

PEMAZYRE[®]

pemigatinibe

Comprimidos

PEMAZYRE[®]
pemigatinibe

APRESENTAÇÕES

PEMAZYRE[®] 4,5 mg comprimidos

PEMAZYRE[®] 9 mg comprimidos

PEMAZYRE[®] 13,5 mg comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

PEMAZYRE[®] 4,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 4,5 mg de pemigatinibe.

Excipientes q.s.p. 1 comprimido (celulose microcristalina (E-460), amidoglicolato de sódio (tipo A) e estearato de magnésio (E-572))

PEMAZYRE[®] 9 mg comprimidos

Cada comprimido contém 9 mg de pemigatinibe.

Excipientes q.s.p. 1 comprimido (celulose microcristalina (E-460), amidoglicolato de sódio (tipo A) e estearato de magnésio (E-572))

PEMAZYRE[®] 13,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 13,5 mg de pemigatinibe.

Excipientes q.s.p. 1 comprimido (celulose microcristalina (E-460), amidoglicolato de sódio (tipo A) e estearato de magnésio (E-572))

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

PEMAZYRE[®] em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com uma fusão ou rearranjo do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistêmica anterior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistêmica

Os resultados mais proeminentes após a administração de dose repetida de pemigatinibe em ratos e macacos foram atribuídos à farmacologia esperada de pemigatinibe (inibição de FGFR1, FGFR2 e FGFR3), incluindo hiperfosfatemia, displasia fiseal, e mineralização dos tecidos moles; alguns destes resultados foram observados em exposições (AUC) inferiores à terapêutica. Foi observada mineralização em vários tecidos incluindo rins, estômago, artérias, ovários (macaco apenas) e olhos (córnea, ratos apenas). A mineralização de tecidos moles não foi reversível, enquanto os resultados fiseais e de cartilagem foram reversíveis. Além disso, foram observadas alterações da medula óssea (ratos) e lesões renais.

Genotoxicidade

O pemigatinibe não foi mutagênico no ensaio de mutagenicidade bacteriana, nem clastogênico num ensaio de aberração cromossômica *in vitro*, e não resultou na indução de micronúcleos na medula óssea num ensaio de micronúcleos *in vivo* em ratos.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com pemigatinibe.

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos específicos em animais para avaliação do efeito sobre a fertilidade. Em estudos de toxicidade de dose repetida, a administração oral de pemigatinibe não resultou em efeitos adversos relacionados com qualquer dose nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos.

Toxicidade no desenvolvimento

Em ratos, a administração de pemigatinibe $\geq 0,3$ mg/kg/dia durante o período de organogênese resultou em 100% de perdas pós-implantação. A 0,1 mg/kg/dia, foi observado um aumento de malformações esqueléticas fetais e variações dos grandes vasos sanguíneos, redução de ossificação, e diminuição do peso corporal do feto. A exposição a essa dose é de aproximadamente 20% da exposição clínica na dose humana máxima recomendada de 13,5 mg com base na AUC.

Segurança farmacológica

O pemigatinibe *in vitro*, demonstrou um IC50 para a inibição de hERG $> 8 \mu\text{M}$ (a concentração mais elevada viável com base na solubilidade), que é > 360 vezes mais elevada que a $C_{\text{máx}}$ não ligada do estado estacionário clínico na dose de 13,5 mg. *In vivo*, não ocorreram resultados adversos em avaliações de pemigatinibe de segurança farmacológica, incluindo estudos *in vivo* da função do sistema respiratório e nervoso central em ratos e estudos cardiovasculares em macacos.

Estudos clínicos

FIGHT-202 foi um estudo multicêntrico, em regime aberto, de único braço para avaliar a eficácia e segurança de **PEMAZYRE**[®] em pacientes previamente tratados com colangiocarcinoma localmente avançado/metastático ou cirurgicamente não ressecável. A população de eficácia consiste em 108 pacientes (107 pacientes com doença intrahepática) que tinham progredido após pelo menos 1 terapêutica anterior e que tinham fusão ou rearranjo do FGFR2, conforme determinado por testes realizados num laboratório central.

