genei FGFR 2 trebuie confirmat înainte de inițierea terapiei cu Pemazyre. Evaluarea statusului pozitiv pentru fuziunea genei FGFR 2 în eșantion de țesut tumoral trebuie efectuată printr-un test diagnostic adecvat.

Doze
Doza recomandată este de 13,5 mg pemigatinib, administrată o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie.

Dacă o doză de pemigatinib este omisă cu 4 sau mai multe ore sau dacă apar vărsături după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar administrarea trebuie reluată cu următoarea doză programată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul nu prezintă dovezi de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

La toți pacienții, trebuie inițiată o dietă cu conținut redus de fosfați atunci când valoarea serică a fosfaților este >5,5 mg/dl, iar adăugarea unei terapii de scădere a valorii serice a fosfaților trebuie luată în considerare atunci când valoarea serică este >7 mg/dl. Doza terapiei de scădere a valorii serice a fosfaților trebuie ajustată până când valoarea serică a fosfaților revine la <7 mg/dl. Hiperfosfatemia prelungită poate cauza precipitarea cristalelor de calciu-fosfat, care poate conduce la hipocalcemie, mineralizare a țesuturilor moi, crampe musculare, activitate convulsivă, prelungire a intervalului QT și aritmii (vezi pct. 4.4).

Întreruperea terapiei de reducere a fosfatului și a dietei cu conținut redus de fosfați trebuie luate în considerare în timpul pauzelor de tratament cu Pemazyre sau dacă valoarea serică a fosfatului scade sub intervalul de valori normale. Hipofosfatemia severă se poate manifesta prin confuzie, crize convulsive, semne neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică (vezi pct. 4.4).

Ajustarea dozei din cauza interacțiunii medicamentoase

Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4
Utilizarea concomitentă a unor inhibitori puternici ai CYP3A4, inclusiv suc de grepfrut, trebuie evitată în timpul tratamentului cu pemigatinib. Dacă este necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, doza pacienților cărora li se administrează 13,5 mg pemigatinib o dată pe zi trebuie redusă la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților cărora li se administrează 9 mg pemigatinib o dată pe zi trebuie redusă la 4,5 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Abordarea terapeutică a toxicităților

Modificarea dozei sau întreruperea administrării dozelor trebuie luată în considerare pentru abordarea terapeutică a toxicității.

Nivelurile de reducere a dozei de Pemigatinib sunt rezumate în tabelul 1.

Tabelul 1: Trepte recomandate de scădere a dozei de pemigatinib

Doza	**Trepte de scădere a dozei**	
	Prima	**A doua**
13,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie	9 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie	4,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie

Tratamentul trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 4,5 mg de pemigatinib o dată pe zi.

Ajustări ale dozei pentru hiperfosfatemie sunt furnizate în tabelul 2.

Tabelul 2: Ajustări ale dozei pentru hiperfosfatemie

Reacția adversă	Ajustarea dozei de pemigatinib
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	• Administrarea de pemigatinib trebuie continuată cu doza actuală.
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	• Administrarea de pemigatinib trebuie continuată cu doza actuală, trebuie inițiată terapia de reducere a fosfatului, fosfatul seric trebuie monitorizat săptămânal, doza terapiei de reducere a fosfatului trebuie ajustată, după cum este necesar, până la revenirea la o valoare <7 mg/dl. • Administrarea de pemigatinib trebuie întreruptă dacă valorile nu revin la <7 mg/dl în decurs de 2 săptămâni de la inițierea unui tratament de reducere a fosfatului. Administrarea de pemigatinib și terapia de reducere a fosforului trebuie reluate la aceeași doză atunci când valoarea revine la <7 mg/dl. • La revenirea fosfatului seric la >7 mg/dl cu terapie de scădere a fosfatului, doza de pemigatinib trebuie redusă cu 1 nivel de doză.
> 10 mg/dl	• Administrarea de pemigatinib trebuie continuată cu doza actuală, trebuie să fie inițiat tratamentul de reducere a fosfatului, fosfatul seric trebuie să monitorizat săptămânal și doza terapiei de reducere a fosfatului trebuie ajustată, după cum este necesar, până la revenirea la o valoare<7 mg/dl. • Administrarea de pemigatinib trebuie întreruptă dacă valorile continuă să fie >10 mg/dl pentru 1 săptămână. Administrarea de pemigatinib și terapia de scădere a valorii fosfatului trebuie reluate la o treaptă mai mică a dozei, atunci când fosfatul seric este <7 mg/dl. • Dacă se produce o revenire a valorii fosfatului seric >10 mg/dl după 2 reduceri ale dozei, administrarea de pemigatinib trebuie oprită definitiv.

Modificările dozei pentru dezlipirea seroasă a retinei sunt furnizate în tabelul 3.

