

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pemazyre 4,5 mg таблетки
Pemazyre 9 mg таблетки
Pemazyre 13,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Pemazyre 4,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4,5 mg пемигатиниб (pemigatinib).

Pemazyre 9 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 9 mg пемигатиниб (pemigatinib).

Pemazyre 13,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 13,5 mg пемигатиниб (pemigatinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Pemazyre 4,5 mg таблетки

Кръгла (5,8 mm), бяла до почти бяла таблетка с вдлъбнато релефно означение „I“ от едната страна и „4.5“ на обратната страна.

Pemazyre 9 mg таблетки

Овална (10 x 5 mm), бяла до почти бяла таблетка с вдлъбнато релефно означение „I“ от едната страна и „9“ на обратната страна.

Pemazyre 13,5 mg таблетки

Кръгла (8,5 mm), бяла до почти бяла таблетка с вдлъбнато релефно означение „I“ от едната страна и „13.5“ на обратната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапията с Pemazyre е показана за лечение при възрастни с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином, с фузия или пренареждане на рецептора за фибробластния растежен фактор 2 (FGFR2), който е с прогресия след най-малко една предходна линия системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с карциномна жлъчните пътища.

Преди започване на терапия с Ремазугетрябва да бъде известен FGFR 2 фузия-позитивния статус. Оценката за FGFR 2 фузия-позитивен статус в туморна проба трябва да се извърши с подходящ диагностичен тест.

Дозировка

Препоръчителната доза е 13,5 mg пемигатиниб, приемана веднъж дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7 дни без лечение.

Ако доза пемигатиниб се пропусне с 4 или повече часа или се появи повръщане след приемане на доза, не трябва да се прилага допълнителна доза и приложението трябва да се възобнови със следващата планирана доза.

Лечението трябва да продължи, докато пациентът не покаже данни за прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

При всички пациенти трябва да се започне диета с ниско съдържание на фосфати, ако серумното ниво на фосфатите е $> 5,5 \text{ mg/dl}$, а ако нивото е $> 7 \text{ mg/dl}$, трябва да се обмисли добавяне на терапия за понижаване на фосфатите. Дозата на терапията за понижаване на фосфатите трябва да се коригира, докато серумното ниво на фосфатите се върне до $< 7 \text{ mg/dl}$. Продължителната хиперфосфатемия може да причини преципитация на калциево-фосфатни кристали, което може да доведе до хипокалциемия, минерализация на меките тъкани, мускулни крампи, гърчова активност, удължаване на QT интервала и аритмии (вж. точка 4.4).

По време на прекъсванията на лечението с Ремазуге, или ако нивото на серумните фосфати спадне под границите на нормата, трябва да се обмисли прекратяване на терапията и диетата за понижаване на фосфатите. Тежката хипофосфатемия може да се прояви с обърканост, гърчове, фокални неврологични находки, сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, мускулна слабост, рабдомиолиза и хемолитична анемия (вж. точка 4.4).

Коригиране на дозата поради взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“

Съпътстваща употреба на пемигатиниб със силни инхибитори на CYP3A4

По време на лечението с пемигатиниб трябва да се избягва едновременната употреба на силни инхибитори на CYP3A4, включително сок от грейпфрут. Ако е необходимо едновременно приложение със силен инхибитор на CYP3A4, дозата на пациентите, които приемат 13,5 mg пемигатиниб веднъж дневно, трябва да бъде намалена до 9 mg веднъж дневно, а дозата на пациентите, които приемат 9 mg пемигатиниб веднъж дневно, трябва да бъде намалена до 4,5 mg веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Овладяване на токсичността

За овладяване на токсичността трябва да се обмисли коригиране на дозата или прекъсване на приложението.

Нивата на намаляване на дозата пемигатиниб са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни нива на намаляване на дозата пемигатиниб

Доза	Нива на намаляване на дозата	
	Първо	Второ
13,5 mg, приемани перорално веднъж дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без лечение	9 mg, приемани перорално веднъж дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без лечение	4,5 mg, приемани перорално веднъж дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без лечение

Лечението трябва да бъде окончателно прекратено, ако пациентът не е в състояние да понася 4,5 mg пемигатиниб веднъж дневно.

Промените на дозата при хиперфосфатемия са представени в Таблица 2.

Таблица 2: Промени на дозата при хиперфосфатемия

Нежелана реакция	Промяна на дозата пемигатиниб
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	• пемигатиниб трябва да се продължи при настоящата доза.
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	• пемигатиниб трябва да се продължи при текущата настоящата доза, трябва да се започне терапия за понижаване на фосфатите, серумните фосфати трябва да се проследяват ежеседмично, при необходимост дозата на терапията за намаляване на фосфатите трябва да се коригира, докато нивото се върне на < 7 mg/dl. • приложението на пемигатиниб трябва да се спре, ако нивата не се върнат до < 7 mg/dl в рамките на 2 седмици от началото на терапия за намаляване на фосфатите. Когато нивото се върне на < 7 mg/dl, пемигатиниб и терапията за намаляване на фосфатите трябва да се възобновят при същата доза. • При рецидивиращо повишаване на серумните фосфати над > 7 mg/dl паралелно с терапия за понижаване на фосфатите, пемигатиниб трябва да се намали с 1 дозово ниво.
> 10 mg/dl	• пемигатиниб трябва да се продължи при настоящата доза, трябва да се започне терапия за понижаване на фосфатите, серумните фосфати трябва да се проследяват ежеседмично и при необходимост дозата на терапията за намаляване на фосфатите трябва да се коригира, докато нивото се върне на < 7 mg/dl. • приложението на пемигатиниб трябва да се спре, ако нивата остават > 10 mg/dl за 1 седмица. Пемигатиниб и терапията с понижаване на фосфатите трябва да се възобновят с 1 дозово ниво по-ниско, когато серумните фосфати достигнат < 7 mg/dl. • Ако има рецидивиращо повишение на серумните фосфати > 10 mg/dl след 2 намаления на дозата, приемът на пемигатиниб трябва да се прекрати окончателно.

