

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remazyre 4,5 mg δισκία
Remazyre 9 mg δισκία
Remazyre 13,5 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Remazyre 4,5 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 4,5 mg πεμιγατινίμης.

Remazyre 9 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 9 mg πεμιγατινίμης.

Remazyre 13,5 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 13,5 mg πεμιγατινίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Remazyre 4,5 mg δισκία
Στρογγυλό (5,8 mm), λευκό έως υπόλευκο δισκίο, με ανάγλυφη την ένδειξη «I» στη μία πλευρά και την ένδειξη «4,5» στην άλλη πλευρά.

Remazyre 9 mg δισκία
Ωοειδές (10 × 5 mm), λευκό έως υπόλευκο δισκίο, με ανάγλυφη την ένδειξη «I» στη μία πλευρά και την ένδειξη «9» στην άλλη πλευρά.

Remazyre 13,5 mg δισκία
Στρογγυλό (8,5 mm), λευκό έως υπόλευκο δισκίο, με ανάγλυφη την ένδειξη «I» στη μία πλευρά και την ένδειξη «13,5» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με Remazyre ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα με σύντηξη ή αναδιάταξη του υποδοχέα του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 2 (FGFR2) που έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμική συστηματικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με καρκίνο των χοληφόρων οδών.

Η κατάσταση θετικότητας της σύντηξης του FGFR 2 πρέπει να είναι γνωστή πριν από την έναρξη της θεραπείας με Pemazyre. Η αξιολόγηση για θετικότητα σύντηξης του FGFR 2 σε δείγμα όγκου θα πρέπει να πραγματοποιείται με κατάλληλη διαγνωστική εξέταση.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 13,5 mg πεμιγατινίμπης λαμβανόμενη άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες, με επακόλουθο χρονικό διάστημα 7 ημερών εκτός θεραπείας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση της πεμιγατινίμπης κατά 4 ή περισσότερες ώρες ή εάν προκύψει έμετος μετά τη λήψη μιας δόσης, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη δόση και η δοσολογία θα πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής δεν παρουσιάζει ένδειξη προόδου της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται έναρξη διαίτας με χαμηλή περιεκτικότητα σε φωσφορικά όταν τα επίπεδα φωσφορικών στον ορό είναι $> 5,5$ mg/dL και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης μιας θεραπείας μείωσης των φωσφορικών όταν τα επίπεδα είναι > 7 mg/dL. Η δόση της θεραπείας μείωσης των φωσφορικών πρέπει να προσαρμόζεται μέχρι τα επίπεδα φωσφορικών στον ορό να επανέλθουν σε < 7 mg/dL. Η παρατεταμένη υπερφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει καθίζηση των κρυστάλλων του φωσφορικού ασβεστίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία, επιμετάλλωση των μαλακών μορίων, μυϊκές κράμπες, επιληπτική δραστηριότητα, παράταση του διαστήματος QT και αρρυθμίες (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της θεραπείας και της διαίτας μείωσης των φωσφορικών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια των προσωρινών διακοπών της θεραπείας με Pemazyre ή εάν τα φωσφορικά στον ορό μειωθούν σε επίπεδα κάτω των φυσιολογικών ορίων. Σοβαρή υποφωσφαταιμία μπορεί να εμφανιστεί με σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις, εστιακά νευρολογικά ευρήματα, καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, μυϊκή αδυναμία, ραβδομυόλυση και αιμολυτική αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσαρμογή της δόσης λόγω αλληλεπίδρασης του φαρμάκου

Συγχορήγηση της πεμιγατινίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, συμπεριλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμιγατινίμπη. Εάν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η δόση των ασθενών που λαμβάνουν 13,5 mg πεμιγατινίμπης άπαξ ημερησίως θα πρέπει να μειώνεται στα 9 mg άπαξ ημερησίως και η δόση των ασθενών που λαμβάνουν 9 mg πεμιγατινίμπης άπαξ ημερησίως θα πρέπει να μειώνεται στα 4,5 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Διαχείριση τοξικοτήτων

Οι τροποποιήσεις της δόσης ή η προσωρινή διακοπή της δοσολογίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη διαχείριση των τοξικοτήτων.

Τα επίπεδα μείωσης της δόσης της πεμιγατινίμπης συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενα επίπεδα μείωσης της δόσης της πεμιγατινίμπης

Δόση	Επίπεδα μείωσης της δόσης	
	Πρώτο	Δεύτερο
13,5 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες και επακόλουθο χρονικό διάστημα 7 ημερών εκτός θεραπείας	9 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες και επακόλουθο χρονικό διάστημα 7 ημερών εκτός θεραπείας	4,5 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες και επακόλουθο χρονικό διάστημα 7 ημερών εκτός θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά, εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ανεχθεί τη δόση των 4,5 mg πεμιγατινίμης άπαξ ημερησίως.

Οι τροποποιήσεις της δόσης για υπερφωσφαταιμία παρέχονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Τροποποιήσεις της δόσης για υπερφωσφαταιμία