Tabelul 3: Ajustări ale dozei pentru dezlipirea seroasă a retinei

Reacția adversă	Ajustarea dozei de pemigatinib
Asimptomatică	• Administrarea de pemigatinib trebuie continuată cu doza actuală. Monitorizarea trebuie efectuată conform descrierii din secțiunea 4.4.
Scădere moderată a acuității vizuale (acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție de 20/40 sau mai bună sau ≤ 3 linii de vedere scăzută față de momentul inițial); limitarea activităților instrumentale ale vieții zilnice	• Administrarea de pemigatinib trebuie înreruptă până la remitere. Dacă se ameliorează la examinarea ulterioară, administrarea de pemigatinib trebuie reluată cu următoarea treaptă inferioară a dozei. • Dacă se repetă, simptomele persistă sau dacă la examinare nu se constată ameliorare, oprirea definitivă a administrării de pemigatinib trebuie luată în considerare, în funcție de starea clinică a pacientului.
Scădere moderată a acuității vizuale (acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție de 20/40 sau mai bună sau > 3 linii de vedere scăzută față de momentul inițial până la 20/200); limitarea activităților vieții zilnice	• Administrarea de pemigatinib trebuie înreruptă până la remitere. Dacă se ameliorează la examinarea ulterioară, administrarea de pemigatinib trebuie reluată la o treaptă mai redusă cu 2 doze. • Dacă se repetă, simptomele persistă sau dacă la examinare nu se constată ameliorare, oprirea definitivă a administrării de pemigatinib trebuie luată în considerare, în funcție de starea clinică a pacientului.

Reacția adversă	Ajustarea dozei de pemigatinib
Acuitate vizuală mai gravă de 20/200 în ochiul afectat; limitând activitățile vieții zilnice	• Administrarea de pemigatinib trebuie întreruptă până la remitere. Dacă se ameliorează la examinarea ulterioară, administrarea de pemigatinib trebuie reluată la o treaptă mai redusă cu 2 doze. • Dacă se repetă, simptomele persistă sau dacă la examinare nu se constată ameliorare, oprirea definitivă a administrării de pemigatinib trebuie luată în considerare, în funcție de starea clinică a pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Doza de pemigatinib este identică la vârstnici și la adulți tineri (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală
Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată sau boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Pemazyre la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare
Pemazyre este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie luate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să zdrobească, să mestece, să divizeze sau să dizolve comprimatele. Pemigatinib poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă cu sunătoare (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperfosfatemie
Hiperfosfatemia este un efect farmacodinamic preconizat la administrarea de pemigatinib (vezi pct. 5.1). Hiperfosfatemia prelungită poate cauza precipitarea cristalelor de calciu-fosfat, care poate duce la hipocalcemie, mineralizare a țesuturilor moi, anemie, hiperparatiroidism secundar, crampe musculare, activitate convulsivă, prelungire a intervalului QT și aritmii (vezi pct. 4.2). Mineralizarea țesuturilor moi, inclusiv calcifierea cutanată, calcinoza și calcifilaxia non-uremică au fost observate la tratamentul cu pemigatinib.

Recomandările pentru abordarea terapeutică a hiperfosfatemiei includ restricția fosfatului alimentar, administrarea terapiei de reducere a fosfatului și ajustarea dozei, atunci când este cazul (vezi pct. 4.2). Terapia de reducere a fosfatului a fost utilizată de 19% dintre pacienți în timpul tratamentului cu pemigatinib în studiul de înregistrare inițială (vezi pct. 4.8).

Hipofosfatemie
Întreruperea terapiei de reducere a fosfatului și a dietei cu conținut redus de fosfați trebuie luate în considerare în timpul pauzelor de tratament cu pemigatinib sau dacă valoarea fosfatului seric scade sub intervalul valorilor normale. Hipofosfatemia severă se poate manifesta prin confuzie, crize convulsive, semne neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică (vezi pct. 4.2). Manifestările hipofosfatemiei au fost ≥Gradul 3 la 14,3% dintre participanți. Niciunul dintre evenimentele de mai sus nu a fost grav, nu a dus la întreruperea tratamentului sau la reducerea dozei. Întreruperea administrării dozei a apărut la 1,4% din participanți.

Pentru pacienții care prezintă hiperfosfatemie sau hipofosfatemie, se recomandă monitorizarea atentă și urmărirea atentă în ceea ce privește tulburările de demineralizare osoasă.

Dezlipirea seroasă a retinei
Pemigatinib poate cauza reacții de dezlipire seroasă a retinei, care se poate manifesta prin simptome precum vedere încețoșată, corpi flotanți în câmpul vizual sau fotopsie (vezi pct. 4.8). Acest lucru poate afecta capacitatea unora dintre pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.7).

Examinarea oftalmologică, inclusiv tomografia în coerență optică (OCT) trebuie efectuată înainte de inițierea terapiei și o dată la 2 luni în primele 6 luni de tratament, la fiecare 3 luni după aceea și de urgență în orice moment pentru simptome vizuale. Pentru recțiile de dezlipire seroasă a retinei, trebuie respectate recomandările din ghidurile de practică privind ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

În timpul desfășurării studiului clinic, nu a existat nicio monitorizare de rutină, inclusiv OCT, pentru a detecta dezlipirea seroasă a retinei asimptomatică; prin urmare, incidența dezlipirii seroase retiniene asimptomatice indusă de pemigatinib nu este cunoscută.

Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții care prezintă tulburări oculare clinic semnificative, cum sunt afecțiuni retiniene, inclusiv, dar fără a se limita la, corioretinita seroasă centrală, degenerescența maculară/retiniană, retinopatia diabetică și dezlipirea retiniană anterioară.

Sindromul de ochi uscat
Pemigatinib poate cauza uscăciunea ochilor (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să folosească lubrifianții oculari, pentru a preveni sau trata sindromul de ochi uscat, după cum este necesar.

Toxicitate embrio-fetală
Pe baza mecanismului de acțiune și pe constatarea din cadrul unui studiu de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale (vezi pct. 5.3), pemigatinib poate cauza vătămarea fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Femeile gravide trebuie să sfătuite cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pemigatinib și timp de 1 săptămână după ultima doză.
Pacienții bărbați cu partenere femei cu potențial fertil trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pemigatinib și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză (vezi secțiunea 4.6).