В Таблица 3 са предоставени промени на дозата при серозно отлепване на ретината.

Таблица 3: Промени на дозата при серозно отлепване на ретината

Нежелана реакция	промяна на дозата на пемигатиниб
Асимптоматично	• пемигатиниб трябва да се продължи при настоящата доза. Мониторирането трябва да се извършва, както е описано в точка 4.4.
Умерено намаляване на зрителната острота (най-добре коригирана зрителна острота 20/40 или по-добра, или ≤ 3 линии на намалено зрение спрямо изходното ниво); ограничаване на инструменталните дейности в ежедневието	• пемигатиниб трябва да се прекрати до отшумяване. Ако при следващия преглед има подобрене, пемигатиниб трябва да се възобнови със следващото по-ниско дозово ниво. • ако има рецидив, симптомите продължават или прегледът не отчита подобрене, трябва да се обмисли окончателно прекратяване на приема на пемигатиниб въз основа на клиничния статус.
Забележимо намаляване на зрителната острота (най-добре коригирана зрителна острота, по-лоша от 20/40, или > 3 линии на намалено зрение спрямо изходно ниво, до 20/200); ограничаване на инструменталните дейности в ежедневието	• пемигатиниб трябва да се прекрати до отшумяване. Ако при следващия преглед има подобрене, пемигатиниб може да се възобнови с 2 нива по-ниска доза. • ако има рецидив, симптомите продължават или прегледът не отчита подобрене, трябва да се обмисли окончателно прекратяване на приема на пемигатиниб въз основа на клиничния статус.
Зрителна острота, по-лоша от 20/200 в засегнатото око; ограничаване на дейностите от ежедневието	• пемигатиниб трябва да се прекрати до отшумяване. Ако при следващия преглед има подобрене, пемигатиниб може да се възобнови с 2 нива по-ниска доза. • ако има рецидив, симптомите продължават или прегледът не отчита подобрене, трябва да се обмисли окончателно прекратяване на приема на пемигатиниб въз основа на клиничния статус.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Дозата пемигатиниб е същата при пациенти в напреднала възраст, както при по-младите пациенти (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Коригиране на дозата не е необходимо при пациенти с лека и умерена степен на бъбречно увреждане или при такива с терминален стадий на бъбречна болест (End Stage Renal Disease, ESRD), на хемодиализа. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане дозата на пациентите, които приемат 13,5 mg пемигатиниб веднъж дневно, трябва да бъде намалена до 9 mg веднъж дневно, а дозата на пациентите, които приемат 9 mg пемигатиниб веднъж дневно, трябва да бъде намалена до 4,5 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане дозата на пациентите, които приемат 13,5 mg пемигатиниб веднъж дневно, трябва да бъде намалена до 9 mg веднъж дневно, а дозата на пациентите, които приемат 9 mg пемигатиниб веднъж дневно, трябва да бъде намалена до 4,5 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Remazyre при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Remazyre е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат приблизително по едно и също време всеки ден. Пациентите не трябва да разтрошават, дъвчат, разделят или разтварят таблетките. Пемигатиниб може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение с жълт кантарион (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперфосфатемия

Хиперфосфатемията е фармакодинамичен ефект, очакван при приложение на пемигатиниб (вж. точка 5.1). Продължителната хиперфосфатемия може да причини преципитация на калциево-фосфатни кристали, което може да доведе до хипокалциемия, минерализация на меките тъкани, анемия, вторичен хиперпаратиреоидизъм, мускулни крампи, гърчова активност, удължаване на QT интервала и аритмии (вж. точка 4.2). При лечение с пемигатиниб са наблюдавани минерализация на меките тъкани, включително калцификация на кожата, калциноза и неуремична калцифилаксия.

Препоръките за лечение на хиперфосфатемия включват ограничаване на фосфатите в храната, прилагане на терапия за понижаване на фосфатите и промяна на дозата, когато е необходимо (вж. точка 4.2). По време на лечението с пемигатиниб 19% от пациентите са прилагали терапия за понижаване на фосфатите (вж. точка 4.8).

Хипофосфатемия

По време на прекъсванията на лечението с Remazyre, или ако нивото на серумния фосфат падне под нормалния диапазон, трябва да се обмисли прекратяване на терапията и диетата за понижаване на фосфатните нива. Тежката хипофосфатемия може да се прояви с объркване, гърчове, фокални неврологични находки, сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, мускулна слабост, рабдомиолиза и хемолитична анемия (вж. точка 4.2). При 14,3% от участниците реакциите на хипофосфатемия са $\geq$ степен 3. Нито едно от събитията не е сериозно, довело до прекратяване на приложението или намаляване на дозата. Прекъсване на приложението е настъпило при 1,4% от участниците.

За пациенти с хиперфосфатемия или хипофосфатемия се препоръчва допълнително внимателно наблюдение и проследяване за нарушена регулацията на костната минерализация.

