Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pemazyre® 4,5 mg Tabletten
Pemazyre® 9 mg Tabletten
Pemazyre® 13,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pemazyre 4,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 4,5 mg Pemigatinib.

Pemazyre 9 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 9 mg Pemigatinib.

Pemazyre 13,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 13,5 mg Pemigatinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Pemazyre 4,5 mg Tabletten

Runde (5,8 mm), weiße bis cremefarbene Tablette mit „I"-Prägung auf der einen Seite und „4.5"-Prägung auf der anderen Seite.

Pemazyre 9 mg Tabletten

Ovale (10 × 5 mm), weiße bis cremefarbene Tablette mit „I"-Prägung auf der einen Seite und „9"-Prägung auf der anderen Seite.

Pemazyre 13,5 mg Tabletten

Runde (8,5 mm), weiße bis cremefarbene Tablette mit „I"-Prägung auf der einen Seite und „13.5"-Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pemazyre wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Der Status der FGFR2-Fusionspositivität muss vor der Einleitung der Pemazyre-Therapie bekannt sein. Die Beurteilung auf FGFR2-Fusionspositivität in Tumorproben sollte mit einem geeigneten diagnostischen Test durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 13,5 mg Pemigatinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Therapie.

Wenn eine Dosis von Pemigatinib um 4 oder mehr Stunden versäumt wird oder Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis auftritt, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden und die Dosierung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt.

Bei allen Patienten sollte eine phosphatarme Diät eingeleitet werden, wenn der Serumphosphatspiegel > 5,5 mg/dl ist, und eine zusätzliche phosphatsenkende Therapie sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Spiegel > 7 mg/dl ist. Die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte angepasst werden, bis der Serumphosphatspiegel wieder < 7 mg/dl beträgt. Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zu Hypokalzämie, Weichteilmineralisation, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervall-Verlängerung und Arrhythmien führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Behandlungspausen mit Pemazyre oder wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich fällt, sollte ein Abbruch der phosphatsenkenden Therapie und Diät erwogen werden. Schwere Hypophosphatämie kann möglicherweise mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich Grapefruit-/Pampelmusensaft, sollte während der Behandlung mit Pemigatinib vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Management von Toxizitäten

Für das Management von Toxizitäten sollten Dosisänderungen oder eine Unterbrechung der Dosierung in Betracht gezogen werden.

Die Dosisreduktionen von Pemigatinib sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 1

Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient 4,5 mg Pemigatinib einmal täglich nicht verträgt.

Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Dosis von Pemigatinib ist bei älteren Patienten die gleiche wie bei jüngeren erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) unter Hämodialyse ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pemazyre bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Pemazyre ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten die Tabletten nicht zerdrücken, kauen, teilen oder auflösen. Pemigatinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionsstufen von Pemigatinib

Dosis	Dosisreduktionsstufen	
	Zum ersten Mal	Zum zweiten Mal
13,5 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause	9 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause	4,5 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause

Tabelle 2: Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie

Nebenwirkung	Pemigatinib-Dosisänderung
> 5,5 mg/dl – ≤ 7 mg/dl	• Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden.
> 7 mg/dl – ≤ 10 mg/dl	• Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden, eine phosphatsenkende Therapie sollte eingeleitet werden, das Phosphat im Serum sollte wöchentlich überwacht werden, die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte bei Bedarf angepasst werden, bis der Spiegel wieder < 7 mg/dl beträgt. • Pemigatinib sollte ausgesetzt werden, wenn der Spiegel nicht innerhalb von 2 Wochen nach Beginn einer phosphatsenkenden Therapie auf < 7 mg/dl zurückkehrt. Pemigatinib und die phosphatsenkende Therapie sollten in der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden, wenn der Spiegel auf < 7 mg/dl zurückkehrt. • Bei Wiederauftreten eines Serumphosphatspiegels von > 7 mg/dl unter phosphatsenkender Therapie sollte Pemigatinib um 1 Dosisstufe reduziert werden.
> 10 mg/dl	• Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden, eine phosphatsenkende Therapie sollte eingeleitet werden, das Phosphat im Serum sollte wöchentlich überwacht werden und die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte bei Bedarf angepasst werden, bis der Spiegel wieder < 7 mg/dl beträgt. • Pemigatinib sollte ausgesetzt werden, wenn der Spiegel für 1 Woche > 10 mg/dl bleibt. Pemigatinib und die phosphatsenkende Therapie sollten 1 Dosisstufe niedriger wieder aufgenommen werden, wenn das Phosphat im Serum < 7 mg/dl ist. • Wenn es nach 2 Dosisreduktionen zu einem Wiederauftreten des Serumphosphatspiegels > 10 mg/dl kommt, sollte Pemigatinib dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 3: Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung

Nebenwirkung	Pemigatinib-Dosisänderung
Asymptomatisch	• Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden. Eine Überwachung sollte wie in Abschnitt 4.4 beschrieben durchgeführt werden.
Mäßige Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe 20/40 oder besser oder ≤ 3 Zeilen vermindertes Sehvermögen ab Baseline); Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten	• Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung sollte Pemigatinib in der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden. • Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.
Deutliche Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe schlechter als 20/40 oder > 3 Zeilen vermindertes Sehvermögen ab Baseline bis auf 20/200); Einschränkung der Alltagsaktivitäten	• Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung kann Pemigatinib möglicherweise in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. • Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.
Sehschärfe schlechter als 20/200 im betroffenen Auge; Einschränkung der Alltagsaktivitäten	• Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung kann Pemigatinib möglicherweise in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. • Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie ist eine pharmakodynamische Wirkung, die bei der Verabreichung von Pemigatinib zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.1). Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zu Hypokalzämie, Weichteilmineralisation, Anämie, sekundärem Hyperparathyreoidismus, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervall-Verlängerung und Arrhythmien führen können (siehe Abschnitt 4.2). Weichteilmineralisation, einschließlich kutaner Kalzifizierung, Kalzinose und nicht-urämischer Kalziphylaxie, wurde unter der Behandlung mit Pemigatinib beobachtet.

Die Empfehlungen für das Management der Hyperphosphatämie umfassen eine diätetische Phosphatrestriktion, die Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie und, falls erforderlich, eine Dosisänderung (siehe Abschnitt 4.2).
Eine phosphatsenkende Therapie wurde von 19 % der Patienten während der Behandlung mit Pemigatinib in der ursprünglichen Zulassungsstudie angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

Hypophosphatämie

Während der Behandlungspausen mit Pemigatinib oder wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich fällt, sollte ein Abbruch der phosphatsenkenden Therapie und Diät erwogen werden. Schwere Hypophosphatämie kann möglicherweise mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen (siehe Abschnitt 4.2). Hypophosphatämie-Reaktionen waren bei 14,3 % der Teilnehmer ≥ Grad 3. Keines der Ereignisse war schwerwiegend, führte zum Abbruch oder zu einer Dosisreduktion. Bei 1,4 % der Teilnehmer kam es zu einer Dosisunterbrechung.

Bei Patienten mit Hyperphosphatämie oder Hypophosphatämie wird eine zusätzliche engmaschige Überwachung und Nachbeobachtung hinsichtlich einer Dysregulation der Knochenmineralisation empfohlen.

Seröse Netzhautablösung

Pemigatinib kann Reaktionen einer serösen Netzhautablösung verursachen, die möglicherweise mit Symptomen wie verschwommenem Sehen, Glaskörperflusen oder Photopsie auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mäßig beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Ophthalmologische Untersuchung, einschließlich optischer Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT), sollte vor Beginn der Therapie und alle 2 Monate während der ersten 6 Monate der Behandlung, danach alle 3 Monate und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Bei Reaktionen einer serösen Netzhautablösung sollten die Richtlinien zur Dosisänderung beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Durchführung der klinischen Studie gab es keine routinemäßige Überwachung, einschließlich OCT, um asymptomatische seröse Netzhautablösungen zu erkennen; daher ist die Inzidenz asymptomatischer seröser Netzhautablösungen unter Pemigatinib nicht bekannt.

Bei Patienten mit klinisch bedeutsamen medizinischen Augenerkrankungen, wie z. B. Erkrankungen der Retina, unter anderem zentrale seröse Retinopathie, Makula-/Netz-

hautdegeneration, diabetische Retinopathie und frühere Netzhautablösung, sollte eine sorgfältige Abwägung erfolgen.