Creștere a valorilor creatininei serice
Pemigatinib poate crește creatinina serică prin scăderea secreției tubulare renale a creatininei; acest lucru poate apărea din cauza inhibării transportorilor renali OCT2 și MATE1 și poate să nu afecteze funcția glomerulară. În primul ciclu, creatinina serică a crescut (creștere medie de 0,2 mg/dl) și a atins starea de echilibru până în Ziua 8 și apoi a scăzut în timpul celor 7 zile fără terapie (vezi pct. 4.8). Trebuie luați în considerare markerii alternativi ai funcției renale, dacă se observă creșteri persistente ale creatininei serice.

Utilizare concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4
Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4 necesită ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.5). Pacienților trebuie să li se recomande să evite consumul de grepfrut sau suc de grepfrut în timp ce iau pemigatinib.

Utilizare concomitentă cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4
Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Metastază la nivelul SNC
Întrucât nu s-a permis includerea persoanelor cu metastaze cerebrale/SNC netratate sau progresive în cadrul studiului, eficacitatea la aceste populații nu a fost evaluată și nu se pot face recomandări privind dozele, însă se preconizează că penetrarea barierei hematoencefalitice de către pemigatinib este scăzută (vezi pct. 5.3).

Contracepția
Pe baza constatărilor dintr-un studiu efectuat la animale și mecanismului său de acțiune, Pemazyre poate provoca vătămarea fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Femeile de vârstă fertilă care sunt tratate cu Pemazyre trebuie să fie sfătuite să nu rămână gravide și bărbații tratați cu Pemazyre trebuie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu partenere femei aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului cu Pemazyre și timp de 1 săptămână după încheierea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Test de sarcină
Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuat un test de sarcină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra pemigatinib

Inhibitori puternici ai CYP3A4
Un inhibitor puternic al CYP3A4 (itraconazol 200 mg o dată pe zi) a crescut media geometrică a ASC a pemigatinib cu 88% (IÎ 90% de 75%, 103%), care poate crește incidența și severitatea reacțiilor adverse la pemigatinib. Pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie să le fie redusă doza la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie să fie redusă la 4,5 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Inductori ai CYP3A4
Un inductor puternic al CYP3A4 (rifampină 600 mg o dată pe zi) a scăzut media geometrică a ASC pemigatinib cu 85 % (ÎI 90% de 84%, 86%), care poate reduce eficacitatea pemigatinib. Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, rifampicină) trebuie evitată în timpul tratamentului cu pemigatinib (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu sunătoare este contraindicată (vezi pct. 4.3). Dacă este necesar administrarea concomitentă, alți inductori ai enzimei (de exemplu, efavirenz) trebuie utilizați sub supravegherea atentă.

Inhibitorii pompei de protoni
Raporturile mediilor geometrice ale $C_{max.}$ și ASC ale pemigatinib (IÎ de 90%) au fost de 65,3% (54,7, 78,0) și, respectiv, 92,1 % (88,6, 95,8), la administrarea concomitentă cu esomeprazol (un inhibitor al pompei de protoni) la subiecți sănătoși, comparativ cu pemigatinib în monoterapie. Administrarea împreună cu uninhibitor de pompă de protoni (esomeprazol) nu a dus la o modificare semnificativă clinic a expunerii la pemigatinib.

Antagoniști ai receptorilor H2
Administrarea concomitentă a ranitidinei nu a dus la o schimbare a expunerii la pemigatinib importantă din punct de vedere clinic.

Efectele pemigatinib asupra altor medicamente

Efectul pemigatinib asupra substraturilor CYP2B6
Studiile *in vitro* indică faptul că pemigatinib induce CYP2B6. Administrarea concomitentă de pemigatinib cu substraturi CYP2B6 (de exemplu, ciclofosfamidă, ifosfamidă, metadonă**,** efavirenz) poate reduce expunerea la acestea. Se recomandă supravegherea clinică atentă atunci când pemigatinib este administrat concomitent cu aceste medicamente sau cu orice substrat al CYP2B6 cu un indice terapeutic îngust.

Efectul pemigatinib asupra substraturilor P-gp
In vitro, pemigatinib este un inhibitor al P-gp. Administrarea concomitentă de pemigatinib cu substraturi P-gp (de exemplu, digoxină, dabigatran, colchicină) poate crește expunerea și, astfel, toxicitatea acestora. Administrarea de pemigatinib trebuie separată cu cel puțin 6 ore înainte sau după administrarea substraturilor P-gp cu un indice terapeutic îngust.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei/ la femei aflate la vârsta fertilă
Pe baza rezultatelor dintr-un studiu efectuat la animale și a mecanismului său de acțiune, pemigatinib poate cauza vătămarea fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Femeile aflate la vârsta fertilă tratate cu pemigatinib trebuie informate să nu rămână gravide și bărbații tratați cu pemigatinib trebuie informați să nu conceapă un copil în timpul tratamentului. Trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă la femeile aflate la vârsta fertilă și la bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu pemigatinib și timp de 1 săptămână după încheierea terapiei. Întrucât efectul pemigatinib asupra metabolizării și eficacității contraceptivelor nu a fost investigat, metodele contraceptive de tip barieră trebuie utilizate ca o a doua formă de contracepție, pentru a evita sarcina.

Sarcina
Nu există date privind utilizarea pemigatinib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor provenind de la animale și farmacologiei pemigatinib, Pemazyre nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a femeilor necesită tratament cu pemigatinib. Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuat test de sarcină pentru a exclude sarcina.