Серозно отлепване на ретината

Пемигатиниб може да причини реакции на серозно отлепване на ретината, които могат да се проявят със симптоми като замъглено зрение, мътнини в стъкловидното тяло или фотопсия (вж. точка 4.8). Това може да повлияе умерено на способността за шофиране и работата с машини при някои пациенти (вж. точка 4.7).

Преди започване на лечението и на всеки 2 месеца за първите 6 месеца от лечението, на всеки 3 месеца след това и спешно по всяко време при зрителни симптоми трябва да се извършва офталмологичен преглед, включително оптична кохерентна томография (ОКТ). При реакции на серозно отлепване на ретината трябва да се следват насоките за промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При провеждането на клиничното проучване не е имало рутинно наблюдение, включително ОКТ, за откриване на асимптоматично серозно отлепване на ретината; следователно, честотата на асимптоматично серозно отлепване на ретината при лечение с пемигатиниб не е известна.

Трябва да се внимава особено при пациенти, които имат клинично значими нарушения на очите, като нарушения на ретината, включително, но не само, централна серозна ретинопатия, макулна/ретинална дегенерация, диабетна ретинопатия и предишно отлепване на ретината.

Сухо око

Пемигатиниб може да причини сухо око (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да използват успокояващи средства за очи, за да предотвратят или лекуват сухото око, ако е необходимо.

Ембриофетална токсичност

Въз основа на механизма на действие и находките в проучване за репродукцията при животни (вж. точка 5.3), пемигатиниб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременна жена. Бременните жени трябва да бъдат уведомени относно потенциалния риск за фетуса. Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пемигатиниб и до 1 седмица след последната доза. Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пемигатиниб и поне 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.6).

Повишен креатинин в кръвта

Пемигатиниб може да увеличи серумния креатинин чрез намаляване на бъбречната тубулна секреция на креатинин; това може да се случи поради инхибиране на бъбречните транспортери OAT2 и MATE1 и може да не повлияе на гломерулната функция. В първия цикъл серумният креатинин се увеличава (средно увеличение от 0,2 mg/dl) и достига стационарно състояние до Ден 8, а след това намалява през 7-те дни без лечение (вж. точка 4.8). Ако се наблюдават персистиращи повишения на серумния креатинин, трябва да се обмислят алтернативни маркери на бъбречната функция.

Комбинация с инхибитори на протонната помпа

Съпътстваща употреба на пемигатиниб с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Комбинация със силни инхибитори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на пемигатиниб със силни инхибитори на CYP3A4 изисква корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват да ядат грейпфрут или да пият сок от грейпфрут, докато приемат пемигатиниб.

Комбинация със силни или умерени индуктори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на пемигатиниб със силни или умерени индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Метастази в ЦНС

Тъй като нелекувани или прогресиращи метастази на мозъка/ЦНС не са разрешени в проучването, ефикасността в тази популация не е оценена и не могат да се направят препоръки за дозата, но проникването на пемигатиниб през кръвно-мозъчна бариера се очаква да бъде ниско (вж. точка 5.3).

Контрацепция

Въз основа на находките от проучване при животни и неговия механизъм на действие, Ремазуге може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. Жените в детеродна възраст, лекувани с Ремазуге, трябва да бъдат посъветвани да не забременяват, а мъжете, лекувани с Ремазуге, трябва да бъдат посъветвани да не създават деца по време на лечението. При жени с детероден потенциал и при мъже с партньорки с детероден потенциал

по време на лечението с Ремазуге и в продължение на 1 седмица след завършване на терапията трябва да се използва ефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.6).

Тест за бременност

Преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност, за да се изключи бременност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху пемигатиниб

Силни инхибитори на CYP3A4

Силен инхибитор на CYP3A4 (итраконазол 200 mg веднъж дневно) увеличава средната геометрична стойност на AUC на пемигатиниб с 88% (90% ДИ на 75%, 103%), което може да увеличи честотата и тежестта на нежеланите реакции на пемигатиниб. Дозата на пациенти, които приемат 13,5 mg пемигатиниб веднъж дневно, трябва да бъде намалена до 9 mg веднъж дневно, а дозата на пациентите, които приемат 9 mg пемигатиниб веднъж дневно, трябва да бъде намалена до 4,5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Индуктори на CYP3A4

Силен индуктор на CYP3A4 (рифампин 600 mg веднъж дневно) намалява средната геометрична стойност на AUC на пемигатиниб с 85% (90% ДИ на 84%, 86%), което може да намали ефикасността на пемигатиниб. По време на лечението с пемигатиниб трябва да се избягва едновременната употреба на силни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин) (вж. точка 4.4). Съпътстващата употреба на пемигатиниб с жълт кантарион е противопоказана (вж. точка 4.3). Ако е необходимо, трябва да се използват други ензимни индуктори (напр. ефавиренц) под внимателно наблюдение.

Инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Средните геометрични съотношения (90% ДИ) за C_{max} и AUC на пемигатиниб са съответно 65,3% (54,7, 78,0) и 92,1% (88,6, 95,8), когато се прилага при здрави доброволци едновременно с езомепразол (инхибитор на протонната помпа) спрямо пемигатиниб самостоятелно. Едновременното приложение на инхибитор на протонната помпа (езомепразол) не води до клинично значима промяна в експозицията на пемигатиниб.

Въпреки това при повече от една трета от пациентите, на които са давани ИПП, е наблюдавано значително намаляване на експозицията на пемигатиниб. ИПП трябва да се избягват при пациенти, получаващи пемигатиниб (вж. точка 4.4).