Trockene Augen

Pemigatinib kann trockene Augen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten je nach Bedarf okuläre Demulzenzien zur Vorbeugung oder Behandlung von trockenen Augen verwenden.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Ergebnissen einer tierexperimentellen Reproduktionsstudie (siehe Abschnitt 5.3) kann Pemigatinib, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Schwangere sollten hinsichtlich des potenziellen Risikos für den Fötus beraten werden. Gebärfähigen Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Pemigatinib und für 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.
Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Pemigatinib und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Erhöhter Kreatininwert im Blut

Pemigatinib kann möglicherweise das Kreatinin im Serum erhöhen, indem es die renale tubuläre Sekretion von Kreatinin vermindert; dies könnte aufgrund einer Hemmung der renalen Transporter OCT2 und MATE1 auftreten und beeinflusst möglicherweise nicht die glomeruläre Funktion. Innerhalb des ersten Zyklus stieg das Kreatinin im Serum an (mittlerer Anstieg von 0,2 mg/dl) und erreichte am 8. Tag den Steady-State, um dann während der 7 therapiefreien Tage zu sinken (siehe Abschnitt 4.8). Alternative Marker der Nierenfunktion sollten in Betracht gezogen werden, wenn anhaltende Erhöhungen des Kreatinins im Serum beobachtet werden.

Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren erfordert eine Dosisanpassung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während der Einnahme von Pemigatinib keine Grapefruits/Pampelmusen essen oder Grapefruit-/Pampelmusensaft trinken dürfen.

Kombination mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

ZNS-Metastasen

Da unbehandelte oder fortgeschrittene Hirn-/ZNS-Metastasen in der Studie nicht zugelassen waren, wurde die Wirksamkeit in dieser Population nicht untersucht und es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden, jedoch wird erwartet, dass die Penetration der Blut-Hirn-Schranke von Pemigatinib gering ist (siehe Abschnitt 5.3).

Empfängnisverhütung

Basierend auf den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie und seinem Wirkmechanismus kann Pemazyre, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Pemazyre behandelt werden, sollte geraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Pemazyre behandelt werden, sollte geraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte während der Behandlung mit Pemazyre und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Pemigatinib

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Ein starker CYP3A4-Inhibitor (Itraconazol 200 mg einmal täglich) erhöhte den geometrischen Mittelwert der AUC von Pemigatinib um 88 % (90 %-KI: 75 %, 103 %), was möglicherweise die Inzidenz und den Schweregrad von Nebenwirkungen von Pemigatinib erhöhen kann. Bei Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, sollte die Dosis auf einmal täglich 9 mg und bei Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, sollte die Dosis auf einmal täglich 4,5 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Induktoren

Ein starker CYP3A4-Induktor (Rifampin 600 mg einmal täglich) verringerte den geometrischen Mittelwert der AUC von Pemigatinib um 85 % (90 %-KI: 84 %, 86 %), was möglicherweise die Wirksamkeit von Pemigatinib verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin) sollte während der Behandlung mit Pemigatinib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls erforderlich, sollten andere Enzyminduktoren (z. B. Efavirenz) unter engmaschiger Überwachung eingesetzt werden.

Protonenpumpenhemmer

Die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) für C_{max} und AUC von Pemigatinib betrugen 65,3 % (54,7; 78,0) bzw. 92,1 % (88,6; 95,8), wenn es bei gesunden Probanden zusammen mit Esomeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) verabreicht wurde, im Vergleich zu Pemigatinib allein. Die gleichzeitige Verabreichung eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) führte nicht zu einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Pemigatinib-Exposition.

H_2-Rezeptor-Antagonisten

Die gleichzeitige Verabreichung von Ranitidin führte nicht zu einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Pemigatinib-Exposition.

Wirkungen von Pemigatinib auf andere Arzneimittel

Wirkung von Pemigatinib auf CYP2B6-Substrate

In-vitro-Studien zeigen, dass Pemigatinib CYP2B6 induziert. Die gleichzeitige Verabreichung von Pemigatinib mit CYP2B6-Substraten (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methadon**,** Efavirenz) kann deren Exposition möglicherweise verringern. Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Pemigatinib zusammen mit diesen Arzneimitteln oder einem CYP2B6-Substrat mit einem engen therapeutischen Index verabreicht wird.