Alăptarea
Nu se cunoaște dacă pemigatinib sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Pemazyre și timp de 1 săptămână după finalizarea terapiei.

Fertilitatea
Nu există date privind impactul pemigatinib asupra fertilității la om. Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la animale cu pemigatinib (vezi pct. 5.3). Pe baza farmacologiei pemigatinib, afectarea fertilității masculine și feminine nu poate fi exclusă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pemigatinib are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Reacțiile adverse precum fatigabilitatea și tulburările de vedere au fost asociate cu pemigatinib. Prin urmare, se recomandă prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță
Cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperfosfatemie (71,3%), toxicitate la nivelul unghiilor (47,1%), diaree (44,2%), alopecie (42,8%), stomatită (39,6%), constipație (34,2%), xerostomie

(31,1%), fatigabilitate (30,6%), disgeuzie (28,7%), greață (26,7%), sindrom de ochi uscat (23,5%), artralgie (20,3%), xerodermie (19,1%) și sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (18,9%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost hiponatremia (1,3%) și fatigabilitatea (1,0%). O reacție adversă gravă de fatigabilitate (0,1%) a dus la reducerea dozei de pemigatinib. Cinci reacții adverse grave de hiponatremie (0,6 %) au dus la întreruperea administrării dozei și două (0,2%) au dus la oprirea administrării dozei.

Reacțiile adverse grave de afectare oculară au fost ocluzie a arterei retiniene (0,2%), corioretinopatie seroasă centrală, eroziune corneeană, dezlipire de epiteliu pigmentar retinian, keratită, defectul de continuitate maculară, neuropatie optică ischemică, neuropatie optică, dezlipire de retină și ischemie retiniană (0,1% fiecare).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel
Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul 4. Categoriile de frecvență sunt foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10) și mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacții adverse raportate în studii clinice

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiponatremie, hiperfosfatemie[a], Hipofosfatemie[b]
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Sindrom de ochi uscat, dezlipire seroasă a retinei[c]
	Frecvente	Keratită perforată, vedere încețoșată, trichiazis
	Mai puțin frecvente	Fotopsie
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, stomatită, diaree, constipație, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, toxicitate la nivelul unghiilor[d], alopecie, xeroză cutanată
	Mai puțin frecvente	Creștere anormală a părului, calcificare cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor creatininei serice

[a] Include hiperfosfatemia și creștere a fosfotemiei. Vezi mai jos „*Hiperfosfatemie*”.
[b] Include hipofosfatemia și scădere a fosfotemiei.
[c] Include dezlipire seroasă a retinei, dezlipire retiniană, dezlipire de epiteliu pigmentar retinian, îngroșare a retinei, lichid subretinian, pliuri corioretiniene, cicatrice corioretiniană, corioretinopatie seroasă centrală și maculopatie. Vezi mai jos „*Dezlipirea seroasei retiniene*”.
[d] Include toxicitate la nivelul unghiilor, afecțiuni ale unghiilor, modificări ale culorii unghiilor, distrofie a unghiilor, hipertrofie a unghiilor, ridicare a unghiilor de pe patul unghial, infecție a unghiilor, onicoalgie, onicoclazie, onicoliză, onicomadeză, onicomicoză și panarițiu

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hiperfosfatemie
Hiperfosfatemia a fost raportată la 71,3% din toți pacienții tratați cu pemigatinib.
Au existat 10 pacienți (1,1%) cu reacții care au fost ≥ Gradul 3 de severitate, 2 pacienți (0,2%) cu reacții grave și niciuna nu a dus la oprirea administrării de pemigatinib. Întreruperea administrării dozei a apărut la 11,3% din pacienți, reducerea dozei s-a efectuat la 4,6% dintre pacienți și oprirea tratamentului la 0,1% dintre pacienți. În studiulde înregistrare inițială, hiperfosfatemia peste 7 mg/dl și

10 mg/dl a apărut la 27,2% și respectiv la 0,7% dintre pacienți. Hiperfosfatemia se dezvoltă de obicei în primele 15 zile. Aceste rezultate sugerează faptul că restricțiile alimentare privind aportul de fosfat și/sau administrarea tratamentului de scădere a valorii serice a fosfaților împreună cu pauza de tratament de 1 săptămână au fost strategii eficiente pentru abordarea terapeutică a acestui efect la țintă al pemigatinib.

Recomandările pentru abordarea terapeutică a hiperfosfatemiei sunt furnizate în secțiunile 4.2 și 4.4.

Dezlipirea seroasă a retinei
Dezlipirea seroasă a retinei s-a constatat la 11,1% din toți pacienții tratați cu pemigatinib. Reacțiile au fost în general de gradul 1 sau 2 (8,4%) ca severitate; reacțiile ≥Gradul 3 și reacțiile grave au inclus corioretinopatie seroasă centrală la 4 pacienți (0,4%), dezlipire retiniană la 5 pacienți (0,6%), retinopatie la 1 pacient (0,1%), dezlipire seroasă a retinei la 1 pacient (0,1%) și lichid subretinian la 1 pacient (0,1 %). Cinci reacții adverse de dezlipire retiniană (0,6%) și două reacții adverse de dezlipire a epiteliului pigmentar retinian (0,2%) au dus la întreruperea administrării dozei. Douăsprezece reacții (1,3%) au dus la reducerea dozei și 2 (0,2%) au dus la oprirea administrării.