H2-рецепторни антагонисти

Едновременното приложение на ранитидин не води до клинично значима промяна в експозицията на пемигатиниб.

Ефект на пемигатиниб върху други лекарствени продукти

Ефект на пемигатиниб върху субстратите на CYP2B6

In vitro проучванията показват, че пемигатиниб индуцира CYP2B6. Едновременното приложение на пемигатиниб със субстрати на CYP2B6 (напр. циклофосфамид, ифосфамид, метадон, ефавиренц) може да намали тяхната експозиция. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение, когато пемигатиниб се прилага с тези лекарствени продукти или с всеки субстрат на CYP2B6 с тесен терапевтичен индекс.

Ефект на пемигатиниб върху субстратите на P-gp

In vitro пемигатиниб е инхибитор на P-gp. Едновременното приложение на пемигатиниб със субстрати на P-gp (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин) може да увеличи тяхната експозиция и по този начин токсичността им. Приложението на пемигатиниб трябва да бъде на интервал най-малко 6 часа преди или след приложението на субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени с детероден потенциал

Въз основа на находките от проучване при животни и неговия механизъм на действие, пемигатиниб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. Жените с детероден потенциал, които се лекуват с пемигатиниб, трябва да бъдат посъветвани да не забременяват, а мъжете, лекувани с пемигатиниб, трябва да бъдат посъветвани да не създават деца по време на лечението. При жени с детероден потенциал и при мъже с партньорки с детероден потенциал по време на лечението с Remazуге и в продължение на 1 седмица след завършване на терапията трябва да се използва ефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.6). Тъй като ефектът на пемигатиниб върху метаболизма и ефикасността на контрацептивите не е изследван, е необходимо да се прилагат бариерни методи като втора форма на контрацепция, за да се избегне бременност.

Бременност

Липсват данни от употребата на пемигатиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на данните при животни и фармакологията на пемигатиниб, Remazуге не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жените не налага лечение с пемигатиниб. Преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност, за да се изключи бременност.

Кърмене

Не е известно дали пемигатиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето на естествено хранене. По време на лечението с Remazуге и в продължение на 1 седмица след приключване на терапията кърменето трябва да се преустанови.

Фертилитет

Няма данни за въздействието на пемигатиниб върху фертилитета при хора. Проучвания за фертилитета при животни не са провеждани с пемигатиниб (вж. точка 5.3). Въз основа на фармакологията на пемигатиниб не може да се изключи увреждане на мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пемигатиниб повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. С пемигатиниб са свързани нежелани реакции като умора и зрителни нарушения. Затова е, необходимо да се препоръча повишено внимание при шофиране или работа с машини (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са хиперфосфатемия (60,5%), алопеция (49,7%), диария (47,6%), токсичност за ноктите (44,9%), умора (43,5%), гадене (41,5%), стоматит (38,1%), запек (36,7%), дисгеузия (36,1%), сухота в устата (34,0%), артралгия (29,9%), сухо око (27,9%), хипофосфатемия (23,8%), суха кожа (21,8%) и синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (16,3%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са хипонатриемия (2,0%) и увеличение на креатинина в кръвта (1,4%). Нито една сериозна нежелана реакция не е довела до намаляване на дозата пемигатиниб. Една сериозна нежелана реакция на хипонатриемия (0,7%) е довела до прекъсване на приложението. Една сериозна нежелана реакция на повишаване на креатинина в кръвта (0,7%) е довела до прекратяване на приема.

Сериозни нежелани реакции, свързани с нарушения на очите, са отлепване на ретината (0,7%), неартериална оптична исхемична невропатия (0,7%) и запушване на ретиналната артерия (0,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени в Таблица 4. Категориите по честота се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 4: Нежелани реакции, съобщавани в клинични проучвания

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипонатриемия, хиперфосфатемия ^a , хипофосфатемия ^b
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия
Нарушения на очите	Много чести	Сухо око
	Чести	Серозно отлепване на ретината ^b , точковиден кератит, замъглено зрение, трихиаза
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, стоматит, диария, запек, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, токсичност за ноктите ^c , алопеция, суха кожа
	Чести	Абнормен растеж на косата
	Нечести	Кожна калцификация
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора
Изследвания	Много чести	Повишен креатинин в кръвта

^a Включва хиперфосфатемия и повишен фосфор в кръвта. Вижте по-долу за „Хиперфосфатемия“.

^b Включва хипофосфатемия и намален фосфор в кръвта

^c Включва серозно отлепване на ретината, отлепване на ретината, отлепване на пигментния епител на ретината, удебеляване на ретината, субретинална течност, хориоретинални гънки, хориоретинален белег и макулопатия. Вижте по-долу „Серозно отлепване на ретината“.

^d Включва токсичност за ноктите, нарушение на ноктите, промяна в цвета на ноктите, дистрофия на ноктите, хипертрофия на ноктите, набраздяване на ноктите, инфекция на ноктите, онихалгия, онихоклазия, онихолиза, онихомадеза, онихомикоза и паронихия

Описание на избрани нежелани реакции

Хиперфосфатемия

За хиперфосфатемия се съобщава при 60,5% от всички пациенти, лекувани с пемигатиниб. Хиперфосфатемия при над 7 mg/dl и 10 mg/dl се е развила съответно при 27,2% и 0,7% от пациентите. Хиперфосфатемията обикновено се развива през първите 15 дни.