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Τροποποίηση δόσης της πεμιγατινίμης
> 5,5 mg/dL - ≤ 7 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Η πεμιγατινίμη θα πρέπει να συνεχιστεί στην τρέχουσα δόση.
> 7 mg/dL - ≤ 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Η πεμιγατινίμη θα πρέπει να συνεχιστεί στην τρέχουσα δόση, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία μείωσης φωσφορικών, τα φωσφορικά στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως, η δόση της θεραπείας μείωσης φωσφορικών θα πρέπει να προσαρμοστεί όπως απαιτείται μέχρι τα επίπεδα να επανέλθουν σε < 7 mg/dL. • Η χορήγηση της πεμιγατινίμης θα πρέπει να ανασταλεί, εάν τα επίπεδα δεν επανέλθουν σε < 7 mg/dL εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας μείωσης των φωσφορικών. Η εκ νέου έναρξη της πεμιγατινίμης και της θεραπείας μείωσης των φωσφορικών θα πρέπει να πραγματοποιηθεί στην ίδια δόση όταν τα επίπεδα επανέλθουν σε < 7 mg/dL. • Με την επαναφορά των φωσφορικών στον ορό σε επίπεδα > 7 mg/dL με θεραπεία μείωσης φωσφορικών, η πεμιγατινίμη θα πρέπει να μειωθεί κατά 1 επίπεδο δόσης.
> 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Η πεμιγατινίμη θα πρέπει να συνεχιστεί στην τρέχουσα δόση, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία μείωσης φωσφορικών, τα φωσφορικά στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως και η δόση της θεραπείας μείωσης φωσφορικών θα πρέπει να προσαρμοστεί όπως απαιτείται μέχρι τα επίπεδα να επανέλθουν σε < 7 mg/dL. • Η χορήγηση της πεμιγατινίμης θα πρέπει να ανασταλεί, εάν τα επίπεδα συνεχίσουν να είναι > 10 mg/dL για 1 εβδομάδα. Η εκ νέου έναρξη της πεμιγατινίμης και η θεραπεία μείωσης φωσφορικών θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε δόση χαμηλότερη κατά 1 επίπεδο, όταν τα φωσφορικά στον ορό είναι < 7 mg/dL. • Εάν παρατηρηθεί επαναφορά των φωσφορικών στον ορό > 10 mg/dL μετά από 2 μειώσεις δόσης, η πεμιγατινίμη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Οι τροποποιήσεις δόσης για την ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς παρέχονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Τροποποιήσεις δόσης για την ορόδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Τροποποίηση δόσης της πεμιγατινίμπης
Ασυμπτωματική	<ul style="list-style-type: none">• Η πεμιγατινίμπη θα πρέπει να συνεχιστεί στην τρέχουσα δόση. Η παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.
Μέτρια μείωση της οπτικής οξύτητας (βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα 20/40 ή καλύτερη ή ≤ 3 γραμμές μειωμένης όρασης από την έναρξη), περιορισμός των προχωρημένων δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής	<ul style="list-style-type: none">• Η χορήγηση της πεμιγατινίμπης θα πρέπει να ανασταλεί μέχρι την αποδρομή. Σε περίπτωση βελτίωσης σε επακόλουθη εξέταση, η πεμιγατινίμπη θα πρέπει να συνεχιστεί στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.• Σε περίπτωση επανεμφάνισης, επιμονής των συμπτωμάτων ή μη βελτίωσης κατά την εξέταση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της πεμιγατινίμπης με βάση την κλινική κατάσταση.
Σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας (βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα χειρότερη από 20/40 ή > 3 γραμμές μειωμένης όρασης από την έναρξη έως 20/200), περιορισμός των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής	<ul style="list-style-type: none">• Η χορήγηση της πεμιγατινίμπης θα πρέπει να ανασταλεί μέχρι την αποδρομή. Σε περίπτωση βελτίωσης σε επακόλουθη εξέταση, η πεμιγατινίμπη μπορεί να συνεχιστεί σε δόση μειωμένη κατά 2 επίπεδα.• Σε περίπτωση επανεμφάνισης, επιμονής των συμπτωμάτων ή μη βελτίωσης κατά την εξέταση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της πεμιγατινίμπης με βάση την κλινική κατάσταση.
Οπτική οξύτητα χειρότερη από 20/200 στον προσβεβλημένο οφθαλμό, περιορισμός των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής	<ul style="list-style-type: none">• Η χορήγηση της πεμιγατινίμπης θα πρέπει να ανασταλεί μέχρι την αποδρομή. Σε περίπτωση βελτίωσης σε επακόλουθη εξέταση, η πεμιγατινίμπη μπορεί να συνεχιστεί σε δόση μειωμένη κατά 2 επίπεδα.• Σε περίπτωση επανεμφάνισης, επιμονής των συμπτωμάτων ή μη βελτίωσης κατά την εξέταση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της πεμιγατινίμπης με βάση την κλινική κατάσταση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η δόση της πεμιγατινίμπης είναι η ίδια σε ηλικιωμένους ασθενείς με αυτή σε νεότερους ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) υπό αιμοκάθαρση. Για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η δόση των ασθενών που λαμβάνουν 13,5 mg πεμιγατινίμπης άπαξ ημερησίως θα πρέπει να μειώνεται στα 9 mg άπαξ ημερησίως και η δόση των ασθενών που λαμβάνουν 9 mg πεμιγατινίμπης άπαξ ημερησίως θα πρέπει να μειώνεται στα 4,5 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η δόση των ασθενών που λαμβάνουν 13,5 mg πεμιγατινίμπης άπαξ ημερησίως θα πρέπει να μειώνεται στα 9 mg άπαξ ημερησίως και η δόση των ασθενών που λαμβάνουν 9 mg πεμιγατινίμπης άπαξ ημερησίως θα πρέπει να μειώνεται στα 4,5 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Remazyge σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Remazyge προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα καθημερινά. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να θρυμματίζουν, να μασούν, να κόβουν στη μέση ή να διαλύουν τα δισκία. Η πεμιγατινίμη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με βαλσαμόχορτο (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερφωσφαταιμία

Η υπερφωσφαταιμία είναι μια φαρμακοδυναμική επίδραση που αναμένεται με τη χορήγηση πεμιγατινίμης (βλ. παράγραφο 5.1). Η παρατεταμένη υπερφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει καθίζηση των κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαϊμία, επιμετάλλωση των μαλακών μορίων, αναιμία, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, μυϊκές κράμπες, επιληπτική δραστηριότητα, παράταση του διαστήματος QT και αρρυθμίες (βλ. παράγραφο 4.2). Με τη θεραπεία με πεμιγατινίμη έχει παρατηρηθεί επιμετάλλωση των μαλακών μορίων, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής αποτιτάνωσης, της ασβέστωσης και της μη ουραιμικής καλσιφύλαξης.