Wirkung von Pemigatinib auf P-gp-Substrate

In vitro ist Pemigatinib ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Verabreichung von Pemigatinib mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin) kann deren Exposition und damit deren Toxizität möglicherweise erhöhen. Die Verabreichung von Pemigatinib sollte mindestens 6 Stunden vor oder nach der Verabreichung von P-gp-Substraten mit einem engen therapeutischen Index erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen/gebärfähigen Frauen

Basierend auf den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie und seinem Wirkmechanismus kann Pemigatinib, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Pemigatinib behandelt werden, sollte geraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Pemigatinib behandelt werden, sollte geraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte während der Behandlung mit Pemigatinib und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden. Da die Wirkung von Pemigatinib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zusätzliche Form der Empfängnisverhütung angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pemigatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Daten und der Pharmakologie von Pemigatinib darf Pemazyre während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Pemigatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frauen erforderlich ist. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pemigatinib bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Pemazyre und für 1 Woche nach Abschluss der Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Pemigatinib auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Fertilitätsstudien wurden mit Pemigatinib nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf der Pharmakologie von Pemigatinib kann eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pemigatinib hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Fatigue und visuelle Störungen wurden mit Pemigatinib in Verbindung gebracht. Daher wird bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hyperphosphatämie (71,3 %), Nageltoxizität (47,1 %), Diarrhoe (44,2 %), Alopezie (42,8 %), Stomatitis (39,6 %), Obstipation (34,2 %), Mundtrockenheit (31,1 %), Fatigue (30,6 %), Geschmacksstörung (Dysgeusie) (28,7 %), Übelkeit (26,7 %), trockenes Auge (23,5 %), Arthralgie (20,3 %), trockene Haut (19,1 %) und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (18,9 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Hyponatriämie (1,3 %) und Fatigue (1,0 %). Eine schwerwiegende Nebenwirkung von Fatigue (0,1 %) führte zu einer Dosisreduktion von Pemigatinib. Fünf schwerwiegende Nebenwirkungen von Hyponatriämie (0,6 %) führten zu einer Dosisunterbrechung und zwei (0,2 %) zum Absetzen der Dosis.

Schwerwiegende Nebenwirkungen das Auge betreffend waren Verschluss einer Netzhautarterie (0,2 %), zentrale seröse Chorioretinopathie, Hornhauterosion, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Keratitis, Makulaloch, ischämische Neuropathie des Nervus opticus, Neuropathie des Nervus opticus, Netzhautablösung und Netzhautischämie (je 0,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Häufigkeitskategorien sind sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 4

Tabelle 4: In klinischen Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyponatriämie, Hyperphosphatämie[a], Hypophosphatämie[b]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Geschmacksstörung (Dysgeusie)
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Trockenes Auge, seröse Netzhautablösung[c]
	Häufig	Keratitis punctata, verschwommenes Sehen, Trichiasis
	Gelegentlich	Photopsie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Stomatitis, Diarrhoe, Obstipation, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Nageltoxizität[d], Alopezie, trockene Haut
	Gelegentlich	Haarwachstum anomal, kutane Kalzifizierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
Untersuchungen	Sehr häufig	Kreatinin im Blut erhöht

[a] Beinhaltet Hyperphosphatämie und Phosphor im Blut erhöht. Siehe *„Hyperphosphatämie"* unten.
[b] Beinhaltet Hypophosphatämie und Phosphor im Blut vermindert
[c] Umfasst seröse Netzhautablösung, Netzhautablösung, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautverdickung, subretinale Flüssigkeit, chorioretinale Falten, chorioretinale Narbe, zentrale seröse Chorioretinopathie und Makulopathie. Siehe unten *„Seröse Netzhautablösung"*.
[d] Beinhaltet Nageltoxizität, Nagelstörung, Nagelverfärbung, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelfurchung, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadesis, Onychomykose und Paronychie

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie wurde bei 71,3 % aller mit Pemigatinib behandelten Patienten berichtet.
Bei 10 Patienten (1,1 %) traten Nebenwirkungen mit einem Schweregrad ≥ 3 auf, bei 2 Patienten (0,2 %) traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf; in keinem Fall führte dies zum Absetzen von Pemigatinib. Bei 11,3 % der Patienten kam es zu einer Dosisunterbrechung, bei 4,6 % zu einer Dosisreduktion und bei 0,1 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung. In der ursprünglichen Zulassungsstudie traten Hyperphosphatämiewerte über 7 mg/dl bzw. 10 mg/dl bei 27,2 % bzw. 0,7 % der Patienten auf. Eine Hyperphosphatämie entwickelt sich normalerweise innerhalb der ersten 15 Tage. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die diätetische Phosphatrestriktion und/oder die Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie zusammen mit der 1-wöchigen Dosispause wirksame Strategien zur Steuerung dieses On-Target-Effekts von Pemigatinib waren.