Нито една от реакциите не е с тежест $\geq$ степен 3, сериозна или довела до прекратяване на приема на пемигатиниб. Прекъсване на приложението е настъпило при 1,4% от пациентите, а намаляване на дозата при 0,7% от пациентите. Тези резултати предполагат, че ограничаването на фосфатите в храната и/или прилагането на терапия за понижаване на фосфатите заедно с 1-седмичното прекъсване на приложението са ефективни стратегии за овладяване на този ефект на пемигатиниб.

Препоръките за овладяване на хиперфосфатемия са дадени в точки 4.2 и 4.4.

Серозно отлепване на ретината

Серозно отлепване на ретината е настъпило при 4,8% от всички пациенти, лекувани с пемигатиниб. Реакциите обикновено са с тежест от степен 1 или 2 (4,1%); $\geq$ степен 3, а

сериозните реакции включват отлепване на ретината при 1 пациент (0,7%). Две нежелани реакции на отлепване на ретината (0,7%) и отлепване на пигментния епител на ретината (0,7%) са довели до прекъсване на дозата. Никоя от реакциите не е довела до намаляване на дозата или прекратяване на приема.

Препоръките за лечение на серозно отлепване на ретината са дадени в точки 4.2 и 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране на пемигатиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EN02

Пемигатиниб е киназен инхибитор на FGFR1, 2 и 3, който инхибира фосфорилирането и сигнализирането на FGFR и намалява жизнеспособността на клетките, експресиращи генетичните изменения на FGFR, включително точкови мутации, амплификации и фузии или пренареждания. FGFR2 генните фузии/пренареждания са силни онкогенни драйвъри и са най-често срещаното изменение на FGFR, почти изключително, в 10-16% от случаите на интрахепатален холангиокарцином (CCA).

Фармакодинамични ефекти

Серумен фосфат

Пемигатиниб е довел до повишаване на серумното ниво на фосфатите като следствие от инхибирането на FGFR. В клинични проучвания на пемигатиниб се разрешава терапия за понижаване на фосфатите и промени на дозата за контролиране на хиперфосфатемията (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Клинични проучвания

FIGHT-202 е многоцентрово, открито проучване с едно рамо за оценка на ефикасността и безопасността на Ремазуге при лекувани преди това пациенти с локално напреднал/метастатичен или неоперабилен холангиокарцином. Популацията за ефикасност се състои от 108 пациенти (107 пациенти с интрахепатално заболяване), които са имали прогресия след поне 1 предходна терапия и са имали FGFR2фузия или пренареждане, както е определено от изследването, извършено в централна лаборатория.

Пациентите са получавали Ремазуге в 21-дневни цикли, състоящи се от перорално приложение по 13,5 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни, последвано от 7 дни без лечение. Ремазуге е прилаган до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Основните измерители на резултатите за ефикасност са честота на обективен отговор (ORR) и продължителност на отговора (DoR), определени от независима комисия за преглед (IRC) съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), версия 1.1.

Средната възраст е била 55,5 години (диапазон от 26 до 77 години), 23,1% са били ≥ 65 години, 61,1% жени и 73,1% от бялата раса. Повечето (95,4%) пациенти са имали изходно функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (ECOG) 0 (42,6%) или 1 (52,8%). Всички пациенти са имали най-малко 1 предишна линия на системна терапия, 27,8% са имали 2 предишни терапевтични линии, а 12,0% са имали 3 или повече предходни терапевтични линии. Деветдесет и шест процента от пациентите са получавали предишна терапия на основата на платина, включително 78% с предшестваш гемцитабин/цисплатин.

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 5.

Медианата на времето до отговор е била 2,69 месеца (диапазон 0,7 – 16,6 месеца).

Таблица 5: Резултати за ефикасност

	Кохорта А (FGFR2) фузия или пренареждане Популация с оценима ефикасност (N = 108)
ORR (95% ДИ)	37,0% (27,94, 46,86)
Пълен отговор (CR) (N)	2,8% (3)
Частичен отговор (PR) (N)	34,3% (37)
Медиана на продължителност на отговора - (месеци) (95% ДИ) ^a	9,13 (6,01, 14,49)
Оценки по Kaplan-Meier за продължителност на отговора (95% ДИ)	
3 месеца	100,0 (100,0; 100,0)
6 месеца	67,8 (50,4; 80,3)
9 месеца	50,5 (33,3; 65,4)
12 месеца	41,2 (24,8; 56,8)

ORR- CR+PR

ДИ = доверителен интервал

Забележка: Данните са от IRC по RECIST v1.1, като пълните и частичните отговори са потвърдени.

^a95% ДИ е изчислен по метода на Brookmeyer и Crowley

Пациенти в старческа възраст

В клиничното проучване на пемигатиниб 23,1% от пациентите са били на 65 и повече години, а 4,6% от пациентите са били на 75 и повече години. Не е установена разлика в отговора по отношение на ефикасност между тези пациенти и при пациенти на възраст < 65 години.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Pemazyge във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на холангиокарцином. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Пемигатиниб показва линейна фармакокинетика в дозовия диапазон от 1 до 20 mg. След перорално приложение на Pemazyge 13,5 mg веднъж дневно стационарно състояние се достига за 4 дни със средно геометричен индекс на кумулиране 1,6. Средната геометрична AUC_{0-24h} в стационарно състояние е 2620 nM·h (54% CV), а C_{max} е 236 nM (56% CV) при 13,5 mg веднъж дневно.