Recomandările pentru abordarea terapeutică a dezlipirii seroase retiniene sunt furnizate în secțiunile 4.2 și 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu pemigatinib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitor de protein-kinază, codul ATC: L01EN02

Pemigatinib este un inhibitor de kinază al FGFR1, 2 și 3 care inhibă fosforilarea FGFR și semnalează și scade viabilitatea celulară în celulele care exprimă modificări genetice FGFR, inclusiv mutații ale punctelor, amplificări și fuziuni sau rearanjări. Fuziunile/rearanjările FGFR2 sunt factori puternici de creștere oncogenici și sunt cea mai frecventă modificare a FGFR care are loc aproape exclusiv la 10-16% din colangiocarcinomul intrahepatic (CCA).

Efecte farmacodinamice

Fosfat seric
Pemigatinib a crescut fosfatemia ca urmare a inhibării FGFR. În studiile clinice cu pemigatinib, s-a permis tratament de reducere a fosfatemiei și modificări ale dozelor pentru abordarea terapeutică a hiperfosfatemiei (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Studii clinice
FIGHT-202 a fost un studiu multicentric, în regim deschis, cu un singur braț de tratament, pentru evaluarea eficacității și siguranței Pemazyre la pacienții cu colangiocarcinom avansat local/metastazat tratați anterior sau cu colangiocarcinom nerezecabil chirurgical. Populația de evaluare a eficacității a fost reprezentată de 108 pacienți (107 pacienți cu boală intrahepatică) cu progresie după cel

puțin 1 terapie anterioară și care au avut fuziunea sau rearanjarea FGFR2, conform determinării efectuate la un laborator central.

Pacienții au fost tratați cu Pemazyre în cicluri de 21 de zile, constând din administrarea orală a unei doze unice de 13,5 mg o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie. Pemazyre a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Rezultatele majore privind eficacitatea au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR), așa cum a fost stabilit de comisia independentă de analiză (CIA), conform criteriilor RECIST v1.1.

Vârsta mediană a fost de 55,5 ani (interval: 26 până la 77 de ani), 23,1% au avut ≥65 ani, 61,1% au fost femei și 73,1% au fost caucazieni. Majoritatea (95,4%) pacienților au avut un status inițial de performanță al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) de 0 (42,6%) sau 1 (52,8%). Toți pacienții au avut cel puțin 1 rundă anterioară de terapie sistemică, 27,8% au avut 2 runde anterioare de terapie, iar 12,0% au avut 3 sau mai multe runde anterioare de terapie. Nouăzeci și șase la sută dintre pacienți au utilizat anterior tratament pe bază de platină, inclusiv 78% tratați anterior cu gemcitabină/cisplatină.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 5.

Durata mediană a răspunsului a fost de 2,69 luni (interval 0,7 – 16,6 luni).

Tabelul 5: Rezultatele eficacității

	Cohorta A (fuziune sau rearanjare FGFR2) Populație evaluabilă privind eficacitatea (N = 108)
RRO, % (IÎ 95%)	37,0 % (27,94, 46,86)
Răspuns complet (N)	2,8% (3)
Răspuns parțial (N)	34,3% (37)
Durată mediană a răspunsului (luni) (IÎ 95%) [a]	9,13 (6,01; 14,49)
Estimări Kaplan-Meier ale duratei răspunsului (IÎ 95%)	
3 luni	100,0 (100,0; 100,0)
6 luni	67,8 (50,4; 80,3)
9 luni	50,5 (33,3; 65,4)
12 luni	41,2 (24,8; 56,8)

RRO - RC+RP
IÎ = interval de încredere
Notă: Datele provin din CIA conform criteriilor RECIST v1.1, iar răspunsurile complete și parțiale sunt confirmate.
[a] IÎ de 95% a fost calculat folosind metoda Brookmeyer și Crowley

Pacienți vârstnici
În studiul clinic cu pemigatinib, 23,1% din pacienți au avut vârsta de 65 de ani și peste, iar 4,6% din pacienți au avut vârsta de 75 de ani și peste. Nu s-a detectat nicio diferență în răspunsul de eficacitate între acești pacienți și pacienții cu vârsta <65 ani.

Copii și adolescenți
Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pemazyre la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul colangiocarcinomului. A se vedea secțiunea 4.2 pentru informații în cazul utilizării la copii și adolescenți.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pemigatinib prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de 1 până la 20 mg. După administrarea orală de Pemazyre 13,5 mg o dată pe zi, starea de echilibru a fost atinsă după 4 zile, cu o medie geometrică a raportului de acumulare de 1,6. La starea de echilibru, media geometrică a $ASC_{0\text{-}24\ ore}$ a fost de 2620 nM x oră (54% CV) și $C_{max.}$ a fost 236 nM (56% CV) pentru doza de 13,5 mg administrată o dată pe zi.

Absorbție
Durată mediană pentru atingerea concentrației maxime plasmatice ($t_{max.}$) a fost de 1 până la 2 ore. Nu s-au observat diferențe semnificative clinic cu farmacocinetica pemigatinib după administrarea unei mese cu conținut crescut de grăsimi și calorii (800 calorii până la 1000 de calorii, cu aproximativ 50% din conținutul caloric total al mesei provenind din grăsimi) la pacienții cu cancer.

Distribuție
Pemigatinib se leagă în proporție de 90,6% de proteinele plasmatice umane, predominant de albumină. Volumul aparent de distribuție a fost estimat la 235 l (60,8%) la pacienții cu cancer.

Metabolizare
Pemigatinib este metabolizat predominant de CYP3A4 *in vitro*. După administrarea orală a unei doze unice de 13,5 mg pemigatinib radiomarcat, pemigatinib nemodificat a fost componenta principală din plasmă și nu s-au observat metaboliți >10% din radioactivitatea totală circulantă.