Οι συστάσεις για τη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας περιλαμβάνουν περιορισμό των διατροφικών φωσφορικών, χορήγηση αγωγής μείωσης των φωσφορικών και τροποποίηση της δόσης όταν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρησιμοποιήθηκε θεραπεία μείωσης των φωσφορικών από το 19% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμιγατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Υποφωσφαταιμία

Η διακοπή της θεραπείας και της διαίτας μείωσης των φωσφορικών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια των προσωρινών διακοπών της θεραπείας με πεμιγατινίμη ή εάν τα φωσφορικά στον ορό μειωθούν σε επίπεδα κάτω των φυσιολογικών ορίων. Σοβαρή υποφωσφαταιμία μπορεί να εμφανιστεί με σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις, εστιακά νευρολογικά ευρήματα, καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, μυϊκή αδυναμία, ραβδομύλυση και αιμολυτική αναιμία (βλ. παράγραφο 4.2). Οι αντιδράσεις υποφωσφαταιμίας ήταν \geq Βαθμού 3 σε ποσοστό 14,3% των συμμετεχόντων. Κανένα από τα συμβάντα δεν ήταν σοβαρό, ούτε οδήγησε σε οριστική διακοπή ή σε μείωση της δόσης. Η δόση διακόπηκε προσωρινά στο 1,4% των συμμετεχόντων.

Για ασθενείς που παρουσιάζουν υπερφωσφαταιμία ή υποφωσφαταιμία, συνιστάται πρόσθετη στενή παρακολούθηση και επανέλεγχος όσον αφορά τη δυσρύθμιση της οστικής επιμετάλλωσης.

Ορώδης αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

Η πεμιγατινίμη μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις ορώδους αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν με συμπτώματα όπως θαμπή όραση, μυοψίες ή φωτοψία (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.7).

Οφθαλμολογική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT) θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κάθε 2 μήνες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε 3 μήνες και επειγόντως, ανά πάσα στιγμή, για οφθαλμολογικά συμπτώματα. Για αντιδράσεις ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς, θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της κλινικής μελέτης, δεν υπήρξε τακτική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της OCT, για την ανίχνευση ασυμπτωματικής ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς. Συνεπώς, η επίπτωση της ασυμπτωματικής ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς με την πεμιγατινίμη είναι άγνωστη.

Πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το ενδεχόμενο ασθενών που έχουν κλινικά σημαντικές ιατρικές οφθαλμικές διαταραχές, όπως διαταραχές του αμφιβληστροειδούς, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, της κεντρικής ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας, της εκφύλισης ωχράς κηλίδας/αμφιβληστροειδούς, της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και της προηγούμενης αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς.

Ξηροφθαλμία

Η πεμιγατινίμη μπορεί να προκαλέσει ξηροφθαλμία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν οφθαλμικά καταπραϋντικά, προκειμένου να αποτρέψουν ή να θεραπεύσουν την ξηροφθαλμία, εφόσον χρειάζεται.

Εμβρυοτοξικότητα

Με βάση τον μηχανισμό δράσης και τα ευρήματα σε μια μελέτη αναπαραγωγής σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), η πεμιγατινίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται η χρήση αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμιγατινίμη και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται η χρήση αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμιγατινίμη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Αύξηση κρεατινίνης στο αίμα

Η πεμιγατινίμη μπορεί να αυξήσει την κρεατινίνη ορού μειώνοντας τη νεφρική σωληναριακή απέκκριση της κρεατινίνης. Αυτό μπορεί να συμβεί λόγω της αναστολής των νεφρικών μεταφορέων OCT2 και MATE1 και μπορεί να μην επηρεάσει τη σπειραματική λειτουργία. Εντός του πρώτου κύκλου, η κρεατινίνη ορού αυξήθηκε (μέση αύξηση 0,2 mg/dL) και επιτεύχθηκε σταθερή κατάσταση μέχρι την Ημέρα 8 ενώ στη συνέχεια μειώθηκε κατά τη διάρκεια των 7 ημερών εκτός θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Εναλλακτικοί δείκτες της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν, εάν παρατηρούνται εμμένουσες αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης ορού.

Συνδυασμός με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Η συγχορήγηση της πεμιγατινίμης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση της πεμιγατινίμης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 απαιτεί προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν την κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη λήψη της πεμιγατινίμης.

Συνδυασμός με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της πεμιγατινίμης με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάσταση στο ΚΝΣ

Εφόσον στη μελέτη δεν επιτράπηκε η χωρίς θεραπεία ή η σε εξέλιξη μετάσταση στον εγκέφαλο/ΚΝΣ, η αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει αξιολογηθεί και δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δοσολογίας. Ωστόσο, η διείσδυση της πεμιγατινίμης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αναμένεται να είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.3).

Αντισύλληψη

Με βάση τα ευρήματα σε μια μελέτη σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το Remazyre μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που υποβάλλονται σε θεραπεία με Remazyre θα πρέπει να συμβουλευονται να μην μείνουν έγκυες και οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με Remazyre θα πρέπει να συμβουλευονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και σε άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remazyre και για 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Τεστ εγκυμοσύνης

Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην πεμιγατινίμη

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 (ιτρακοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως) αύξησε τον γεωμετρικό μέσο της AUC της πεμιγατινίμης κατά 88% (90% CI των 75%, 103%), γεγονός που μπορεί να αυξήσει την επίπτωση και τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την πεμιγατινίμη. Στους ασθενείς που λαμβάνουν 13,5 mg πεμιγατινίμης άπαξ ημερησίως θα πρέπει να μειωθεί η δόση τους στα 9 mg άπαξ ημερησίως και στους ασθενείς που λαμβάνουν 9 mg πεμιγατινίμης άπαξ ημερησίως θα πρέπει να μειωθεί η δόση τους στα 4,5 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Επαγωγείς του CYP3A4

Ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 (ριφαμπίνη 600 mg άπαξ ημερησίως) μείωσε τον γεωμετρικό μέσο της AUC της πεμιγατινίμης κατά 85% (90% CI των 84%, 86%), γεγονός που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της πεμιγατινίμης. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμιγατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση της πεμιγατινίμης με βαλσαμόχορτο αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Αν χρειαστεί, άλλοι ενζυμικοί επαγωγείς (π.χ. εφαιβιρένζη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται υπό στενή επιτήρηση.

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Ο γεωμετρικός μέσος των λόγων πεμιγατινίμης (90% CI) για την C_{max} και την AUC ήταν 65,3% (54,7, 78,0) και 92,1% (88,6, 95,8), αντίστοιχα, όταν συγχορηγήθηκε σε υγιή άτομα με εσομεπραζόλη (έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με πεμιγατινίμη. Η συγχορήγηση ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (εσομεπραζόλη) δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση σε πεμιγατινίμη. Ωστόσο, σε περισσότερους από το ένα τρίτο των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν PPI, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της έκθεσης στην πεμιγατινίμη. Οι PPI θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμιγατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂

Η συγχορήγηση ρανιτιδίνης δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση στην πεμιγατινίμη.

Επιδράσεις της πεμιγατινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επίδραση της πεμιγατινίμης στα υποστρώματα του CYP2B6

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η πεμιγατινίμη επάγει το CYP2B6. Η συγχορήγηση της πεμιγατινίμης με υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη, μεθαδόνη, εφαιβιρένζη) μπορεί να μειώσει την έκθεσή τους. Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν η πεμιγατινίμη χορηγείται με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ή οποιοδήποτε υπόστρωμα της P-gr που έχει στενό θεραπευτικό δείκτη.

Επίδραση της πεμιγατινίμπης στα υποστρώματα της P-gr

In vitro, η πεμιγατινίμπη είναι ένας αναστολέας της P-gr. Η συγχορήγηση της πεμιγατινίμπης με υποστρώματα της P-gr (π.χ. διγοξίνη, δαμπιγκατράνη, κολχικίνη) μπορεί να αυξήσει την έκθεσή τους και συνεπώς την τοξικότητά τους. Η χορήγηση της πεμιγατινίμπης θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση των υποστρωμάτων της P-gr με στενό θεραπευτικό δείκτη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες/γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Με βάση τα ευρήματα σε μια μελέτη σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης της, η πεμιγατινίμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που υποβάλλονται σε θεραπεία με πεμιγατινίμπη θα πρέπει να συμβουλεύονται να μην μείνουν έγκυες και οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με πεμιγατινίμπη θα πρέπει να συμβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και σε άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμιγατινίμπη και για 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Εφόσον η επίδραση της πεμιγατινίμπης στον μεταβολισμό και την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών δεν έχει ερευνηθεί, θα πρέπει να εφαρμόζονται μέθοδοι φραγμού ως δεύτερη μορφή αντισύλληψης, για την αποφυγή εγκυμοσύνης.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση πεμιγατινίμπης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση τα δεδομένα σε ζώα και τη φαρμακολογία της πεμιγατινίμπης, το Remazyge δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση των γυναικών απαιτεί θεραπεία με πεμιγατινίμπη. Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεμιγατινίμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remazyge και για 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της πεμιγατινίμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με την πεμιγατινίμπη (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση τη φαρμακολογία της πεμιγατινίμπης, δεν μπορεί να αποκλειστεί η υπογονιμότητα των ανδρών και των γυναικών.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πεμιγατινίμπη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κόπωση και οπτικές διαταραχές, έχουν συσχετιστεί με την πεμιγατινίμπη. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπερφωσφαταιμία (60,5%), αλωπεκία (49,7%), διάρροια (47,6%), τοξικότητα ονύχων (44,9%), κόπωση (43,5%), ναυτία (41,5%), στοματίτιδα (38,1%), δυσκοιλιότητα (36,7%), δυσγευσία (36,1%), ξηροστομία (34,0%), αρθραλγία (29,9%), ξηροφθαλμία (27,9%), υποφωσφαταιμία (23,8%), ξηροδερμία (21,8%) και σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (16,3%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η υπονατρίαμια (2,0%) και η αύξηση της κρεατινίνης στο αίμα (1,4%). Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν οδήγησε σε μείωση της δόσης της πεμιγατινίμης. Μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια υπονατρίαμιας (0,7%) οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης. Μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια αύξησης της κρεατινίνης αίματος (0,7%) οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οφθαλμικών διαταραχών ήταν η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (0,7%), η μη αρτηριτιδική ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (0,7%) και η απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας (0,7%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη μελέτη FIGHT-202 – η συχνότητα αναφέρθηκε σύμφωνα με την επίπτωση των εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία συμβάντων

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπονατρίαμια, υπερφωσφαταιμία ^α , υποφωσφαταιμία ^β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Δυσγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ξηροφθαλμία
	Συχνές	Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ^γ , στικτή κερατίτιδα, όραση θαμνή, τριχίαση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, στοματίτιδα, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, τοξικότητα ονύχων ^δ , αλωπεκία, ξηροδερμία
	Συχνές	Μη φυσιολογική ανάπτυξη τριχώματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα αυξημένα

^α Περιλαμβάνει υπερφωσφαταιμία και αυξημένο φώσφορο αίματος. Βλ. παρακάτω «Υπερφωσφαταιμία».

^β Περιλαμβάνει υποφωσφαταιμία και μειωμένο φώσφορο αίματος

^γ Περιλαμβάνει ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, πάχυνση του αμφιβληστροειδούς, υποαμφιβληστροειδικό υγρό, χοριοαμφιβληστροειδικές πτυχές, χοριοαμφιβληστροειδική ουλή και ωχροπάθεια. Βλ. παρακάτω «Ορώδης αποκόλληση αμφιβληστροειδούς».

^δ Περιλαμβάνει τοξικότητα των ονύχων, διαταραχή των ονύχων, αποχρωματισμό των ονύχων, δυστροφία των ονύχων, υπερτροφία των ονύχων, ραβδώσεις των ονύχων, λοίμωξη των ονύχων, ονυχαλγία, ονυχοκλασία, ονυχόλυση, ονυχομάδηση, ονυχομυκητίαση και παρωνυχία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερφωσφαταιμία

Αναφέρθηκε υπερφωσφαταιμία στο 60,5% όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πεμιγατινίμη. Το 27,2% και το 0,7% των ασθενών παρουσίασε υπερφωσφαταιμία άνω των 7 mg/dL και των 10 mg/dL αντίστοιχα. Η υπερφωσφαταιμία εμφανίζεται συνήθως μέσα στις πρώτες 15 ημέρες.

Καμία από τις ενέργειες δεν ήταν \geq Βαθμού 3 σε βαρύτητα, σοβαρή ούτε οδήγησε σε οριστική διακοπή της πεμιγατινίμης. Η δόση διακόπηκε προσωρινά στο 1,4% των ασθενών και μειώθηκε στο

0,7% των ασθενών. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο διαιτητικός περιορισμός φωσφορικών ή/και η χορήγηση θεραπείας μείωσης των φωσφορικών μαζί με χρονικό διάστημα διακοπής 1 εβδομάδας ήταν αποτελεσματικές στρατηγικές για τη διαχείριση της με βάση τον στόχο επίδρασης της πεμιγατινίμης.

Συστάσεις για τη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας παρέχονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ορώδης αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς εμφανίστηκε στο 4,8% όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πεμιγατινίμη. Οι αντιδράσεις ήταν γενικά Βαθμού 1 ή 2 (4,1%) σε βαρύτητα. Οι αντιδράσεις \geq Βαθμού 3 και οι σοβαρές αντιδράσεις περιλάμβαναν αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς σε 1 ασθενή (0,7%). Δύο ανεπιθύμητες ενέργειες αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς (0,7%) και αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (0,7%) οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης. Καμία από τις αντιδράσεις δεν οδήγησε σε μείωση ή οριστική διακοπή της δόσης.

Συστάσεις για τη διαχείριση της ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς παρέχονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία της πεμιγατινίμης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EN02

Η πεμιγατινίμη είναι ένας αναστολέας κινάσης των FGFR1, 2 και 3, ο οποίος αναστέλλει τη φωσφορυλίωση και τη σηματοδότηση του FGFR και μειώνει την κυτταρική βιωσιμότητα στα κύτταρα που εκφράζουν γενετικές αλλοιώσεις του FGFR, συμπεριλαμβανομένων σημειακών μεταλλάξεων, ενισχύσεων και συντήξεων ή αναδιατάξεων. Οι συντήξεις/αναδιατάξεις του FGFR2 έχουν ισχυρή ογκογόνο δράση και είναι η πιο συχνή μεταβολή στον FGFR που εμφανίζεται, σχεδόν αποκλειστικά, στο 10-16% του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος (CCA).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Φωσφορικά ορού

Η πεμιγατινίμη αύξησε το επίπεδο φωσφορικών στον ορό ως συνέπεια της αναστολής του FGFR. Στις κλινικές μελέτες της πεμιγατινίμης, επιτράπηκαν η θεραπεία μείωσης των φωσφορικών και οι τροποποιήσεις της δόσης για τη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Κλινικές μελέτες

Η FIGHT-202 ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Pemazyte σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο/μεταστατικό ή χειρουργικά μη εξαιρέσιμο χολαγγειοκαρκίνωμα που είχαν υποβληθεί σε

προηγούμενη θεραπεία. Ο πληθυσμός αποτελεσματικότητας αποτελείται από 108 ασθενείς (107 ασθενείς με ενδοηπατική νόσο) που είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου μετά από τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία και είχαν σύντηξη ή αναδιάταξη του FGFR2, όπως προσδιορίζεται από την εξέταση που πραγματοποιήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο.

Οι ασθενείς έλαβαν Remazyre σε κύκλους 21 ημερών, που περιελάμβαναν από στόματος δόση 13,5 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες, με επακόλουθο χρονικό διάστημα 7 ημερών εκτός θεραπείας. Το Remazyre χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Τα κύρια μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια ανταπόκρισης (DoR), όπως προσδιορίζονται από την ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου (AEE), σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1.

Η διάμεση ηλικία ήταν 55,5 έτη (εύρος: 26 έως 77 έτη), το 23,1% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, το 61,1% ήταν γυναίκες και το 73,1% ήταν Καυκάσιας φυλής. Οι περισσότεροι (95,4%) ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης 0 (42,6%) ή 1 (52,8%) κατά την έναρξη, σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών των Η.Π.Α. (ECOG). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 1 προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας, 27,8% είχαν 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και 12,0% είχαν 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Ενενήντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βάση την πλατίνα συμπεριλαμβανομένου ποσοστού 78% με προηγούμενη θεραπεία με γεμισταβίνη/σισπλατίνη.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 2,69 μήνες (εύρος 0,7 – 16,6 μήνες).

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας

	Κοόρτη A (σύντηξη ή αναδιάταξη του FGFR2) Πληθυσμός αξιολογήσιμος ως προς την αποτελεσματικότητα (N = 108)
ORR (95% CI)	37,0% (27,94, 46,86)
Πλήρης ανταπόκριση (N)	2,8% (3)
Μερική ανταπόκριση (N)	34,3% (37)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI) ^a	9,13 (6,01, 14,49)
Εκτιμήσεις διάρκειας ανταπόκρισης κατά Kaplan-Meier (95% CI)	
3 μήνες	100,0 (100,0, 100,0)
6 μήνες	67,8 (50,4, 80,3)
9 μήνες	50,5 (33,3, 65,4)
12 μήνες	41,2 (24,8, 56,8)

ORR- CR+PR

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Σημείωση: Τα δεδομένα προέρχονται από την AEE σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 και επιβεβαιώνονται οι πλήρεις και μερικές ανταποκρίσεις.

^a Το 95% CI υπολογίστηκε με τη μέθοδο κατά Brookmeyer και Crowley

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στην κλινική μελέτη της πεμγατινίμπης, το 23,1% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 4,6% των ασθενών ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν ανιχνεύθηκε διαφορά στην ανταπόκριση αποτελεσματικότητας μεταξύ αυτών των ασθενών και των ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Remazyre σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του χολαγγειοκαρκινώματος. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η πεμιγατινίμη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων από 1 έως 20 mg. Μετά την από του στόματος χορήγηση 13,5 mg του Remazyre άπαξ ημερησίως, σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε σε 4 ημέρες με γεωμετρικό μέσο λόγο συγκέντρωσης 1,6. Η γεωμετρική μέση AUC_{0-24h} σταθερής κατάστασης ήταν 2620 nM·h (54% CV) και η C_{max} ήταν 236 nM (56% CV) για 13,5 mg άπαξ ημερησίως.

Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}) ήταν 1 έως 2 ώρες. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της πεμιγατινίμης μετά από τη χορήγηση γέυματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλή θερμιδική αξία (800 θερμίδες έως 1.000 θερμίδες με περίπου το 50% της συνολικής θερμιδικής περιεκτικότητας του γέυματος να προέρχεται από λιπαρά) σε ασθενείς με καρκίνο.

Κατανομή

Η πεμιγατινίμη δεσμεύεται κατά 90,6% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη. Σε ασθενείς με καρκίνο, ο φαινόμενος όγκος κατανομής εκτιμήθηκε στα 235 L (60,8%).

Βιομετασχηματισμός

Η πεμιγατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 *in vitro*. Μετά την από του στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 13,5 mg ραδιοσημασμένης πεμιγατινίμης, η αμετάβλητη πεμιγατινίμη ήταν το κύριο, σχετιζόμενο με το φάρμακο, τμήμα του μορίου στο πλάσμα και δεν παρατηρήθηκαν μεταβολίτες > 10% της συνολικής κυκλοφορούσας ραδιενέργειας.

Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση 13,5 mg πεμιγατινίμης άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με καρκίνο, ο γεωμετρικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) ήταν 15,4 (51,6% CV) ώρες και η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) ήταν 10,6 L/h (54% CV).

Απέκκριση

Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση ραδιοσημασμένης πεμιγατινίμης, το 82,4% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (1,4% ως αμετάβλητη) και το 12,6% στα ούρα (1% ως αμετάβλητη).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της πεμιγατινίμης αξιολογήθηκε σε μια μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR \geq 90 mL/min), σοβαρή νεφρική λειτουργία (GFR < 30 mL/min και όχι υπό αιμοκάθαρση) και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) (GFR < 30 mL/min και υπό αιμοκάθαρση). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ο γεωμετρικός μέσος των λόγων (90% CI) σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες ήταν 64,6% (44,1%, 94,4%) για την C_{max} και 159% (95,4%, 264%) για την $AUC_{0-\infty}$. Στα άτομα με ESRD πριν από την αιμοκάθαρση, ο γεωμετρικός μέσος των λόγων (90% CI) ήταν 77,5% (51,2%, 118%) για την C_{max} και 76,8% (54,0%, 109%) για την $AUC_{0-\infty}$. Εξάλλου, στους συμμετέχοντες με ESRD μετά από αιμοκάθαρση, ο γεωμετρικός μέσος των λόγων (90% CI) ήταν 90,0% (59,3%, 137%) για την C_{max} και 91,3% (64,1%, 130%) για την $AUC_{0-\infty}$. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, η δόση της πεμιγατινίμης θα πρέπει να μειωθεί για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της πεμιγατινίμης αξιολογήθηκε σε μια μελέτη ηπατικής δυσλειτουργίας σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, μέτρια (κατηγορία

B κατά Child-Pugh) και σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ο γεωμετρικός μέσος των λόγων (90% CI) σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, ήταν 96,7% (59,4%, 157%) για την C_{max} και 146% (100%, 212%) για την $AUC_{0-\infty}$. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ο ΓΜ των λόγων (90% CI) ήταν 94,2% (68,9%, 129%) για την C_{max} και 174% (116%, 261%) για την $AUC_{0-\infty}$. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η δόση της πεμιγατινίμης θα πρέπει να μειωθεί για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπιδράσεις

Υποστρώματα της CYP

Η πεμιγατινίμη σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4 ή επαγωγέας των CYP1A2 και CYP3A4.

Μεταφορείς

Η πεμιγατινίμη είναι υπόστρωμα τόσο της P-gr όσο και της BCRP. Οι αναστολείς της P-gr ή της BCRP δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στην πεμιγατινίμη σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις.

In vitro, η πεμιγατινίμη είναι ένας αναστολέας των OATP1B3, OCT2, και MATE1. Η αναστολή του OCT2 μπορεί να αυξήσει την κρεατινίνη ορού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συστηματική τοξικότητα

Τα πιο σημαντικά ευρήματα μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης πεμιγατινίμης σε αρουραίους και πιθήκους αποδόθηκαν στην προβλεπόμενη φαρμακολογία της πεμιγατινίμης (αναστολή των FGFR1, FGFR2 και FGFR3), συμπεριλαμβανομένης της υπερφωσφαταιμίας, της διαφυσικής δυσπλασίας και της επιμετάλλωσης των μαλακών μορίων. Ορισμένα από αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις (AUC) χαμηλότερες από τις θεραπευτικές. Επιμετάλλωση παρατηρήθηκε σε πολυάριθμους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, του στομάχου, των αρτηριών, των ωοθηκών (πιθήκου μόνο) και των οφθαλμών (κερατοειδής, αρουραίου μόνο). Η επιμετάλλωση των μαλακών μορίων δεν ήταν αναστρέψιμη, ενώ τα ευρήματα για τη διάφυση και τους χόνδρους ήταν αναστρέψιμα. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν αλλαγές στον μυελό των οστών (αρουραίοι) και νεφρικές αλλοιώσεις.

Γονοτοξικότητα

Η πεμιγατινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασία βακτηριακής μεταλλαξιογόνου δράσης, ούτε κλαστογόνος σε μια *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωματικών εκτροπών και δεν οδήγησε σε επαγωγή μικροπυρήνων μυελού των οστών σε μια *in vivo* μικροπυρήνική δοκιμασία σε αρουραίους.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την πεμιγατινίμη.

Υπογονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ζώα με την πεμιγατινίμη για την αξιολόγηση των επιδράσεων της πεμιγατινίμης στη γονιμότητα. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, η από του στόματος χορήγηση της πεμιγατινίμης δεν οδήγησε σε καμία σχετιζόμενη με τη δόση ανεπιθύμητη ενέργεια στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα.

Αναπτυξιακή τοξικότητα

Σε αρουραίους, η χορήγηση της πεμιγατινίμης σε δόση $\geq 0,3$ mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης οδήγησε σε απώλεια 100% μετά την εμφύτευση. Σε δόση 0,1 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκαν αύξηση στις εμβρυϊκές σκελετικές δυσπλασίες και στις παραλλαγές των κύριων αιμοφόρων αγγείων, μειωμένη οστεοποίηση και μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου. Η

έκθεση στη δόση αυτή είναι περίπου 20% της κλινικής έκθεσης στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 13,5 mg για τον άνθρωπο με βάση την AUC.