Абсорбция

Медианата на времето до достигане на пикова плазмена концентрация (t_{max}) е 1 до 2 часа. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на пемигатиниб след прием на висококалорийна храна с високо съдържание на мазнини (от 800 калории до 1 000 калории с приблизително 50% от общото калорийно съдържание на храната от мазнини) при пациенти с карцином.

Разпределение

Пемигатиниб се свързва 90,6% с човешките плазмени протеини, предимно с албумин. При пациенти с карцином изчисленият привиден обем на разпределение е 235 l (60,8%).

Биотрансформация

In vitro пемигатиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A4. След перорално приложение на единична доза от 13,5 mg радиоизотопно маркиран пемигатиниб, непромененият пемигатиниб е основната, свързана с лекарството част в плазмата и не са наблюдавани метаболити > 10% от общата радиоактивност в циркулацията.

Елиминиране

След перорално приложение на пемигатиниб 13,5 mg веднъж дневно при пациенти с карцином, средната геометрична стойност на елиминационния полуживот ($t_{1/2}$) е 15,4 (51,6% CV) часа, а средната геометрична стойност на привидния клирънс (CL/F) е 10,6 l/h (54% CV).

Екскреция

След единична перорална доза радиоизотопно маркиран пемигатиниб 82,4% от дозата се възстановява в изпражненията (1,4% като непроменено вещество) и 12,6% в урината (1% като непроменено вещество).

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на пемигатиниб е оценен в проучване при бъбречно увреждане при участници с нормална бъбречна функция ($GFR \geq 90$ mL/min), тежко увредена бъбречна функция ($GFR < 30$ mL/min, но не на хемодиализа) и терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) ($GFR < 30$ mL/min и на хемодиализа). При участници с тежка степен на бъбречно увреждане средните геометричните съотношения (90% ДИ) в сравнение с нормалните контроли са 64,6% (44,1%, 94,4%) за C_{max} и 159% (95,4%, 264%) за $AUC_{0-\infty}$. При пациентите с ESRD преди хемодиализа средните геометрични съотношения (90% ДИ) са 77,5% (51,2%, 118%) за C_{max} и 76,8% (54,0%, 109%) за $AUC_{0-\infty}$. Освен това, при участниците с ESRD след хемодиализа, средните геометрични съотношения (90% ДИ) са 90,0% (59,3%, 137%) за C_{max} и 91,3% (64,1%, 130%) за $AUC_{0-\infty}$. Въз основа на тези резултати, дозата на пемигатиниб трябва да бъде намалена при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на пемигатиниб е оценен в проучване при чернодробно увреждане при участници с нормална чернодробна функция, с умерена (клас В по Child-Pugh) и тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. При участници с умерена степен на чернодробно увреждане средните геометрични съотношения (90% ДИ) в сравнение с нормалните контроли са 96,7% (59,4%, 157%) for C_{max} and 146% (100%, 212%) for $AUC_{0-\infty}$. При участници с тежка степен на чернодробно увреждане, средното геометрично съотношение (GMR) (90% ДИ) е 94,2% (68,9%, 129%) за C_{max} и 174% (116%, 261%) за $AUC_{0-\infty}$. Въз основа на тези резултати не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане. Дозата на пемигатиниб обаче трябва да бъде намалена при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Взаимодействия

Субстрати на CYP

Пемигатиниб в клинично значими концентрации не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 или индуктор на CYP1A2 и CYP3A4.

Транспортери

Пемигатиниб е субстрат както на P-gp, така и на BCRP. Не се очаква инхибиторите на P-gp или протеина на резистентност към рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) да повлияят върху експозицията на пемигатиниб при клинично значими концентрации.

In vitro пемигатиниб е инхибитор на OATP1B3, OCT2 и MATE1. Инхибирането на OCT2 може да увеличи серумния креатинин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

Най-важните находки след многократно прилагане на пемигатиниб както при плъхове, така и при маймуни, са приписани на предвидената фармакология на пемигатиниб (инхибиране на FGFR1, FGFR2 и FGFR3), включително хиперфосфатемия, дисплазия на растежната плочка и минерализация на меките тъкани; някои от тези находки са наблюдавани при експозиции (AUC), по-ниски от терапевтичните. Минерализация е наблюдавана в редица тъкани, включително в бъбреци, стомах, артерии, яйчници (само при маймуни) и очи (роговица, само при плъхове). Минерализацията на меките тъкани не е била обратима, докато находките при растежната плочка и хрущялната тъкан са били обратими. Освен това са наблюдавани промени в костния мозък (плъхове) и бъбречни лезии.

Генотоксичност

Пемигатиниб не е мутагенен при бактериален тест за мутагенност, нито кластогенен в *in vitro* тест за хромозомни аберации, нито е довел до индукция на микроядра в костния мозък при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност на пемигатиниб.

Нарушение на фертилитета

Не са проведени конкретни проучвания на пемигатиниб върху животни за определяне на ефекта върху фертилитета. В проучвания за токсичност при многократно прилагане пероралното приложение на пемигатиниб не води до свързани с дозата нежелани ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи.

Токсичност за развитието

При плъхове приложението на пемигатиниб при $\geq 0,3$ mg/kg/ден през периода на органогенезата е довело до 100% постимплантационна загуба. При 0,1 mg/kg/ден се наблюдава увеличаване на скелетните малформации на плода и големи вариации на кръвоносните съдове, намалена осификация и понижено телесното тегло на плода. Експозицията при тази доза е приблизително 20% от клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза за хора 13,5 mg въз основа на AUC.