Empfehlungen zum Management einer Hyperphosphatämie finden Sie in den Abschnitten 4.2 und 4.4.

Seröse Netzhautablösung

Eine seröse Netzhautablösung trat bei 11,1 % aller mit Pemigatinib behandelten Patienten auf. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen vom Schweregrad 1 oder 2 (8,4 %); zu den Nebenwirkungen mit Schweregrad ≥ 3 und den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten eine zentrale seröse Chorioretinopathie bei 4 Patienten (0,4 %), eine Netzhautablösung bei 5 Patienten (0,6 %), eine Retinopathie bei einem Patienten (0,1 %), eine seröse Netzhautablösung bei einem Patienten (0,1 %) und subretinale Flüssigkeit bei einem Patienten (0,1 %). Fünf Nebenwirkungen in Form einer Netzhautablösung (0,6 %) und zwei Nebenwirkungen in Form einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels (0,2 %) führten zu einer Dosisunterbrechung. Zwölf (1,3 %) der Nebenwirkungen führten zu einer Dosisreduktion und 2 (0,2 %) zum Absetzen der Dosis.

Empfehlungen zum Management der serösen Netzhautablösung finden Sie in den Abschnitten 4.2 und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zur Überdosierung von Pemigatinib vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EN02

Pemigatinib ist ein Kinaseinhibitor von FGFR1, 2 und 3, der die FGFR-Phosphorylierung und -Signalübertragung hemmt und die Zellviabilität in Zellen verringert, die genetische Veränderungen von FGFR exprimieren und FGFR Punktmutationen, Amplifikationen und Fusionen oder Rearrangements aufweisen. FGFR2-Fusionen/-Rearrangements sind starke onkogene Treiber und stellen die häufigste FGFR-Veränderung dar, die fast ausschließlich bei 10 – 16 % der intrahepatischen Cholangiokarzinome (Cholangiocarcinoma, CCA) auftritt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Phosphat im Serum

Pemigatinib erhöhte den Serumphosphatspiegel als Folge der FGFR-Inhibition. In klinischen Studien mit Pemigatinib waren eine phosphatsenkende Therapie und Dosisänderungen zur Behandlung der Hyperphosphatämie erlaubt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Klinische Studien

FIGHT-202 war eine multizentrische, offene, einarmige Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemazyre bei vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom. Die Wirksamkeitspopulation bestand aus 108 Patienten (107 Patienten mit intrahepatischer Erkrankung), die nach mindestens 1 vorangegangenen Therapie fortgeschritten waren und bei denen eine FGFR2-Fusion oder ein -Rearrangement vorlag, wie durch den in einem Zentrallabor durchgeführten Test festgestellt wurde.

Die Patienten erhielten Pemazyre in 21-tägigen Zyklen, bestehend aus einer einmal täglichen oralen Gabe von 13,5 mg über 14 Tage, gefolgt von 7 therapiefreien Tagen. Pemazyre wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zur inakzeptablen Toxizität verabreicht. Die wichtigsten Ergebnismessungen zur Wirksamkeit umfassten die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) und die Dauer des Ansprechens (Duration Of Response, DOR) gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Prüfkommission (Independent Review Commitee, IRC) nach RECIST V. 1.1.

Das mediane Alter betrug 55,5 Jahre (Bereich: 26 bis 77 Jahre), 23,1 % waren ≥ 65 Jahre alt, 61,1 % waren weiblich und 73,1 % waren hellhäutig (Kaukasier). Die meisten Patienten (95,4 %) hatten zur Baseline einen Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 (42,6 %) oder 1 (52,8 %). Alle Patienten hatten mindestens 1 vorherige systemische Therapielinie, 27,8 % hatten 2 vorherige Therapielinien und 12,0 % hatten 3 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten. 96 % der Patienten hatten eine vorherige platinbasierte Therapie erhalten, davon 78 % mit vorherigem Gemcitabin/Cisplatin.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,69 Monate (Bereich: 0,7 – 16,6 Monate).