Eliminare
După administrarea orală de pemigatinib 13,5 mg o dată pe zi la pacienții cu cancer, media geometrică a timpului mediu de înjumătățire pentru eliminare ($t_{½}$) a fost de 15,4 (51,6% CV) ore și media geometrică a eliminării aparente (Cl/F) a fost de 10,6 l/oră (54% CV).

Excreție
După administrarea orală a unei doze unice de pemigatinib radiomarcat, 82,4% din doză a fost recuperată în materiile fecale (1,4% ca nemodificat) și 12,6 % în urină (1% ca nemodificat).

Greutate corporală
Greutatea corporală a fost identificată ca fiind o covariabilă care afectează expunerea la pemigatinib. Comparativ cu o greutate corporală obișnuită de 73,4 kg, expunerea a fost cu aproximativ 35% mai mare la 49,5 kg și cu aproximativ 27% mai mică la 113,4 kg. Aceste diferențe nu sunt considerate relevante clinic, și nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală.

Insuficiență renală
Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii pemigatinib a fost evaluat într-un studiu privind insuficiența renală la subiecții cu funcție renală normală (RFG ≥90 ml/min), insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min, fără hemodializă) și boală renală în stadiu terminal (BRST) (RFG <30 ml/min, cu hemodializă). La subiecții cu insuficiență renală severă, raporturile medii geometrice (IÎ 90%), comparativ cu persoanele cu funcție normală, au fost de 64,6% (44,1%, 94,4%) pentru $C_{max.}$ și 159% (95,4%, 264 %) pentru $ASC_{0\text{-}\infty}$. La subiecții cu BRST înainte de hemodializă, mediile geometrice are rapoartelor (IÎ 90%) au fost 77,5% (51,2%, 118%) pentru $C_{max.}$ și 76,8% (54,0%, 109%) pentru $ASC_{0\text{-}\infty}$. În plus, la participanții cu BRST, după hemodializă, media geometrică a rapoartelor (IÎ 90%) a fost de 90,0% (59,3%, 137 %) pentru $C_{max.}$ și 91,3% (64,1%, 130%) pentru $ASC_{0\text{-}\infty}$. Pe baza acestor rezultate, doza de pemigatinib trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică
Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii pemigatinib a fost evaluat în cadrul unui studiu privind insuficiența hepatică la subiecții cu funcție hepatică normală, insuficiență hepatică moderată (clasa B, scala Child-Pugh) și insuficiență hepatică severă (clasa C, scala Child-Pugh). La subiecții cu insuficiență hepatică moderată, mediile geometrice ale rapoartelor (IÎ 90%), comparativ cu persoanele cu funcție normală, au fost de 96,7% (59,4%, 157%) pentru C_{max} și 146% (100%, 212 %) pentru $ASC_{0\text{-}\infty}$. La subiecții cu insuficiență hepatică severă, MGR (IÎ 90%) a fost de 94,2% (68,9%, 129%)

pentru C_{max} și 174% (116%, 261%) pentru $ASC_{0-\infty}$. Pe baza acestor rezultate, nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Cu toate acestea, doza de pemigatinib trebuie redusă la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni

Substraturile CYP
Pemigatinib la concentrații relevante clinic nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4 sau un inductor al CYP1A2 și CYP3A4.

Transportori
Pemigatinib este un substrat al P-gp și BCRP. Nu se preconizează ca inhibitorii P-gp sau BCRP să afecteze expunerea la pemigatinib la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

In vitro, pemigatinib este un inhibitor al OATP1B3, OCT2 și MATE1. Inhibarea OCT2 poate crește creatinina serică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate sistemică
Cele mai importante descoperiri în urma administrării repetate de pemigatinib la șobolani și maimuțe au fost atribuite farmacologiei vizate a pemigatinib (inhibarea FGFR1, FGFR2 și FGFR3), inclusiv hiperfosfatemie, o displazie fizeală și mineralizare a țesutului moale; o parte dintre aceste descoperiri au fost observate la expuneri (ASC) mai reduse decât cele terapeutice. Mineralizarea a fost observată în numeroase țesuturi, inclusiv în rinichi, stomac, artere, ovare (numai la maimuță) și ochi (cornee, numai la șobolan). Mineralizarea țesuturilor moi nu a fost reversibilă, în timp ce constatările fizeale și ale cartilajului au fost reversibile. În plus, au fost observate modificări ale măduvei osoase (șobolani) și ale leziunilor renale.

Genotoxicitate
Pemigatinib nu a fost mutagen la un test de mutagenitate bacteriană, nici clastogen într-un test de aberație cromozomială *in vitro* și nu a dus la inducerea micronucleelor măduvei osoase într-un test micronuclear *in vivo* la șobolani.

Carcinogenitate
Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu pemigatinib.

Afectarea fertilității
Nu au fost efectuate studii specifice la animale cu pemigatinib pentru a evalua efectul pemigatinib asupra fertilității. În studiile de toxicitate cu doză repetată, administrarea orală de pemigatinib nu a dus la efecte adverse legate de doză asupra organelor reproductive la masculi sau femele.

Toxicitatea asupra dezvoltării neurologice
La șobolani, administrarea de pemigatinib la ≥0,3 mg/kg/zi în timpul perioadei de organogeneză a avut ca rezultat 100% pierdere post-implantare. La 0,1 mg/kg/zi, s-a observat o creștere a incidenței malformațiilor scheletice la fetus și a variațiilor majore ale vaselor de sânge, a osificării reduse și a scăderii greutății corporale a fetusului. Expunerea la acea doză este de aproximativ 20% din expunerea clinică la doza maximă recomandată la om de 13,5 mg, pe baza ASC.

Farmacologie de siguranță
In vitro, pemigatinib a avut CI50 pentru inhibare a hERG >8 μM (cea mai mare concentrație posibilă bazată pe solubilitate), care este >360 de ori mai mare decât valoarea C_{max} a substanței circulante la starea de echilibru, în cazul utilizării dozei de 13,5 mg. *In vivo*, nu au existat constatări adverse în evaluările farmacologice de siguranță ale pemigatinib, inclusiv studii *in vivo* cu privire la aparatul respirator și sistemul nervos central la șobolani și studiul cu privire la aparatul cardiovascular la maimuțe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E-460)
Amidonglicolat sodic (tip A)
Stearat de magneziu (E-572)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/Al care conține 14 comprimate. Cutie care conține 14 sau 28 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 martie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 februarie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

E .OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Țările de Jos

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	**Data de finalizare**
Pentru a confirma raportul beneficiu-risc al Pemazyre la adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor de tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de tratament sistemic, DAPP trebuie să depună rezultatele unui studiu de fază 2 care evaluează eficacitatea și siguranța pemigatinib la adulți cu colangiocarcinom nerezecabil sau metastazat cu rearanjare a FGFR2, la care a eșuat tratamentul anterior.	Decembrie 2031

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemazyre 4,5 mg comprimate
pemigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pemigatinib 4,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pemazyre 4,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemazyre 4,5 mg comprimate
pemigatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (sub forma siglei Incyte)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemazyre 9 mg comprimate
pemigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pemigatinib 9 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pemazyre 9 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemazyre 9 mg comprimate
pemigatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (sub forma siglei Incyte)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemazyre 13,5 mg comprimate
pemigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pemigatinib 13,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pemazyre 13,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemazyre 13,5 mg comprimate
pemigatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (sub forma siglei Incyte)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pemazyre și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pemazyre
3. Cum să luați Pemazyre
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pemazyre
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pemazyre și pentru ce se utilizează

Pemazyre conține substanța activă pemigatinib, care aparține unui grup de medicamente pentru cancer numite inhibitori ai tirozin-kinazei. Blochează acțiunea proteinelor din celulă numite receptor de factor de creștere a fibroblastelor de tip 1, 2 și 3 (FGFR1, FGFR2 și FGFR3) care ajută la reglarea creșterii celulelor. Celulele canceroase pot prezenta o formă anormală a acestei proteine. Prin blocarea FGFR, pemigatinib poate preveni dezvoltarea acestor celule canceroase.

Pemazyre este utilizat:
- pentru a trata adulții cu cancer de canal biliar (cunoscut și sub denumirea de colangiocarcinom) ale căror celule canceroase au o formă anormală a proteinei FGFR2, și
- atunci când cancerul s-a răspândit în alte părți ale corpului sau nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală și
- atunci când tratamentul cu alte medicamente nu mai funcționează.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pemazyre

Nu luați Pemazyre dacă
- sunteți alergic la pemigatinib sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- utilizați sunătoare, un medicament pentru tratamentul depresiei

Atenționări și precauții
Înainte să luați Pemazyre, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:
- vi s-a spus că aveți o creștere sau o scădere a unui mineral din sângele dumneavoastră numit

fosfor
- aveți probleme la nivelul ochilor sau de vedere
- aveți funcția ficatului redusă sever. Este posibil să fie necesar ca tratamentul dumneavoastră să fie ajustat
- aveți funcția rinichilor redusă sever. Este posibil să fie necesar ca tratamentul dumneavoastră să fie ajustat
- aveți celule canceroase care s-au răspândit în creier sau măduva spinării

Se recomandă examene oftalmologice:
- înainte de începerea tratamentului cu Pemazyre
- o dată la 2 luni în primele 6 luni de tratament
- la fiecare 3 luni după aceea sau imediat dacă apar simptome vizuale, inclusiv perceperea unor fulgere luminoase, tulburări de vedere sau pete întunecate.

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați orice simptom legat de vedere.

De asemenea, trebuie să folosiți picături sau geluri oftalmice hidratante pentru a preveni sau trata ochii uscați.

Pemazyre poate fi nociv pentru făt. În timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de Pemazyre trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă de către femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă.

Copii și adolescenți
Pemazyre nu trebuie administrat copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Nu se cunoaște dacă este sigur și eficace la acest grup de vârstă.

Pemazyre împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

În special, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, astfel încât medicul să poată decide dacă tratamentul dumneavoastră trebuie schimbat:
- **sunătoare**: un medicament pentru tratamentul depresiei**. Nu trebuie să** luați sunătoare în timpul tratamentului cu Pemazyre.
- **itraconazol**: un medicament pentru tratarea infecțiilor fungice
- **rifampicină**: un medicament pentru tratarea tuberculozei sau a anumitor infecții
- **carbamazepină**, **fenitoină**, **fenobarbital**, **primidonă**: medicamente pentru tratarea epilepsiei
- **efavirenz**: medicament pentru tratarea infecției cu HIV
- **ciclofosfamidă**, **ifosfamidă**: alte medicamente pentru tratarea cancerului
- **metadonă**: un medicament pentru tratarea durerii grave sau pentru abordarea terapeutică a dependenței
- **digoxină**: un medicament pentru tratarea bolii de inimă
- **dabigatran**: un medicament pentru prevenirea cheagurilor de sânge
- **colchicină**: un medicament pentru tratarea crizelor de gută

Pemazyre împreună cu alimente și băuturi
Evitați consumul de grepfrut sau suc de grepfrut în timp ce utilizați acest medicament.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Sarcina**
  Pemazyre poate fi nociv pentru făt și nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care vi se spune altfel de către medicul dumneavoastră. Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuat un test de sarcină.
- **Recomandări privind contracepția pentru bărbați și femei**
  Femeile care sunt tratate cu Pemazyre nu trebuie să rămână gravide. Prin urmare, femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de Pemazyre. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai potrivite metode de contracepție pentru dumneavoastră. Bărbații trebuie să evite conceperea unui copil. Aceștia trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de Pemazyre.
- **Alăptarea**
  Nu alăptați în timpul tratamentului cu Pemazyre și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Pemazyre poate provoca reacții adverse, cum sunt fatigabilitatea sau tulburările de vedere. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă se întâmplă acest lucru.

3. Cum să luați Pemazyre

Tratamentul cu Pemazyre trebuie inițiat de un medic care are experiență în diagnosticarea și tratamentul cancerului de canal biliar. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Doza recomandată este
1 comprimat de Pemazyre 13,5 mg administrat o dată pe zi timp de 14 zile, urmat de 7 zile fără tratament cu Pemazyre.

Tratamentul este continuat cu același model de 14 zile cu administrare de Pemazyre o dată pe zi, urmat de 7 zile fără terapie. Nu luați Pemazyre în timpul celor 7 zile fără terapie. Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza sau vă va opri tratamentul, dacă este necesar.

Mod de utilizare
Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă, la aceeași oră în fiecare zi. Pemazyre poate fi luat împreună cu alimente sau între mese.
Nu zdrobiți, nu mestecați, nu divizați sau nu dizolvați comprimatele.

Durata utilizării
Luați Pemazyre atât timp cât este prescris de medic.

Dacă luați mai mult Pemazyre decât trebuie
Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați luat mai mult Pemazyre decât trebuie.

Dacă uitați să luați Pemazyre
Dacă omiteți o doză de Pemazyre cu 4 ore sau mai mult sau dacă vărsați după ce ați luat Pemazyre, nu luați alt comprimat de Pemazyre pentru a compensa doza omisă. Luați următoarea dumneavoastră doză la ora programată.

Dacă încetați să luați Pemazyre
Nu încetați să luați Pemazyre fără a discuta despre acest lucru cu medicul dumneavoastră, întrucât acest lucru ar putea reduce succesul terapiei.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apare vreuna dintre următoarele reacții adverse grave. Aceste reacții adverse pot apărea cu următoarea frecvență:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- valori mici ale sodiului în sânge; simptomele includ scăderea capacității de gândire, durere de cap, greață, afectare a echilibrului, confuzie, convulsii, comă
- analize de sânge care indică creșterea valorii creatininei, ceea ce poate sugera probleme la nivelul rinichilor; de obicei, creatinina serică crescută nu provoacă simptome, dar simptomele problemelor de la nivelul rinichilor pot include greață și modificări ale urinării

Alte reacții adverse pot apărea cu următoarele frecvențe**:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- valori crescute sau scăzute de fosfat, observate la analizele de sânge
- tulburări de gust
- ochiul uscat
- acumulare de lichid sub retină (stratul sensibil la lumină din spatele ochiului)
- greață
- inflamare a stratului din interiorul gurii
- diaree
- constipație
- uscăciune a gurii
- reacții ale pielii cu înroșire, umflare și durere la nivelul palmelor și tălpilor, numite sindrom de mână-picior
- toxicitate la nivelul unghiilor, inclusiv unghii care se separă de patul unghial, durere la nivelul unghiilor, sângerare a unghiilor, rupere a unghiilor, schimbări ale culorii sau texturii unghiilor, piele infectată în jurul unghiei
- cădere a părului
- uscăciune a pielii
- durere articulară
- oboseală

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)
- inflamare a corneei (stratul exterior transparent al ochiului)
- vedere redusă
- modificări ale genelor, inclusiv gene anormal de lungi, gene crescute sub piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)
- depunere de săruri de calciu, care se prezintă sub forma unor papule tari, noduli sau plăci în piele sau sub piele, în orice zonă a corpului, care poate cauza durere și ulcerații
- creștere anormală a părului
- vederea unor scântei de lumină sau a unor pete plutitoare întunecate

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pemazyre

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pemazyre
- Substanța activă este pemigatinib.
  Fiecare comprimat de 4,5 mg conține 4,5 mg de pemigatinib.
  Fiecare comprimat de 9 mg conține 9 mg de pemigatinib.
  Fiecare comprimat de 13,5 mg conține 13,5 mg de pemigatinib.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, amidonglicolat sodic (tip A), stearat de magneziu.

Cum arată pemazyre și conținutul ambalajului

Comprimatele de Pemazyre 4,5 mg sunt rotunde, albe până la alb închis, marcate cu „I” pe o față și cu „4,5” pe cealaltă față.

Comprimatele de Pemazyre 9 mg sunt ovale, albe până la alb închis, marcate cu „I” pe o față și cu „9” pe cealaltă față.

Comprimatele de Pemazyre 13,5 mg sunt rotunde, albe până la alb închis, marcate cu „I” pe o față și cu „13,5” pe cealaltă față.

Comprimatele sunt furnizate în blistere conținând 14 comprimate. Cutia conține 14 sau 28 de comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit în.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.
Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.