Фармакологични проучвания за безопасност

In vitro пемигатиниб показва $IC_{50} > 8$ μ M за инхибиране на hERG (най-високата възможна концентрация въз основа на разтворимостта), което е > 360 пъти по-високо от C_{max} на несвързаното вещество в клинично стационарно състояние при доза 13,5 mg. *In vivo* не са установени нежелани находки при оценките при фармакологичните проучвания за безопасност на пемигатиниб, включително *in vivo* проучвания по отношение на функцията на дихателната и централната нервна система при плъхове и проучвания по отношение на сърдечносъдовата система при маймуни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (Е-460)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат (Е-572)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al блистер, съдържащ 14 таблетки. Картонена опаковка, съдържаща 14 или 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 март 2021 г.

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаване за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, (4) от Регламент (ЕО)
№ 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на Remazyre при възрастни с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином, с фузия или пренареждане на рецептора за фибробластния растежен фактор 2 (FGFR2), който е с прогресия след най-малко една предходна линия системна терапия, ПРУ трябва да подаде резултатите от FIGHT-302 (INCB 54828-302), проучване фаза 3, при което се сравнява ефикасността и безопасността на пемигатиниб спрямо гемцитабин плюс химиотерапия с цисплатин при възрастни с неоперабилен или метастатичен холангиокарцином с пренареждане на FGFR2.	Декември 2026 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремазур 4,5 mg таблетки
пемигатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 4,5 mg пемигатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pemazyre 4,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремазуре 4,5 mg таблетки
пемигатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V. (като лого на Incyte)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремазур 9 mg таблетки
пемигатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 9 mg пемигатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pemazyre 9 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремазуре 9 mg таблетки
пемигатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V. (като лого на Incyte)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремазуре 13,5 mg таблетки
пемигатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 13,5 mg пемигатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pemazyre 13,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремазуре 13,5 mg таблетки
пемигатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V. (като лого на Incyte)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Pemazyre 4,5 mg таблетки
Pemazyre 9 mg таблетки
Pemazyre 13,5 mg таблетки
пемигатиниб (pemigatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. Тя може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pemazyre и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемате Pemazyre
3. Как да приемате Pemazyre
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pemazyre
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pemazyre и за какво се използва

Pemazyre съдържа активното вещество пемигатиниб, което принадлежи към група лекарства за рак, наречени инхибитори на тирозинкиназата. Той блокира действието на протеини в клетката, наречени рецептори на фибробластния растежен фактор тип 1, 2 и 3 (FGFR1, FGFR2 и FGFR3), които спомагат за регулиране на клетъчния растеж. Раковите клетки могат да имат променена форма на този протеин. Чрез блокиране на FGFR, пемигатиниб може да предотврати растежа на такива ракови клетки.

Pemazyre се използва:

- за лечение на възрастни с карцином на жлъчните пътища (известен също като холангиокарцином), чиито ракови клетки имат променена форма на протеина FGFR2, и
- когато карциномът се е разпространил в други части на тялото или не може да бъде отстранен чрез операция, и
- когато лечението с други лекарства вече не действа.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемате Pemazyre

Не приемайте Pemazyre, ако

- сте алергични към пемигатиниб или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- използвате жълт кантарион, лекарство за лечение на депресия

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ремазуге, ако:

- са Ви казали, че имате увеличение или намаление на минерал в кръвта, наречен фосфор
- имате проблеми със зрението или очите
- имате тежко намалена чернодробна функция. Може да се наложи Вашето лечение да бъде коригирано
- имате тежко намалена бъбречна функция. Може да се наложи Вашето лечение да бъде коригирано
- ракови клетки, които са се разпространили в мозъка или гръбначния мозък

Препоръчват се очни прегледи:

- преди започване на лечение с Ремазуге
- на всеки 2 месеца през първите 6 месеца от лечението
- на всеки 3 месеца след това или незабавно, ако се появят някакви зрителни симптоми, включително „светкавици“, зрителни нарушения или тъмни петна.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някакви симптоми, свързани със зрението.

Необходимо е също така да използвате смазващи или хидратиращи капки за очи или гелове, за да предотвратите или лекувате сухи очи.

Ремазуге може да увреди нероденото бебе. По време на лечението и в продължение на поне 1 седмица след последната доза Ремазуге при жени в детеродна възраст и при мъже с партньорки в детеродна възраст трябва да се използва ефективна контрацепция.

Деца и юноши

Ремазуге не трябва да се дава на деца или юноши под 18-годишна възраст. Не е известно дали е безопасен и ефективен в тази възрастова група.

Други лекарства и Ремазуге

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, така че лекарят да може да реши дали Вашето лечение трябва да се промени:

- **жълт кантарион:** лекарство за лечение на депресия. **Не трябва да приемате жълт кантарион** по време на лечение с Ремазуге.
- лекарства с имена на активни вещества, завършващи на „**празол**“: те се използват за намаляване на отделянето на стомашна киселина. Избягвайте употребата на тези лекарства по време на лечението с Ремазуге
- **итраконазол:** лекарство за лечение на гъбични инфекции
- **рифампицин:** лекарство за лечение на туберкулоза или определени други инфекции
- **карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон:** лекарства за лечение на епилепсия
- **ефавиренц:** лекарство за лечение на ХИВ инфекция
- **циклофосфамид, ифосфамид:** други лекарства за лечение на карцином
- **метадон:** лекарство за лечение на силна болка или за контрол на пристрастяване
- **дигоксин:** лекарство за лечение на сърдечно заболяване
- **дабигатран:** лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци
- **колхицин:** лекарство за лечение на пристъпи на подагра

Ремазуге с храна и напитки

Избягвайте да ядете грейпфрут или да пиете сок от грейпфрут, докато използвате това лекарство.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Бременност**
Ремазуге може да увреди нероденото бебе и не трябва да се използва по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви каже друго. Преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност, за да се изключи бременност.
- **Съвет за контрацепция на мъже и жени**
Жените, лекувани с Ремазуге, не трябва да забременяват. Поради това жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 1 седмица след последната доза Ремазуге. Говорете с Вашия лекар за най-подходящата контрацепция за Вас.
Мъжете трябва да избягват да създават деца. Те трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 1 седмица след последната доза Ремазуге.
- **Кърмене**
Не кърмете по време на лечението с Ремазуге и най-малко 1 седмица след последната доза.

Шофиране и работа с машини

Ремазуге може да причини нежелани реакции като умора или зрителни нарушения. Не шофирайте и не работете с машини, ако това се случи.

3. Как да приемате Ремазуге

Лечението с Ремазуге трябва да се започне от лекар, който има опит в диагностицирането и лечението на карцином на жлъчните пътища. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е

1 таблетка Ремазуге 13,5 mg, приемана веднъж дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без прием на Ремазуге.

Лечението продължава по същата схема от 14 дни Ремазуге веднъж дневно, последвани от 7 дни без лечение. Не приемайте Ремазуге през 7-те дни без лечение. Вашият лекар ще коригира дозата или ще спре лечението, ако е необходимо.

Начин на приложение

Гълтайте таблетката цяла с една чаша вода по едно и също време всеки ден. Ремазуге може да се приема с храна или между храненията.

Не разтрошавайте, не дъвчете, не разделяйте и не разтваряйте таблетките.

Продължителност на употреба

Приемайте Ремазуге толкова дълго, колкото е предписано от лекаря.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ремазуге

Кажете на Вашия лекар, ако сте приели повече от необходимата доза Ремазуге.

Ако сте пропуснали да приемете Ремазуге

Ако пропуснете доза Ремазуге с 4 часа или повече или ако повърнете след приема на Ремазуге, не вземайте друга таблетка Ремазуге, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете следващата си доза Ремазуге в планираното за Вас време.

Ако сте спрели приема на Ремазуге

Не спирайте приема на Ремазуге, без да го обсъдите с Вашия лекар, тъй като това може да намали успеха на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите някоя от сериозните нежелани реакции по-долу. Тези нежелани реакции могат да възникнат със следната честота:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- ниско ниво на натрий в кръвта; симптомите включват намалена способност за мислене, главоболие, гадене, нарушено равновесие, обърканост, припадъци, кома
- кръвни изследвания, показващи повишаване на креатинина, което може да предполага бъбречни проблеми; обикновено повишеният креатинин не причинява симптоми, но симптомите на бъбречни проблеми могат да включват гадене и промени в уринирането

Други нежелани реакции могат да възникнат със следните честоти:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- високи или ниски нива на фосфати, наблюдавани в кръвните изследвания
- нарушения на вкуса
- сухо око
- гадене
- възпаление на лигавицата на устата
- диария
- запек
- сухота в устата
- кожни реакции със зачервяване, подуване и болка на дланите и ходилата, наречени синдром ръка-крак
- токсичност за ноктите, включително отделяне на ноктите от нокътното ложе, болка в ноктите, кръвене на ноктите, чупене на ноктите, промяна в цвета или текстурата на ноктите, инфектирана кожа около ноктите
- косопад
- суха кожа
- болка в ставите
- умора

Често (може да засегнат до 1 на 10 души)

- натрупване на течност под ретината (светочувствителния слой в задната част на окото)
- възпаление на роговицата (прозрачния външен слой на окото)
- намалено зрение
- промени в миглите, включително необичайно дълги мигли, врастване на миглите
- необичаен растеж на косата

Нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души)

- отлагане на калциеви соли, което се проявява под формата на твърди пъпки, възли или плаки, които могат да се образуват във или под кожата във всяка област на тялото и може да причинят болка и язви

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в**

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Remazyre

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Remazyre

- Активното вещество е пемигатиниб.
Всяка таблетка от 4,5 mg съдържа 4,5 mg пемигатиниб.
Всяка таблетка от 9 mg съдържа 9 mg пемигатиниб.
Всяка таблетка от 13,5 mg съдържа 13,5 mg пемигатиниб.
- Други съставки: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип А), магнезиев стеарат.

Как изглежда Remazyre и какво съдържа опаковката

Таблетките Remazyre 4,5 mg са кръгли, бели до почти бели, с вдлъбнато релефно означение „I“ и „4.5“ на обратната страна.

Таблетките Remazyre 9 mg са овални, бели до почти бели, с вдлъбнато релефно означение „I“ и „9“ на обратната страна.

Таблетките Remazyre 13,5 mg са кръгли, бели до почти бели, с вдлъбнато релефно означение „I“ и „13.5“ на обратната страна.

Таблетките се предоставят в блистери, съдържащи 14 таблетки. Картонената опаковка съдържа 14 или 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за пемигатиниб, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни за кожна калцификация от клинични изпитвания, включително в някои случаи с тясна времева връзка, и с оглед на правдоподобния механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между пемигатиниб и кожна калцификация е най-малкото възможно да съществува. PRAC стигна до заключението, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи пемигатиниб, трябва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за пемигатиниб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) пемигатиниб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.