Siehe Tabelle 5

Ältere Patienten

In der klinischen Studie mit Pemigatinib waren 23,1 % der Patienten 65 Jahre alt und älter und 4,6 % der Patienten waren 75 Jahre alt und älter. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf das Ansprechen zwischen diesen Patienten und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pemazyre eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Cholangiokarzinoms gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Erkenntnisse zu diesem Arzneimittel erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich überprüfen und, falls erforderlich, wird diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pemigatinib zeigt eine lineare Pharmakokinetik im Dosisbereich von 1 bis 20 mg. Nach oraler Verabreichung von Pemazyre 13,5 mg einmal täglich wurde der Steady-State nach 4 Tagen mit einer geometrischen mittleren Akkumulationsrate von 1,6 erreicht. Der geometrische Mittelwert der $AUC_{0-24\,h}$ im Steady-State betrug 2.620 nMh (54 % CV) und die C_{max} betrug 236 nM (56 % CV) für 13,5 mg einmal täglich.

Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) betrug 1 bis 2 Stunden.
Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pemigatinib nach Verabreichung einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit (800 bis 1.000 Kalorien mit etwa 50 % des gesamten Kaloriengehalts der Mahlzeit aus Fett) bei Patienten mit Krebs beobachtet.

Verteilung

Pemigatinib ist zu 90,6 % an menschliche Plasmaproteine gebunden, vorwiegend an Albumin. Das geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen betrug 235 l (60,8 %) bei Patienten mit Krebs.

Biotransformation

Pemigatinib wird *in vitro* überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 13,5 mg radioaktiv-markiertem Pemigatinib war unverändertes Pemigatinib der wichtigste arzneimittelbezogene Anteil im Plasma, und es wurden keine Metaboliten > 10 % der gesamten zirkulierenden Radioaktivität beobachtet.

Elimination

Nach oraler Verabreichung von Pemigatinib 13,5 mg einmal täglich bei Patienten mit Krebs betrug die geometrische mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$) 15,4 (51,6 % CV) Stunden und die geometrische mittlere scheinbare Clearance (CL/F) 10,6 l/h (54 % CV).

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit

	Kohorte A (FGFR2-Fusion oder -Rearrangement) Hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbare Population (N = 108)
ORR (95 %-KI)	37,0 % (27,94; 46,86)
Vollständiges Ansprechen (n)	2,8 % (3)
Teilweises Ansprechen (n)	34,3 % (37)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) (95 %-KI)[a]	9,13 (6,01; 14,49)
Kaplan-Meier-Schätzungen der Dauer des Ansprechens (95 %-KI)	
3 Monate	100,0 (100,0; 100,0)
6 Monate	67,8 (50,4; 80,3)
9 Monate	50,5 (33,3; 65,4)
12 Monate	41,2 (24,8; 56,8)

ORR: CR + PR
KI: Konfidenzintervall
Hinweis: Die Daten stammen vom IRC und wurden gemäß RECIST V. 1.1 beurteilt; alle Fälle von vollständigem und partiellem Ansprechen wurden bestätigt.
[a] Das 95 %-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

Ausscheidung

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktivmarkiertem Pemigatinib wurden 82,4 % der Dosis in den Fäzes (1,4 % in unveränderter Form) und 12,6 % im Urin (1 % in unveränderter Form) wiedergefunden.

Körpergewicht

Das Körpergewicht wurde als Kovariate identifiziert, die die Pemigatinib-Exposition beeinflusst. Im Vergleich zu einem typischen Körpergewicht von 73,4 kg war die Exposition bei 49,5 kg um etwa 35 % höher und bei 113,4 kg um etwa 27 % niedriger. Diese Unterschiede werden als klinisch nicht relevant angesehen, und eine Dosisanpassung auf der Grundlage des Körpergewichts ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Pemigatinib wurde in einer Studie zur Niereninsuffizienz bei Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min, keine Hämodialyse) und terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) (GFR < 30 ml/min, Hämodialyse) untersucht. Bei Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung betrugen die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) im Vergleich zu normalen Kontrollpatienten 64,6 % (44,1 %; 94,4 %) für C_{max} und 159 % (95,4 %; 264 %) für $AUC_{0-\infty}$. Bei den Patienten mit ESRD vor Hämodialyse betrugen die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) 77,5 % (51,2 %; 118 %) für C_{max} und 76,8 % (54,0 %; 109 %) für $AUC_{0-\infty}$. Außerdem betrugen bei Teilnehmern mit ESRD nach Hämodialyse die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) 90,0 % (59,3 %; 137 %) für C_{max} und 91,3 % (64,1 %, 130 %) für $AUC_{0-\infty}$. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Dosis von Pemigatinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Pemigatinib wurde in einer Studie zur Leberfunktionsstörung bei Teilnehmern mit normaler Leberfunktion, mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung untersucht. Bei Teilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung betrugen die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) im Vergleich zu normalen Kontrollen 96,7 % (59,4 %; 157 %) für C_{max} und 146 % (100 %, 212 %) für $AUC_{0-\infty}$. Bei Teilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung betrugen die geometrischen Mittelwerte (geometric mean ratios, GMR) (90 %-KI) 94,2 % (68,9 %; 129 %) für C_{max} und 174 % (116 %, 261 %) für $AUC_{0-\infty}$. Basierend auf diesen Ergebnissen wird keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Die Dosis von Pemigatinib sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dennoch reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen

CYP-Substrate

Pemigatinib ist in klinisch relevanten Konzentrationen weder ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 noch ein Induktor von CYP1A2 und CYP3A4.

Transporter

Pemigatinib ist ein Substrat von P-gp und BCRP. Es wird nicht erwartet, dass P-gp- oder BCRP-Inhibitoren die Exposition von Pemigatinib bei klinisch relevanten Konzentrationen beeinflussen.

In vitro ist Pemigatinib ein Inhibitor von OATP1B3, OCT2 und MATE1. Die Hemmung von OCT2 kann das Kreatinin im Serum erhöhen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

Die auffälligsten Befunde nach wiederholter Verabreichung von Pemigatinib sowohl bei Ratten als auch bei Affen wurden der vorgesehenen Pharmakologie von Pemigatinib (FGFR1-, FGFR2- und FGFR3-Hemmung) zugeschrieben, einschließlich Hyperphosphatämie, physärer Dysplasie und Weichteilmineralisation; einige dieser Befunde wurden bei Expositionen (AUC) unterhalb der therapeutischen Dosis beobachtet. Eine Mineralisation wurde in zahlreichen Geweben beobachtet, einschließlich Nieren, Magen, Arterien, Ovarien (nur bei Affen) und Augen (Hornhaut, nur bei Ratten). Die Weichteilmineralisation war nicht reversibel, während die physären Befunde und Knorpelbefunde reversibel waren. Darüber hinaus wurden Veränderungen des Knochenmarks (Ratten) und Nierenläsionen beobachtet.

Genotoxizität

Pemigatinib war weder mutagen in einem bakteriellen Mutagenitätstest noch klastogen in einem *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest und führte in einem *In-vivo*-Mikronukleustest bei Ratten nicht zur Induktion von Knochenmark-Mikronuklei.

Karzinogenität

Mit Pemigatinib wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Es wurden keine speziellen tierexperimentellen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Pemigatinib auf die Fertilität durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe führte die orale Verabreichung von Pemigatinib zu keinen dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane.

Toxische Wirkung auf die Entwicklung

Bei Ratten führte die Verabreichung von Pemigatinib in einer Dosierung von ≥ 0,3 mg/kg/Tag im Zeitraum der Organogenese zu einem 100%igen Verlust nach Implantation. Bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg/Tag wurde eine Zunahme von fetalen Skelettfehlbildungen und Veränderungen der großen Blutgefäße, eine verminderte Verknöcherung und eine Abnahme des fetalen Körpergewichts beobachtet. Die Exposition bei dieser Dosis entspricht etwa 20 % der klinischen Exposition bei der maximal empfohlenen menschlichen Dosis von 13,5 mg, basierend auf der AUC.

Sicherheitspharmakologie

In-vitro zeigte Pemigatinib eine IC50 für die hERG-Hemmung > 8 µM (die höchste machbare Konzentration basierend auf der Löslichkeit), die > 360-fach höher ist als die klinische ungebundene C_{max} im Steady-State bei einer Dosis von 13,5 mg. *In-vivo* gab es keine unerwünschten Befunde in den sicherheitspharmakologischen Untersuchungen von Pemigatinib, einschließlich *In-vivo*-Studien zur Funktion der Atemwege und des Zentralnervensystems bei Ratten und kardiovaskulärer Studien bei Affen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E-460)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (E-572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Al-Blisterpackung mit 14 Tabletten. Faltschachtel mit 14 oder 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. März 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Februar 2026

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt