

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pemazyre 4,5 mg tablete
Pemazyre 9 mg tablete
Pemazyre 13,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pemazyre 4,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 4,5 mg pemigatiniba.

Pemazyre 9 mg tablete

Jedna tableta sadrži 9 mg pemigatiniba.

Pemazyre 13,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 13,5 mg pemigatiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Pemazyre 4,5 mg tablete

Okrugla (5,8 mm), bijela do bjelkasta tableta s utisnutom oznakom „I” na jednoj strani i „4,5” na poleđini.

Pemazyre 9 mg tablete

Ovalna (10 × 5 mm), bijela do bjelkasta tableta s utisnutom oznakom „I” na jednoj strani i „9” na poleđini.

Pemazyre 13,5 mg tablete

Okrugla (8,5 mm), bijela do bjelkasta tableta s utisnutom oznakom „I” na jednoj strani i „13,5” na poleđini.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija lijekom Pemazyre indicirana je za liječenje odraslih osoba s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom s fuzijom ili preraspoređivanjem receptora 2 fibroblastnog faktora rasta (engl. *fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2) koji je napredovao nakon najmanje jedne prethodne linije sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s rakom žučnog trakta.

Status pozitivnosti na fuziju FGFR 2 mora biti poznat prije početka terapije lijekom Pemazyre. Procjenu pozitivnosti na fuziju FGFR 2 u uzorku tumora treba provesti odgovarajućim dijagnostičkim testom.

Doziranje

Preporučena doza je 13,5 mg pemigatiniba jedanput na dan tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana bez terapije.

Ako se doza pemigatiniba propusti za 4 ili više sati ili ako dođe do povraćanja nakon uzimanja doze, ne smije se primijeniti dodatna doza i primjena se treba nastaviti sa sljedećom planiranom dozom.

Liječenje treba nastaviti sve dok se u bolesnika ne pojave znakovi napretka bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

U svih bolesnika treba započeti primjenu dijeta s niskim sadržajem fosfata kada je vrijednost fosfata u serumu > 5,5 mg/dl i treba razmotriti dodavanje terapije za snižavanje vrijednosti fosfata kada je razina fosfata > 7 mg/dl. Dozu terapije za snižavanje vrijednosti fosfata treba prilagoditi sve dok se razina fosfata u serumu ne vrati na < 7 mg/dl. Dugotrajna hiperfosfatemija može uzrokovati precipitaciju kristala kalcijeva fosfata, što može dovesti do hipokalcemije, mineralizacije mekog tkiva, mišićnih grčeva, napadaja, produljenja QT intervala i aritmija (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je uzeti u obzir prekid terapije i dijeta za snižavanje vrijednosti fosfata tijekom pauza u liječenju lijekom Pemazyre ili ako razina fosfata u serumu padne ispod normalnog raspona. Teška hipofosfatemija može se manifestirati konfuzijom, napadajima, fokalnim neurološkim nalazima, zatajenjem srca, zatajenjem disanja, mišićnom slabošću, rabdomiolizom i hemolitičkom anemijom (vidjeti dio 4.4).

Prilagodba doze zbog interakcije lijekova

Istodobna primjena pemigatiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4

Ako je potrebna istodobna primjena sa snažnim inhibitorom CYP3A4, dozu bolesnika koji uzimaju 13,5 mg pemigatiniba jedanput na dan treba smanjiti na 9 mg jedanput na dan, a dozu bolesnika koji uzimaju 9 mg pemigatiniba jedanput na dan treba smanjiti na 4,5 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Zbrinjavanje toksičnosti

Za zbrinjavanje toksičnosti potrebno je uzeti u obzir prilagodbe doze ili prekid primjene.

Razine smanjenja doze pemigatiniba sažeto su prikazane u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučene razine smanjenja doze pemigatiniba

Doza	Razine smanjenja doze	
	Prva	Druga
13,5 mg peroralno jedanput na dan tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana bez terapije	9 mg peroralno jedanput na dan tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana bez terapije	4,5 mg peroralno jedanput na dan tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana bez terapije

Ako bolesnik ne podnosi dozu od 4,5 mg pemigatiniba jedanput na dan, liječenje treba trajno prekinuti.

Prilagodbe doze za hiperfosfatemiju navedene su u Tablici 2.

Tablica 2: Prilagodbe doze za hiperfosfatemiju

Nuspojava	Prilagodba doze pemigatiniba
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Treba nastaviti primjenu pemigatiniba pri trenutačnoj dozi.
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Treba nastaviti primjenu pemigatiniba pri trenutačnoj dozi, treba započeti terapiju za snižavanje vrijednosti fosfata, treba tjedno pratiti vrijednost fosfata u serumu, a dozu terapije za snižavanje vrijednosti fosfata treba po potrebi prilagođavati dok se razina ne vrati na < 7 mg/dl. • Treba obustaviti primjenu pemigatiniba ako se razine ne vrate na < 7 mg/dl unutar 2 tjedna od početka terapije za snižavanje vrijednosti fosfata. Terapiju pemigatinibom i terapiju za snižavanje vrijednosti fosfata treba ponovno započeti pri istoj dozi kada se razina vrati na < 7 mg/dl. • Nakon ponovne pojave vrijednosti fosfata u serumu > 7 mg/dl s terapijom za snižavanje vrijednosti fosfata, primjenu pemigatiniba treba smanjiti za 1 razinu doze.
> 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Treba nastaviti primjenu pemigatiniba pri trenutačnoj dozi, započeti terapiju za snižavanje vrijednosti fosfata, tjedno pratiti vrijednost fosfata u serumu, a dozu terapije za snižavanje vrijednosti fosfata po potrebi prilagoditi dok se razina ne vrati na < 7 mg/dl. • Treba obustaviti primjenu pemigatiniba ako razine i dalje budu > 10 mg/dl tijekom 1 tjedna. Terapiju pemigatinibom i terapiju za snižavanje vrijednosti fosfata treba ponovno započeti pri dozi nižoj za 1 razinu kada je vrijednost fosfata u serumu < 7 mg/dl. • Ako se nakon 2 smanjenja doze ponovno pojavi vrijednost fosfata u serumu > 10 mg/dl, primjenu pemigatiniba treba trajno prekinuti.

Prilagodbe doze za serozno odvajanje mrežnice navedene su u Tablici 3.

Tablica 3: Prilagodbe doze za serozno odvajanje mrežnice

Nuspojava	Prilagodba doze pemigatiniba
asimptomatska	<ul style="list-style-type: none"> • Treba nastaviti primjenu pemigatiniba pri trenutačnoj dozi. Treba provesti praćenje kako je opisano u dijelu 4.4.
umjereno smanjenje oštine vida (najbolja ispravljena oština vida 20/40 ili više ili ≤ 3 linije smanjenog vida od početne vrijednosti); ograničavanje instrumentalnih aktivnosti svakodnevnog života	<ul style="list-style-type: none"> • Treba obustaviti primjenu pemigatiniba do nestanka poremećaja. Ako se tijekom sljedećeg pregleda ustanovi da se stanje poboljšalo, treba nastaviti primjenu pemigatiniba pri sljedećoj nižoj razini doze. • Ako se ponovno pojavi, ako simptomi ustraju ili se ne poboljšaju, potrebno je uzeti u obzir trajno ukidanje liječenja pemigatinibom na temelju kliničkog statusa.
izrazito smanjenje oštine vida (najbolja ispravljena oština vida lošija od 20/40 ili > 3 linije smanjenog vida od početne vrijednosti do 20/200); ograničavanje aktivnosti svakodnevnog života	<ul style="list-style-type: none"> • Treba obustaviti primjenu pemigatiniba do nestanka poremećaja. Ako se tijekom sljedećeg pregleda ustanovi da se stanje poboljšalo, može se nastaviti primjena pemigatiniba pri dozi nižoj za 2 razine. • Ako se ponovno pojavi, ako simptomi ustraju ili se ne poboljšaju, potrebno je uzeti u obzir trajno ukidanje liječenja pemigatinibom na temelju kliničkog statusa.

oštrina vida lošija od 20/200 u zahvaćenom oku; ograničavanje aktivnosti svakodnevnog života	<ul style="list-style-type: none"> • Treba obustaviti primjenu pemigatiniba do nestanka poremećaja. Ako se tijekom sljedećeg pregleda ustanovi da se stanje poboljšalo, može se nastaviti primjena pemigatiniba pri dozi nižoj za 2 razine. • Ako se ponovno pojavi, ako simptomi ustraju ili se ne poboljšaju, potrebno je uzeti u obzir trajno ukidanje liječenja pemigatinibom na temelju kliničkog statusa.
--	---

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Doza pemigatiniba jednaka je u starijih bolesnika i u mlađih odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje bubrežne funkcije

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim, umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ili s terminalnom fazom bubrežne bolesti (engl. *End Stage Renal Disease*, ESRD) na hemodijalizi. Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije dozu bolesnika koji uzimaju 13,5 mg pemigatiniba jedanput na dan treba smanjiti na 9 mg jedanput na dan, a dozu bolesnika koji uzimaju 9 mg pemigatiniba jedanput na dan treba smanjiti na 4,5 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije dozu bolesnika koji uzimaju 13,5 mg pemigatiniba jedanput na dan treba smanjiti na 9 mg jedanput na dan, a dozu bolesnika koji uzimaju 9 mg pemigatiniba jedanput na dan treba smanjiti na 4,5 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pemazyre u bolesnika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Pemazyre se uzima peroralno. Tablete treba uzimati svaki dan približno u isto vrijeme. Bolesnici ne smiju drobiti, žvakati, dijeliti ili otapati tablete. Pemigatinib se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s gospinom travom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija je farmakodinamički učinak koji se očekuje pri primjeni pemigatiniba (vidjeti dio 5.1). Dugotrajna hiperfosfatemija može uzrokovati taloženje kristala kalcijevog fosfata što može dovesti do hipokalcemije, mineralizacije mekog tkiva, anemije, sekundarnog hiperparatireoidizma, grčeva mišića, napadaja, produljenja QT intervala i aritmija (vidjeti dio 4.2). Prilikom liječenja pemigatinibom opažena je mineralizacija mekog tkiva, uključujući kožnu kalcifikaciju i kalcinozu.

Preporuke za zbrinjavanje hiperfosfatemije uključuju dijetu s ograničenim unosom fosfata, primjenu terapije za snižavanje vrijednosti fosfata te prilagodbu doze kada je potrebno (vidjeti dio 4.2). Tijekom liječenja pemigatinibom 28,5 % bolesnika koristilo je terapiju za snižavanje vrijednosti fosfata (vidjeti dio 4.8).

Hipofosfatemija

Potrebno je uzeti u obzir prekid terapije i dijete za snižavanje vrijednosti fosfata tijekom pauza u liječenju pemigatinibom ili ako razina fosfata u serumu padne ispod normalnog raspona. Teška

hipofosfatemija može se manifestirati konfuzijom, napadajima, fokalnim neurološkim nalazima, zatajenjem srca, zatajenjem disanja, mišićnom slabošću, rabdomiolizom i hemolitičkom anemijom (vidjeti dio 4.2). Nuspojave hipofosfatemije bile su ≥ 3 . stupnja u 12,3 % sudionika. Nijedan događaj nije bio ozbiljan, nije uzrokovao ukidanje primjene ili smanjenje doze. Do prekida primjene došlo je u 1,4 % sudionika.

Za bolesnike koji pokazuju znakove hiperfosfatemije ili hipofosfatemije preporučuju se dodatni pomni nadzor i praćenje u pogledu poremećaja mineralizacije kostiju.

Serozno odvajanje mrežnice

Pemigatinib može izazvati nuspojave seroznog odvajanja mrežnice koje se mogu manifestirati simptomima poput zamućenog vida, plutajućih čestica u očima ili fotopsije (vidjeti dio 4.8). To može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.7).

Potrebno je obaviti oftalmološki pregled, uključujući optičku koherencijsku tomografiju (engl. *optical coherence tomography*, OCT) prije početka terapije i svaka 2 mjeseca tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, svaka 3 mjeseca nakon toga te hitno u bilo koje vrijeme zbog vizualnih simptoma. Za nuspojave seroznog odvajanja mrežnice potrebno je slijediti smjernice za prilagodbu doze (vidjeti dio 4.2).

Tijekom provođenja kliničkog ispitivanja nije bilo rutinskog praćenja, uključujući OCT, radi otkrivanja asimptomatskog seroznog odvajanja mrežnice; stoga nije poznata učestalost asimptomatskog seroznog odvajanja mrežnice uslijed primjene pemigatiniba.

Potrebno je pažljivo razmotriti bolesnike koji imaju klinički značajne zdravstvene poremećaje oka poput poremećaja mrežnice, uključujući između ostalog središnju seroznu retinopatiju, makularnu/mrežničnu degeneraciju, dijabetičku retinopatiju i prethodno odvajanje mrežnice.

Suho oko

Pemigatinib može prouzročiti suho oko (vidjeti dio 4.8). Bolesnici prema potrebi trebaju koristiti ublažavajuća sredstva za oko u cilju sprječavanja ili liječenja suhog oka.

Embrio-fetalna toksičnost

Na temelju mehanizma djelovanja i nalaza u ispitivanju vezanom za reprodukciju provedenom na životinjama (vidjeti dio 5.3) ustanovljeno je da pemigatinib može uzrokovati oštećenje ploda kad se primjenjuje trudnicama. Trudnice treba upoznati s mogućim rizicima za plod. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati primjenu učinkovite kontracepcije tijekom liječenja pemigatinibom i 1 tjedan nakon posljednje doze.

Muškarcima s partnericama reproduktivne dobi treba savjetovati primjenu učinkovite kontracepcije tijekom liječenja pemigatinibom i najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Povećanje vrijednosti kreatinina u krvi

Pemigatinib može povećati vrijednost kreatinina u serumu smanjenjem bubrežne tubularne sekrecije kreatinina; to se može dogoditi zbog inhibicije bubrežnih prijenosnika OCT2 i MATE1 i možda neće utjecati na glomerularnu funkciju. Unutar prvog ciklusa, vrijednost kreatinina u serumu povećala se (srednje povećanje od 0,2 mg/dl) i postigla stanje dinamičke ravnoteže do 8. dana, a zatim se smanjila tijekom 7 dana bez terapije (vidjeti dio 4.8). Potrebno je uzeti u obzir druge pokazatelje bubrežne funkcije ako se opaze ustrajna povišenja vrijednosti kreatinina u serumu.

Kombinacija s inhibitorima protonske pumpe

Treba izbjegavati istodobnu primjenu pemigatiniba s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija sa snažnim inhibitorima CYP3A4

Za istodobnu primjenu pemigatiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 potrebno je prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Kombinacija sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4

Ne preporučuje se istodobna primjena pemigatiniba sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Metastaze u SŽS-u

Budući da u ispitivanju nije bilo dopušteno učešće bolesnika s neliječenim ili napredujućim metastazama u mozgu/SŽS-u, djelotvornost u ovoj populaciji nije procijenjena te se ne mogu dati preporuke u vezi s dozama, ali se očekuje da će penetracija pemigatiniba kroz krvno-moždanu barijeru biti niska (vidjeti dio 5.3).

Kontracepcija

Na temelju nalaza u ispitivanju provedenom na životinjama i na temelju mehanizma djelovanja lijeka Pemazyre ustanovljeno je da može uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje trudnicama. Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Pemazyre treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe lijekom Pemazyre treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Žene reproduktivne dobi i muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Pemazyre i 1 tjedan nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.6).

Test na trudnoću

Prije početka liječenja treba napraviti test na trudnoću kako bi se isključila trudnoća.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na pemigatinib

Snažni inhibitori CYP3A4

Snažan inhibitor CYP3A4 (itakonazol u dozi od 200 mg jedanput na dan) povećao je geometrijsku srednju vrijednost AUC pemigatiniba za 88 % (90 % IP od 75 %, 103 %), što može povećati učestalost i težinu nuspojava uslijed primjene pemigatiniba. Bolesnicima koji uzimaju 13,5 mg pemigatiniba jedanput na dan treba smanjiti dozu na 9 mg jedanput na dan, a bolesnicima koji uzimaju 9 mg pemigatiniba jedanput na dan treba smanjiti dozu na 4,5 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Induktori CYP3A4

Snažan induktor CYP3A4 (rifampicin 600 mg jedanput na dan) smanjio je geometrijsku srednju vrijednost AUC pemigatiniba za 85 % (90 % IP od 84 %, 86 %), što može smanjiti djelotvornost pemigatiniba. Tijekom liječenja pemigatinibom treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, rifampicina) (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena pemigatiniba s gospinom travom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ako je potrebno, druge induktore enzima (npr. efavirenz) treba koristiti pod pomnim nadzorom.

Inhibitori protonske pumpe

Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti pemigatiniba (90 % CI) za C_{max} i AUC bili su 65,3 % (54,7; 78,0) odnosno 92,1 % (88,6; 95,8) kod istodobne primjene u zdravih ispitanika s esomeprazolom (inhibitor protonske pumpe) u usporedbi sa samim pemigatinibom. Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (esomeprazol) nije rezultirala klinički značajnom promjenom u izloženosti pemigatinibu.

Međutim, u više od trećine bolesnika koji su primali IPP-e opaženo je značajno smanjenje izloženosti pemigatinibu. U bolesnika koji primaju pemigatinib treba izbjegavati IPP-e (vidjeti dio 4.4).

Antagonisti H₂ receptora

Istodobna primjena ranitidina nije rezultirala klinički značajnom promjenom u izloženosti pemigatinibu.

Učinci pemigatiniba na druge lijekove

Učinak pemigatiniba na supstrate CYP2B6

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da pemigatinib inducira CYP2B6. Istodobna primjena pemigatiniba sa supstratima CYP2B6 (npr. ciklofosamidom, ifosfamidom, metadonom, efavirenzom) može smanjiti izloženost tim lijekovima. Preporučuje se pomni klinički nadzor kad se pemigatinib primjenjuje s tim lijekovima ili bilo kojim supstratom P-gp-a uskog terapijskog indeksa.

Učinak pemigatiniba na supstrate P-gp-a

Pemigatinib je inhibitor P-gp-a *in vitro*. Istodobna primjena pemigatiniba sa supstratima P-gp-a (npr. digoksinom, dabigatranom, kolhicinom) može povećati izloženost tim lijekovima te stoga i njihovu toksičnost. Pemigatinib treba primijeniti u razmaku od najmanje 6 sati prije ili nakon primjene supstrata P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena/žena reproduktivne dobi

Na temelju nalaza u ispitivanju provedenom na životinjama i na temelju mehanizma djelovanja pemigatiniba ustanovljeno je da može uzrokovati oštećenje ploda kad se primjenjuje trudnicama. Ženama reproduktivne dobi koje se liječe pemigatinibom treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe pemigatinibom treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Žene reproduktivne dobi i muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemigatinibom i 1 tjedan nakon završetka terapije. Budući da učinak pemigatiniba na metabolizam i djelotvornost kontraceptiva nije ispitivan, treba primjenjivati metode barijere kao drugi oblik kontracepcije kako bi se izbjegla trudnoća.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni pemigatiniba u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na temelju podataka vezanih za životinje i na temelju farmakologije pemigatiniba Pemazyre se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žena ne zahtijeva liječenje pemigatinibom. Prije početka liječenja treba napraviti test na trudnoću kako bi se isključila trudnoća.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pemigatinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Pemazyre i 1 tjedan nakon završetka terapije.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju pemigatiniba na plodnost kod ljudi. Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama s pemigatinibom (vidjeti dio 5.3). Na temelju farmakologije pemigatiniba, smanjenje plodnosti muškaraca i žena ne može se isključiti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pemigatinib umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave poput umora i poremećaja vida povezane su s pemigatinibom. Stoga je potreban oprez pri vožnji ili upravljanju strojevima (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su hiperfosfatemija (60,5 %), alopecija (49,7 %), proljev (46,9 %), toksičnost za nokte (44,9 %), umor (43,5 %), mučnina (41,5 %), disgeuzija (40,8 %), stomatitis (37,4 %), zatvor (36,7 %), suha usta (34,0 %), suho oko (27,9 %), artralgija (25,9 %), hipofosfatemija (23,1 %), suha koža (21,8 %) i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (16,3 %).

Najčešće teške nuspojave bile su hiponatremija (2,0 %) i povećanje vrijednosti kreatinina u krvi (1,4 %). Nijedna ozbiljna nuspojava nije dovela do smanjenja doze pemigatiniba. Jedna ozbiljna nuspojava hiponatremije (0,7 %) dovela je do prekida primjene. Jedna ozbiljna nuspojava povećanja vrijednosti kreatinina u krvi (0,7 %) dovela je do ukidanja primjene.

Ozbiljne nuspojave poremećaja oka bile su odvajanje mrežnice (0,7 %), nearerijska optička ishemijska neuropatija (0,7 %) i okluzija arterije mrežnice (0,7 %).

Tablični popis nuspojave

Nuspojave su prikazane u Tablici 4. Kategorije učestalosti su vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ do $<1/10$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane obrnutim redoslijedom ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave opažene u ispitivanju FIGHT-202 – učestalost prijavljena prema incidenciji događaja nastalih tijekom liječenja

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hiponatremija, hiperfosfatemija ^a , hipofosfatemija ^b
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	disgeuzija
Poremećaji oka	vrlo često	suho oko
	često	serozno odvajanje mrežnice ^c , točkasti keratitis, zamućen vid, trihijaza
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, stomatitis, proljev, zatvor, suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, toksičnost za nokte ^d , alopecija, suha koža
	često	neobičajan rast kose
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
Pretrage	vrlo često	povećane vrijednosti kreatinina u krvi

^a Uključuje hiperfosfatemiju i povećane vrijednosti fosfora u krvi

^b Uključuje hipofosfatemiju i smanjene vrijednosti fosfora u krvi

^c Uključuje serozno odvajanje mrežnice, odvajanje mrežnice, odvajanje pigmentnog epitela mrežnice, zadebljanje mrežnice, subretinalnu tekućinu, korioretinalne nabore, korioretinalni ožiljak i makulopatiju. Pogledajte u nastavku „Serozno odvajanje mrežnice”.

^d Uključuje toksičnost za nokte, poremećaj noktiju, promjenu boje noktiju, distrofiju noktiju, hipertrofiju noktiju, brazdanje noktiju, infekciju noktiju, bol u noktima, onihoklaziju, oniholizu, onihomadezu, onihomikozu i paronihiju

Opis odabranih nuspojave

Hiperfosfatemija

Hiperfosfatemija je prijavljena u 60,5 % svih bolesnika liječenih pemigatinibom. Hiperfosfatemija iznad 7 mg/dl i 10 mg/dl javila se u 27 % odnosno 0 % bolesnika. Hiperfosfatemija se obično javlja u prvih 15 dana.

Nijedna nuspojava nije bila težine ≥ 3 . stupnja, nije bila ozbiljna niti je dovela do ukidanja liječenja pemigatinibom. Do prekida primjene došlo je u 1,4 % bolesnika, a do smanjenja doze u 0,7 % bolesnika. Ovi rezultati upućuju na zaključak da su ograničenja fosfata u prehrani i/ili primjena terapije za snižavanje vrijednosti fosfata zajedno s 1-tjednim odmorom od primjene bile učinkovite strategije za zbrinjavanje tog ciljanog učinka pemigatiniba.

Preporuke za zbrinjavanje hiperfosfatemije navedene su u dijelovima 4.2 i 4.4.

Serozno odvajanje mrežnice

Do seroznog odvajanja mrežnice došlo je u 4,8 % svih bolesnika liječenih pemigatinibom. Nuspojave su općenito bile težine 1. ili 2. stupnja (3,4 %); nuspojave ≥ 3 . stupnja i teške nuspojave uključivale su

odvajanje mrežnice u 1 bolesnika (0,7 %). Dvije nuspojave, odvajanje mrežnice (0,7 %) i odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (0,7%), dovele su do prekida primjene doze. Nijedna nuspojava nije dovela do smanjenja doze ili ukidanja primjene.

Preporuke za zbrinjavanje seroznog odvajanja mrežnice navedene su u dijelovima 4.2 i 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema informacija o predoziranju pemigatinibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EX20

Pemigatinib je inhibitor kinaze FGFR1, 2 i 3 koji inhibira fosforilaciju i signaliziranje FGFR-a te smanjuje vijabilnost stanica u stanicama koje izražavaju genetske alteracije FGFR-a, uključujući točkaste mutacije, amplifikacije te fuzije ili preraspoređivanja. Fuzije/preraspoređivanja FGFR2 snažni su onkogenični pokretači i najčešće su promjene FGFR-a do kojih dolazi, gotovo isključivo, u 10-16 % intrahepatičnih kolangiokarcinoma (engl. *cholangiocarcinoma*, CCA).

Farmakodinamički učinci

Fosfati u serumu

Pemigatinib je povećao razinu fosfata u serumu kao posljedica inhibicije FGFR-a. U kliničkim ispitivanjima pemigatiniba su za zbrinjavanje hiperfosfatemije bile dopuštene terapija za snižavanje vrijednosti fosfata i prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Klinička ispitivanja

Ispitivanje FIGHT-202 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje s jednom skupinom za procjenu djelotvornosti i sigurnosti lijeka Pemazyre u prethodno liječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim/metastatskim ili kirurški neoperabilnim kolangiokarcinomom. Populacija za ispitivanje djelotvornosti sastoji se od 108 bolesnika (105 bolesnika s intrahepatičnom bolešću) u kojih je bolest napredovala nakon najmanje 1 prethodne terapije i koji su imali fuziju ili preraspoređivanje FGFR2, kako je utvrđeno testom obavljenim u središnjem laboratoriju.

Bolesnici su primali Pemazyre u 21-dnevnim ciklusima koji su se sastojali od peroralne primjene 13,5 mg jedanput na dan tijekom 14 dana, nakon čega je slijedilo 7 dana bez terapije. Pemazyre se primjenjivao do napretka bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Glavne mjere ishoda djelotvornosti bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR), kako je utvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *independent review committee*, IRC) prema Kriterijima za procjenu odgovora u solidnim tumorima (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1.

Medijan dobi iznosio je 56 godina (raspon: od 26 do 77 godina), 31,5 % bilo je u dobi ≥ 65 godina, 60,7 % bile su žene, a 73,8 % bijelci. Većina (95,4 %) bolesnika imala je početni funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) od 0 (42,1 %) ili 1 (53,3 %). Svi bolesnici prethodno su primili

najmanje 1 liniju sistemske terapije, 27,1 % je prethodno primilo 2 linije terapije, a 12,1 % je prethodno primilo 3 ili više linija terapije. Devedeset i šest posto bolesnika prethodno je primilo terapiju na bazi platine, uključujući 76 % bolesnika koji su prethodno primali gemcitabin/cisplatin.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 5.

Medijan vremena do odgovora iznosio je 2,7 mjeseci (raspon od 0,7 do 6,9 mjeseci).

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti

	Kohorta A (fuzija ili preraspoređivanje FGFR2) Populacija ocjenjiva za djelotvornost (N = 108)
ORR (95 % IP)	37,0 % (27,94; 46,86)
Potpuni odgovor (N)	3,7 % (4)
Djelomični odgovor (N)	33,3 % (36)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95 % IP) ^a	8,08 (5,65; 13,14)
Kaplan-Meierove procjene trajanja odgovora (95 % IP)	
3 mjeseca	100,0 (100,0; 100,0)
6 mjeseci	66,0 (48,0; 79,1)
9 mjeseci	47,6 (30,2; 63,1)
12 mjeseci	37,5 (21,3; 53,7)

ORR - potpuni odgovor + djelomični odgovor

IP: interval pouzdanosti

Napomena: Podaci potječu od IRC-a prema kriterijima RECIST v1.1, a potpuni i djelomični odgovori su potvrđeni.

^a 95 % IP izračunat je po metodi Brookmeyera i Crowleya

Stariji bolesnici

U kliničkom ispitivanju pemigatiniba 31,5 % bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, a 7,5 % bolesnika bilo je u dobi od 75 i više godina. Nije uočena razlika u odgovoru vezanom za djelotvornost između tih bolesnika i bolesnika u dobi < 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pemazyre u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju kolangiokarcinoma. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pemigatinib pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 1 do 20 mg. Nakon peroralne primjene lijeka Pemazyre u dozi od 13,5 mg jedanput na dan stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u roku od 4 dana s geometrijskim srednjim omjerom nakupljanja od 1,6. Za dozu od 13,5 mg jedanput na dan geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-24 h} u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 2620 nM·h (54 % CV), a C_{max} je iznosila 236 nM (56 % KV).

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi (t_{max}) bio je 1 do 2 sata.

U bolesnika s rakom nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici pemigatiniba nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masnoća (800 kalorija do 1000 kalorija s približno 50 % ukupnog kalorijskog sadržaja obroka iz masti).

Distribucija

90,6 % pemigatiniba vezano je za proteine ljudske plazme, pretežno za albumin. U bolesnika s rakom procijenjeni prividni volumen distribucije bio je 235 l (60,8 %).

Biotransformacija

Pemigatinib se pretežno metabolizira putem CYP3A4 *in vitro*. Nakon peroralne primjene jednokratne radioaktivno označene doze pemigatiniba od 13,5 mg neizmijenjeni oblik pemigatiniba bio je glavni udio lijeka u plazmi i nisu opaženi metaboliti >10 % ukupne cirkulirajuće radioaktivnosti.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene pemigatiniba u dozi od 13,5 mg jedanput na dan u bolesnika s rakom geometrijsko srednje poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) bilo je 15,4 (51,6 % KV) sati, a geometrijska srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) iznosila je 10,6 l/h (54 % KV).

Izlučivanje

Nakon jednokratne peroralne doze radioaktivno označenog pemigatiniba 82,4 % doze pronađeno je u fecesu (1,4 % u neizmijenjenom obliku), a 12,6 % u urinu (1 % u neizmijenjenom obliku).

Oštećenje bubrežne funkcije

Učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku pemigatiniba procijenjen je u ispitivanju oštećenja bubrežne funkcije u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom ($GFR \geq 90$ ml/min), teško oštećenom bubrežnom funkcijom ($GFR < 30$ ml/min, a ne na hemodijalizi) i s terminalnom fazom bubrežne bolesti (ESRD) ($GFR < 30$ ml/min i na hemodijalizi). U ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije geometrijski srednji omjeri (90 % IP) u odnosu na normalnu kontrolnu skupinu bili su 64,6 % (44,1 %; 94,4 %) za C_{max} i 159 % (95,4 %; 264 %) za $AUC_{0-\infty}$. U ispitanika s ESRD-om prije hemodijalize geometrijski srednji omjeri (90 % IP) bili su 77,5 % (51,2 %, 118 %) za C_{max} i 76,8 % (54,0 %, 109%) za $AUC_{0-\infty}$. Osim toga, u sudionika s ESRD-om nakon hemodijalize geometrijski srednji omjeri (90 % IP) bili su 90,0 % (59,3 %; 137 %) za C_{max} i 91,3 % (64,1 %; 130 %) za $AUC_{0-\infty}$. Na temelju tih rezultata dozu pemigatiniba treba smanjiti za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku pemigatiniba procijenjen je u ispitivanju oštećenja jetrene funkcije u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom, umjerenim (Child-Pugh stupanj B) i teškim (Child-Pugh stupanj C) oštećenjem jetrene funkcije. U ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije geometrijski srednji omjeri (90 % IP) u odnosu na normalnu kontrolnu skupinu bili su 96,7 % (59,4 %; 157 %) za C_{max} i 146 % (100 %, 212 %) za $AUC_{0-\infty}$. U ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, geometrijski srednji omjeri (engl. *geometric mean ratios*, GMR) (90 % IP) bili su 94,2 % (68,9 %; 129 %) za C_{max} i 174 % (116 %, 261 %) za $AUC_{0-\infty}$. Na temelju ovih rezultata ne preporučuje se prilagodba doze u pacijenata s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, dozu pemigatiniba treba smanjiti za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Interakcije

Supstrati CYP

Pri klinički značajnim koncentracijama pemigatinib nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 niti induktor CYP1A2 i CYP3A4.

Prijenosnici

Pemigatinib je supstrat i P-gp-a i BCRP-a. Ne očekuje se da će inhibitori P-gp-a ili BCRP-a utjecati na izloženost pemigatinibu pri klinički značajnim koncentracijama.

In vitro pemigatinib je inhibitor OATP1B3, OCT2 i MATE1. Inhibicija OCT2 može povećati vrijednost kreatinina u serumu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

Najznačajniji nalazi nakon primjene ponovljenih doza pemigatiniba i u štakora i u majmuna pripisali su se željenoj farmakologiji pemigatiniba (inhibicija FGFR1, FGFR2, i FGFR3), uključujući hiperfosfatemiju, fiznu displaziju kostiju i mineralizaciju mekog tkiva; neki od tih nalaza opaženi su pri razinama izloženosti (AUC) nižim od terapijskih. Mineralizacija je opažena u brojnim tkivima, uključujući bubrege, želudac, arterije, jajnike (samo majmuni) i oči (rožnica, samo štakori). Mineralizacija mekog tkiva nije bila reverzibilna dok su nalazi fiza i hrskavice bili reverzibilni. Pored toga, opažene su promjene u koštanoj srži (štakori) i bubrežne lezije.

Genotoksičnost

Pemigatinib nije bio mutagen u bakterijskom testu mutagenosti niti klastogen u *in vitro* testu kromosomske aberacije i nije rezultirao indukcijom mikronukleusa koštane srži u *in vivo* mikronukleus testu u štakora.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti pemigatiniba.

Smanjena plodnost

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kako bi se procijenio učinak pemigatiniba na plodnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza peroralna primjena pemigatiniba nije rezultirala nuspojavama povezanim s dozom na muškim i ženskim reproduktivnim organima.

Razvojna toksičnost

U štakora je primjena pemigatiniba pri dozi od $\geq 0,3$ mg/kg/dan tijekom razdoblja organogeneze rezultirala sa 100 % gubitka nakon implantacije. Pri dozi od 0,1 mg/kg/dan opažena je povećana pojava deformacija skeletnog sustava i varijacija velikih krvnih žila ploda, smanjeno okoštavanje te smanjena tjelesna težina ploda. Izloženost pri toj dozi iznosi približno 20 % kliničke izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 13,5 mg na temelju AUC.

Sigurnosna farmakologija

In vitro pemigatinib je pokazao IC50 za inhibiciju hERG-a > 8 μ M (najviša moguća koncentracija na temelju topivosti) koja je > 360 puta veća od C_{max} nevezanog lijeka u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 13,5 mg. *In vivo* nije bilo nepovoljnih nalaza u procjenama sigurnosne farmakologije pemigatiniba, uključujući *in vivo* ispitivanja respiratorne funkcije i funkcije središnjeg živčanog sustava u štakora i ispitivanje kardiovaskularne funkcije u majmuna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev škroboglikolat, vrsta A
magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister koji sadrži 14 tableta. Kartonska kutija koja sadrži 14 ili 28 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pemazyre 4,5 mg tablete

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg tablete

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13,5 mg tablete

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Pemazyre u odraslih s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom s fuzijom ili preraspoređivanjem receptora 2 fibroblastnog faktora rasta (FGFR2) koji je napredovao nakon najmanje jedne prethodne linije sistemske terapije, nositelj odobrenja treba dostaviti konačne rezultate ispitivanja FIGHT-202 (INCB-54828-202), ispitivanja 2. faze djelotvornosti i sigurnosti pemigatiniba u odraslih s uznapredovalim/metastaziranim ili kirurški neoperabilnim kolangiokarcinomom uključujući translokacije FGFR2, čija prethodna terapija nije bila uspješna.	prosina 2021.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Pemazyre u odraslih s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom s fuzijom ili preraspoređivanjem receptora 2 fibroblastnog faktora rasta (FGFR2) koji je napredovao nakon najmanje jedne prethodne linije sistemske terapije, nositelj odobrenja treba dostaviti konačne rezultate ispitivanja FIGHT-302 (INCB-54828-302), ispitivanja 3. faze usporedbe djelotvornosti i sigurnosti pemigatiniba u odnosu na kemoterapiju gemcitabinom u kombinaciji s cisplatinom u odraslih s uznapredovalim/metastaziranim ili kirurški neoperabilnim kolangiokarcinomom s translokacijom FGFR2.	prosina 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA ZA BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Pemazyre 4,5 mg tablete
pemigatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 4,5 mg pemigatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pemazyre 4,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Pemazyre 4,5 mg tablete
pemigatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Incyte Biosciences Distribution B.V. (kao Incyte logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA ZA BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Pemazyre 9 mg tablete
pemigatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 9 mg pemigatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pemazyre 9 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Pemazyre 9 mg tablete
pemigatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Incyte Biosciences Distribution B.V. (kao Incyte logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA ZA BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Pemazyre 13,5 mg tablete
pemigatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 13,5 mg pemigatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pemazyre 13,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Pemazyre 13,5 mg tablete
pemigatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Incyte Biosciences Distribution B.V. (kao Incyte logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pemazyre 4,5 mg tablete **Pemazyre 9 mg tablete** **Pemazyre 13,5 mg tablete** pemigatinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Pemazyre i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pemazyre
3. Kako uzimati Pemazyre
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pemazyre
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pemazyre i za što se koristi

Pemazyre sadrži djelatnu tvar pemigatinib koja spada u skupinu lijekova protiv raka koji se nazivaju inhibitori tirozin kinaze. On blokira djelovanje proteina u stanici koji se nazivaju receptori fibroblastnog faktora rasta tipa 1, 2 i 3 (FGFR1, FGFR2 i FGFR3) i koji pomažu u regulaciji rasta stanica. Stanice raka mogu imati abnormalni oblik tog proteina. Blokiranjem FGFR-a pemigatinib može spriječiti rast takvih stanica raka.

Pemazyre se koristi:

- za liječenje odraslih osoba koje boluju od raka žučnih kanala (također poznatog kao kolangiokarcinom) čije stanice raka imaju abnormalni oblik proteina FGFR2 i
- kada se rak proširio na druge dijelove tijela ili se ne može ukloniti operacijom i
- kada liječenje drugim lijekovima više ne djeluje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pemazyre

Nemojte uzimati Pemazyre ako

- ste alergični na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- koristite gospinu travu, lijek za liječenje depresije

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Pemazyre ako:

- Vam je rečeno da imate povećanu ili smanjenu količinu minerala koji se zove fosfor u krvi
- imate problema s vidom ili očima
- imate veliko smanjenje jetrene funkcije. Vaše liječenje možda treba prilagoditi
- imate veliko smanjenje bubrežne funkcije. Vaše liječenje možda treba prilagoditi

- su Vam se stanica raka proširile u mozak ili leđnu moždinu

Preporučuju se pregledi očiju:

- prije početka liječenja lijekom Pemazyre
- svaka 2 mjeseca tijekom prvih 6 mjeseci liječenja
- svaka 3 mjeseca nakon toga ili odmah, ako se pojave bilo kakvi simptomi vezani za vid, uključujući bljeskanje svjetla, poremećaje vida ili tamne mrlje.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete bilo kakve simptome vezane za vid.

Također trebate koristiti očne kapi ili gelove za vlaženje ili podmazivanje očiju u cilju sprječavanja ili liječenja suhih očiju.

Pemazyre može naškoditi nerođenom djetetu. Žene reproduktivne dobi i muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Pemazyre.

Djeca i adolescenti

Lijek Pemazyre ne smije se davati djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina. Nije poznato je li siguran i djelotvoran u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Pemazyre

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova kako bi liječnik mogao odlučiti treba li Vam se promijeniti liječenje:

- **gospinu travu:** lijek za liječenje depresije. **Ne smijete** uzimati gospinu travu tijekom liječenja lijekom Pemazyre.
- lijekove čiji nazivi završavaju s „**prazol**” oni se uzimaju za smanjenje oslobađanja želučane kiseline. Izbjegavajte primjenu ovih lijekova tijekom liječenja lijekom Pemazyre
- **itrakonazol:** lijek za liječenje gljivičnih infekcija
- **rifampicin:** lijek za liječenje tuberkuloze ili nekih drugih infekcija
- **karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon:** lijekovi za liječenje epilepsije
- **efavirenz:** lijek za liječenje HIV infekcije
- **ciklofosamid, ifosfamid:** drugi lijekovi za liječenje raka
- **metadon:** lijek za liječenje jake boli ili za zbrinjavanje ovisnosti
- **digoksin:** lijek za liječenje bolesti srca
- **dabigatran:** lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka
- **kolhicin:** lijek za liječenje napadaja gihta

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Trudnoća**
Pemazyre može naškoditi nerođenom djetetu i ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim ako Vam liječnik ne kaže drugačije. Prije početka liječenja treba napraviti test na trudnoću.
- **Savjeti za kontracepciju za muškarce i žene**
Žene koje se liječe lijekom Pemazyre ne smiju zatrudnjeti. Stoga žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Pemazyre. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najprikladnijoj kontracepciji za Vas. Muškarci trebaju izbjeći začće djeteta. Moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Pemazyre.
- **Dojenje**
Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Pemazyre i najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Pemazyre može uzrokovati nuspojave poput umora ili poremećaja vida. Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako se to dogodi.

3. Kako uzimati Pemazyre

Liječenje lijekom Pemazyre treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju raka žučnih kanala. Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je

1 tableta lijeka Pemazyre od 13,5 mg jedanput na dan tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana bez uzimanja lijeka Pemazyre.

Liječenje se nastavlja istim obrascem od 14 dana uzimanja lijeka Pemazyre jedanput na dan, nakon čega slijedi 7 dana bez terapije. Nemojte uzimati Pemazyre tijekom 7 dana bez terapije. Liječnik će Vam prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje ako je potrebno.

Način uporabe

Progutajte tabletu cijelu s jednom čašom vode svaki dan u isto vrijeme. Pemazyre se može uzimati s hranom ili između obroka.

Nemojte drobiti, žvakati, dijeliti ili otapati tablete.

Trajanje uporabe

Uzimajte Pemazyre onoliko dugo koliko Vam je propisao liječnik.

Ako uzmete više lijeka Pemazyre nego što ste trebali

Obavijestite svog liječnika ako ste uzeli više lijeka Pemazyre nego što ste trebali.

Ako ste zaboravili uzeti Pemazyre

Ako propustite dozu lijeka Pemazyre za 4 ili više sati ili ako povratite nakon uzimanja lijeka Pemazyre, nemojte uzeti drugu tabletu lijeka Pemazyre kako biste nadoknadili propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu lijeka Pemazyre u predviđeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Pemazyre

Nemojte prestati uzimati Pemazyre bez razgovora s liječnikom jer to može smanjiti uspjeh terapije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju ozbiljnu nuspojavu. Nuspojave lijeka mogu se pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- niska vrijednost natrija u krvi; simptomi uključuju smanjenu sposobnost razmišljanja, glavobolju, mučninu, slabu ravnotežu, smetenost, napadaje, komu
- krvne pretrage koje pokazuju povećanje vrijednosti kreatinina koje može ukazivati na probleme s bubrežima; obično povišene vrijednosti kreatinina ne uzrokuju simptome, ali simptomi problema s bubrežima mogu uključivati mučninu i promjene u mokrenju

Ostale nuspojave mogu se pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- visoke ili niske razine fosfata uočene u krvnim pretragama
- poremećaj okusa
- suho oko
- mučnina
- upala sluznice usta
- proljev
- zatvor
- suha usta
- kožne reakcije s crvenilom, oticanjem i bolom na dlanovima i tabanima koje se nazivaju sindrom šaka-stopalo
- toksičnost za nokte, uključujući odvajanje noktiju od ležišta, bol u noktima, krvarenje noktiju, lom noktiju, promjene boje ili teksture noktiju, inficiranu kožu oko noktiju
- gubitak kose
- suha koža
- bol u zglobovima
- umor

Često: (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- nakupljanje tekućine ispod mrežnice (sloj osjetljiv na svjetlost na stražnjem dijelu oka)
- upala rožnice (prozirni vanjski sloj oka)
- smanjen vid
- promjene na trepavicama, uključujući abnormalno duge trepavice, urasle trepavice
- abnormalan rast kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pemazyre

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskoj kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete skladištenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pemazyre sadrži

- Djelatna tvar je pemigatinib.
Jedna tableta od 4,5 mg sadrži 4,5 mg pemigatiniba.
Jedna tableta od 9 mg sadrži 9 mg pemigatiniba.
Jedna tableta od 13,5 mg sadrži 13,5 mg pemigatiniba.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, vrsta A, magnezijev stearat.

Kako Pemazyre izgleda i sadržaj pakiranja

Pemazyre 4,5 mg tablete su okrugle, bijele do bjelkaste, s utisnutom oznakom „I“ na jednoj strani i „4,5“ na poleđini.

Pemazyre 9 mg tablete su ovalne, bijele do bjelkaste, s utisnutom oznakom „I“ na jednoj strani i „9“ na poleđini.

Pemazyre 13,5 mg tablete su okrugle, bijele do bjelkaste, s utisnutom oznakom „I“ na jednoj strani i „13,5“ na poleđini.

Tablete se isporučuju u blisterima koji sadrže 14 tableta. Kartonska kutija sadrži 14 ili 28 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9

4879 AC Etten-Leur

Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.