Φαρμακολογία ασφάλειας

In vitro, η πεμιγατινίμη κατάδειξε IC50 για αναστολή hERG > 8 μM (η υψηλότερη εφικτή συγκέντρωση με βάση τη διαλυτότητα), η οποία είναι > 360 φορές υψηλότερη από την αδέσμευτη C_{max} κλινικής σταθερής κατάστασης στη δόση των 13,5 mg. *In vivo*, δεν υπήρχαν ανεπιθύμητα ευρήματα στις φαρμακολογικές αξιολογήσεις ασφάλειας της πεμιγατινίμης, συμπεριλαμβανομένων *in vivo* μελετών για τη λειτουργία του αναπνευστικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος σε αρουραίους και καρδιαγγειακής μελέτης σε πιθήκους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E-460)
Αμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (Τύπος Α)
Μαγνήσιο στεατικό (E-572)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (blister) PVC/Al που περιέχει 14 δισκία. Χάρτινο κουτί που περιέχει 14 ή 28 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

Pemazyre 9 mg δισκία

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13,5 mg δισκία

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαρτίου 2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Φεβρουαρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Remazyre σε ενήλικες με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα με σύντηξη ή αναδιάταξη του υποδοχέα του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 2 (FGFR2) που έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης FIGHT-302 (INCB 54828-302), μιας μελέτης φάσης 3 για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της πεμγατινίμπης έναντι της χημειοθεραπείας με γεμισιταβίνη συν σισπλατίνη σε ενήλικες με μη εξαιρεσιμό ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα με αναδιάταξη του FGFR2.	Δεκέμβριος 2026

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remazyre 4,5 mg δισκία
πεμγατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 4,5 mg πεμγατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Pemazyre 4,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remazyre 4,5 mg δισκία
πεμγατινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (όπως το λογότυπο Incyte)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remazyre 9 mg δισκία
πεμγατινίμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 9 mg πεμγατινίμνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pemazyre 9 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remazyre 9 mg δισκία
πεμγατινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (όπως το λογότυπο Incyte)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remazyre 13,5 mg δισκία
πεμγατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 13,5 mg πεμγατινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Pemazyre 13,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remazyre 13,5 mg δισκία
πεμγατινίμνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (όπως το λογότυπο Incyte)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες Για τον Α σθενή

Remazyre 4,5 mg δισκία
Remazyre 9 mg δισκία
Remazyre 13,5 mg δισκία
πεμιγατινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Remazyre και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Remazyre
3. Πώς να πάρετε το Remazyre
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Remazyre
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Remazyre και ποια είναι η χρήση του

Το Remazyre περιέχει τη δραστική ουσία πεμιγατινίμπη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς κινάσης της τυροσίνης. Εμποδίζει τη δράση στο κύτταρο, των πρωτεϊνών που ονομάζονται υποδοχείς ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα τύπου 1, 2 και 3 (FGFR1, FGFR2 και FGFR3), οι οποίοι βοηθούν στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης. Τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να έχουν μια μη φυσιολογική μορφή αυτής της πρωτεΐνης. Με τον αποκλεισμό του FGFR, η πεμιγατινίμπη μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη τέτοιων καρκινικών κυττάρων.

Το Remazyre χρησιμοποιείται:

- για τη θεραπεία ενηλίκων με καρκίνο του χοληδόχου πόρου (γνωστό και ως χολαγγειοκαρκίνωμα) των οποίων τα καρκινικά κύτταρα έχουν μη φυσιολογική μορφή της πρωτεΐνης FGFR2 και
- όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή δεν είναι δυνατό να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση και
- όταν η θεραπεία με άλλα φάρμακα δεν είναι πλέον αποτελεσματική.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Remazyre

Μην πάρετε το Remazyre

- σε περίπτωση αλλεργίας στη πεμιγατινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- αν χρησιμοποιείτε βαλσαμόχορτο, ένα φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Remazyre, εάν:

- σας έχουν πει ότι έχετε αύξηση ή μείωση στο αίμα σας, ενός μετάλλου που ονομάζεται φώσφορος
- έχετε προβλήματα όρασης ή ματιών
- έχετε σημαντικά μειωμένη ηπατική λειτουργία. Η θεραπεία σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί
- έχετε σημαντικά μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η θεραπεία σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί
- έχετε καρκινικά κύτταρα που έχουν εξαπλωθεί στον εγκέφαλο ή τον νωτιαίο μυελό

Συνίστανται οφθαλμολογικές εξετάσεις:

- πριν από την έναρξη της θεραπείας με Remazyre
- κάθε 2 μήνες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας
- κάθε 3 μήνες μετέπειτα ή αμέσως εάν εμφανιστούν οποιαδήποτε οφθαλμολογικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των αναλαμπών φωτός, των οπτικών διαταραχών ή των μαύρων κηλίδων.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε συμπτώματα με την όρασή σας.

Θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε λιπαντικές (κολλύρια) ή ενυδατικές σταγόνες ή τζελ ματιών για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της ξηροφθαλμίας.

Το Remazyre μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Remazyre σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και σε άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία.

Παιδιά και έφηβοι

Το Remazyre δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Remazyre

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα, έτσι ώστε ο γιατρός να αποφασίσει εάν η θεραπεία σας χρειάζεται να αλλάξει:

- **Βαλσαμόχορτο:** ένα φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης. **Δεν πρέπει να** παίρνετε βαλσαμόχορτο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remazyre.
- φάρμακα με τις ονομασίες των δραστικών ουσιών να λήγουν σε «**πραζόλη**»: χρησιμοποιούνται για τη μείωση της απελευθέρωσης του γαστρικού οξέος. Αποφύγετε τη χρήση αυτών των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remazyre
- **ιτρακοναζόλη:** ένα φάρμακο για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων
- **ριφαμπικίνη:** ένα φάρμακο για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων
- **καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη:** φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας
- **εφαβιρένζη:** φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης
- **κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη:** άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου
- **μεθαδόνη:** ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση του σοβαρού πόνου ή για τη διαχείριση του εθισμού
- **διγοξίνη:** ένα φάρμακο για τη θεραπεία της καρδιακής νόσου
- **δαμπιγκατράνη:** ένα φάρμακο για την πρόληψη των θρόμβων του αίματος
- **κολχικίνη:** ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας

Το Remazyge με τροφή και ποτό

Δεν πρέπει να τρώτε γκρέιπφρουτ ή να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια χρήσης αυτού του φαρμάκου.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Κύηση**

Το Remazyge μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός σας σάς δώσει άλλες οδηγίες. Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

- **Συμβουλές αντισύλληψης για άνδρες και γυναίκες**

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με Remazyge δεν θα πρέπει να μένουν έγκυες. Επομένως, οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Remazyge. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με την πλέον κατάλληλη αντισύλληψη για εσάς.

Οι άνδρες θα πρέπει να αποφεύγουν την τεκνοποίηση. Πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Remazyge.

- **Θηλασμός**

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remazyge και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Remazyge μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση ή διαταραχές της όρασης. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, εάν αυτό συμβεί.

3. Πώς να πάρετε το Remazyge

Η έναρξη της θεραπείας με Remazyge πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του χοληδόχου πόρου. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι

1 δισκίο Remazyge των 13,5 mg λαμβανόμενο μια φορά την ημέρα για 14 ημέρες και μετέπειτα 7 ημέρες χωρίς να πάρετε το Remazyge.

Η θεραπεία συνεχίζεται κατά τον ίδιο τρόπο για 14 ημέρες λήψης του Remazyge μία φορά την ημέρα και μετέπειτα 7 ημέρες χωρίς θεραπεία. Μην πάρετε το Remazyge κατά τη διάρκεια των 7 ημερών χωρίς θεραπεία. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση ή θα διακόψει τη θεραπεία, εάν χρειαστεί.

Τρόπος χρήσης

Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το Remazyge μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή μεταξύ γευμάτων.

Μην θρυμματίζετε, μασάτε, κόβετε στη μέση ή διαλύετε τα δισκία.

Διάρκεια χρήσης

Να παίρνετε το Remazyge για όσο διάστημα το συνταγογραφεί ο γιατρός.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Remazyge από την κανονική

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Remazyge από την κανονική.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Remazyre

Εάν παραλείψετε μια δόση του Remazyre για 4 ώρες ή περισσότερο, ή εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Remazyre, μην πάρετε άλλο δισκίο του Remazyre για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση σας του Remazyre στην προγραμματισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Remazyre

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Remazyre χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας, καθώς αυτό θα μπορούσε να μειώσει την επιτυχία της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένη ικανότητα σκέψης, πονοκέφαλο, ναυτία, κακή ισορροπία, σύγχυση, σπασμούς, κόμα
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν αύξηση της κρεατινίνης, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει προβλήματα στους νεφρούς. Συνήθως η αυξημένη κρεατινίνη δεν προκαλεί συμπτώματα, αλλά τα συμπτώματα των νεφρικών προβλημάτων μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία και αλλαγές στην ούρηση

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Υψηλά ή χαμηλά επίπεδα φωσφορικών που παρατηρούνται στις εξετάσεις αίματος
- Διαταραχές της γεύσης
- Ξηροφθαλμία
- Ναυτία
- Φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του στόματος
- Διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Ξηροστομία
- Δερματικές αντιδράσεις με ερυθρότητα, πρήξιμο και πόνο στις παλάμες των χεριών και τα πέλματα των ποδιών, που ονομάζονται σύνδρομο χειρός-ποδός
- Τοξικότητα νυχιών, συμπεριλαμβανομένων των νυχιών που διαχωρίζονται από την κοίτη των νυχιών, πόνος στα νύχια, αιμορραγία στα νύχια, θραύση των νυχιών, αλλαγή του χρώματος ή της υφής των νυχιών, λοίμωξη του δέρματος γύρω από τα νύχια
- Τριχόπτωση
- Ξηροδερμία
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Κόπωση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Συσσώρευση υγρού κάτω από τον αμφιβληστροειδή (το φωτοευαίσθητο στρώμα στο πίσω μέρος του ματιού)
- Φλεγμονή του κερατοειδούς (το διαφανές εξωτερικό στρώμα του ματιού)
- Μειωμένη όραση

- Αλλαγές στις βλεφαρίδες, συμπεριλαμβανομένων των μη φυσιολογικά μακρινών βλεφαρίδων, των γυρισμένων βλεφαρίδων
- Μη φυσιολογική τριχοφυΐα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Remazyge

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Remazyge

- Η δραστική ουσία είναι πεμιγατινίμη.
Κάθε δισκίο των 4,5 mg περιέχει 4,5 mg πεμιγατινίμης.
Κάθε δισκίο των 9 mg περιέχει 9 mg πεμιγατινίμης.
Κάθε δισκίο των 13,5 mg περιέχει 13,5 mg πεμιγατινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο(Τύπος Α), στεατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του X και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Remazyge των 4,5 mg είναι στρογγυλά, λευκά έως υπόλευκα, με ανάγλυφη την ένδειξη «I» στη μία πλευρά και την ένδειξη «4,5» στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Remazyge των 9 mg είναι ωοειδή, λευκά έως υπόλευκα, με ανάγλυφη την ένδειξη «I» στη μία πλευρά και την ένδειξη «9» στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Remazyge των 13,5 mg είναι στρογγυλά, λευκά έως υπόλευκα, με ανάγλυφη την ένδειξη «I» στη μία πλευρά και την ένδειξη «13,5» στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) που περιέχουν 14 δισκία. Το κουτί περιέχει 14 ή 28 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την πεμιγατινίμη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την παρατεταμένη υπερφωσφαταιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει καθίζηση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου και να οδηγήσει σε μη ουραιμική καλσιφύλαξη, όπως έχει αναφερθεί σε 4 αυθόρμητες αναφορές περιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένης μίας περίπτωσης με στενή χρονική σχέση, λαμβάνοντας υπόψη τη γνωστή σχέση μεταξύ μη ουραιμικής καλσιφύλαξης και υπερφωσφαταιμίας που περιγράφεται στη βιβλιογραφία και έναν ευλογοφανή μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι είναι πιθανή η σχέση μεταξύ της πεμιγατινίμης και της μη ουραιμικής καλσιφύλαξης και οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για αυτό αναφορικά με την επιμετάλλωση των μαλακών μορίων. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν πεμιγατινίμη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την πεμιγατινίμη η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) πεμιγατινίμη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.