Os pacientes receberam **PEMAZYRE**[®] em ciclos de 21 dias consistindo numa dose oral de 13,5 mg uma vez por dia durante 14 dias, seguida de 7 dias sem medicação. **PEMAZYRE**[®] foi administrado até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável. As principais medidas de resultados de eficácia foram a taxa de resposta objetiva (objective response rate, ORR) e a duração da resposta (duration of response, DoR), conforme determinado pela comissão de revisão independente (independent review committee, IRC) de acordo com o RECIST v1.1.

A idade mediana foi de 55,5 anos (intervalo: 26 a 77 anos), 23,1% tinham ≥ 65 anos, 61,1% eram mulheres, e 73,1% eram caucasianos. A maioria (95,4%) dos pacientes tinha um estado de desempenho na situação basal do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (42,6%) ou 1 (52,8%). Todos os pacientes haviam recebido pelo menos 1 linha anterior de terapêutica sistêmica, 27,8% tinham 2 linhas anteriores de terapêutica, e 12,0% tinham 3 ou mais linhas anteriores de terapêutica. Noventa e seis por cento dos pacientes receberam terapêutica anterior à base de platina incluindo 78% com gemcitabina/cisplatina anterior.

Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 5.

O tempo mediano para resposta foi de 2,69 meses (intervalo 0,7 - 16,6 meses).

Tabela 1: Resultados de eficácia

	Coorte A (fusão ou rearranjo FGFR2) Eficácia da população avaliável (N = 108)
ORR (IC de 95%)	37,0% (27,94; 46,86)
Resposta completa (N)	2,8% (3)
Resposta parcial (N) a	34,3% (37)
Duração mediana da resposta (meses) (IC de 95%)	9,13 (6,01; 14,49)
Estimativas de Kaplan-Meier de duração da resposta (IC de 95%)	
3 meses	100,0 (100,0; 100,0)
6 meses	67,8 (50,4; 80,3)
9 meses	50,5 (33,3; 65,4)
12 meses	41,2 (24,8; 56,8)

ORR- CR+PR

IC = Intervalo de confiança

Nota: Os dados são a partir de IRC de acordo com o RECIST v1.1, e as respostas parciais e completa são confirmadas.

^a O IC de 95% foi calculado utilizando o método de Brookmeyer e Crowley

Pacientes idosos

No estudo clínico de pemigatinibe, 23,1% dos pacientes tinham 65 anos ou mais, e 4,6% dos pacientes tinham 75 anos ou mais. Não foi detectada diferença na resposta de eficácia entre estes pacientes e em pacientes < 65 anos de idade.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinasequinase, código ATC: L01EN02.

O pemigatinibe é um inibidor da quinase de FGFR1, 2 e 3 que inibe a fosforilação e sinalização do FGFR e diminui a viabilidade celular nas células que expressam alterações genéticas do FGFR, incluindo mutações pontuais, amplificações, e fusões ou rearranjos. As fusões/rearranjos FGFR2 são fortes fatores oncogênicos e são as alterações FGFR que ocorrem mais frequentemente, quase exclusivamente, em 10-16% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos (CCA).

Efeitos farmacodinâmicos

Fosfato sérico

O pemigatinibe aumentou o nível de fosfato sérico como consequência da inibição do FGFR. Em estudos clínicos com pemigatinibe, foram permitidas a terapêutica de diminuição de fosfato e modificações de dose para manejar hiperfosfatemia (consultar seções 5. Advertências e precauções para uso, 8. Posologia e modo de usar e 9. Reações adversas).

Propriedades farmacocinéticas

O pemigatinibe apresenta farmacocinética linear no intervalo de dose de 1 a 20 mg. Após a administração oral de 13,5 mg de **PEMAZYRE[®]** comprimidos uma vez por dia, o estado estacionário foi atingido ao fim de 4 dias com uma razão média geométrica de acumulação de 1,6. A média geométrica da AUC_{0-24h} no estado estacionário foi 2620 nM·h (54% CV) e a C_{máx} foi 236 nM (56% CV) para 13,5 mg uma vez por dia.

Absorção

Tempo mediano para atingir a concentração plasmática máxima (t_{máx}) foi de 1 a 2 horas.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de pemigatinibe após a administração de refeições com um elevado teor de gordura e calorias (800 calorias a 1000 calorias com aproximadamente 50% do total de teor calórico proveniente de gordura) em pacientes com câncer.

Distribuição

O pemigatinibe liga-se 90,6% às proteínas plasmáticas humanas, predominantemente a albumina. O volume aparente de distribuição estimado foi 235 L (60,8%) em pacientes com câncer.

Biotransformação

O pemigatinibe é principalmente metabolizado pelo CYP3A4 *in vitro*. Após a administração oral de uma única dose de 13,5 mg de pemigatinibe com marcação radiológica, o pemigatinibe inalterado foi a principal fração relacionada com o medicamento no plasma, e não foram observados metabolitos > 10% do total de radioatividade circulante.

Eliminação

Após a administração oral de 13,5 mg de pemigatinibe uma vez por dia em pacientes com câncer, a média geométrica da meia-vida de eliminação (t_{1/2}) foi 15,4 (51,6% CV) horas e a média geométrica de depuração aparente (CL/F) foi 10,6 l/h (54% CV).

Excreção

Após uma dose oral única de pemigatinibe com marcação radiológica, 82,4% da dose foi recuperada nas fezes (1,4% inalterada) e 12,6% na urina (1% inalterada).

Comprometimento renal

O efeito de comprometimento renal na farmacocinética de pemigatinibe foi avaliado num estudo de comprometimento renal em pacientes com função renal normal (TFG ≥ 90 ml/min), função renal grave (TFG < 30 ml/min e não em hemodiálise) e doença renal terminal (DRT) (TFG < 30 ml/min e em hemodiálise). Em pacientes com comprometimento renal grave, as razões médias geométricas (IC de 90 %) em comparação com os controles normais foram 64,6% (44,1%, 94,4%) para C_{máx} e 159% (95,4%, 264%) para AUC_{0∞}. Em pacientes com DRT antes de hemodiálise, as razões médias geométricas (IC de 90%) foram 77,5% (51,2%, 118%) para C_{máx} e 76,8% (54,0%, 109%) para AUC_{0∞}. Além disso, em participantes com

DRT depois de hemodiálise, as razões médias geométricas (IC de 90%) foram 90,0% (59,3%, 137%) para $C_{\text{máx}}$ e 91,3% (64,1%, 130%) para $AUC_{0-\infty}$. Com base nestes resultados, a dose de pemigatinibe deve ser reduzida para pacientes com comprometimento renal grave (consulte a seção 8. Posologia e modo de usar).

Comprometimento hepático

O efeito de comprometimento hepático na farmacocinética de pemigatinibe foi avaliado num estudo de comprometimento hepático em participantes com função hepática normal, moderada (classe B de Child- Pugh) e comprometimento hepático grave (classe C de Child-Pugh). Em pacientes com comprometimento hepático moderado, as razões médias geométricas (IC de 90%) em comparação com os controles normais foram 96,7% (59,4%, 157%) para $C_{\text{máx}}$ e 146% (100%, 212%) para $AUC_{0-\infty}$. Em pacientes com comprometimento hepático grave, o GMR (IC de 90%) foi 94,2% (68,9%, 129%) para $C_{\text{máx}}$ e 174% (116%, 261%) para $AUC_{0-\infty}$. Com base nestes resultados, não é recomendado nenhum ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático leve e moderado. No entanto, a dose de pemigatinibe deve ser reduzida para pacientes com comprometimento hepático grave (consulte a seção 8. Posologia e modo de usar).

Interações

Substratos do CYP

O pemigatinibe em concentrações clinicamente relevantes não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 ou um indutor do CYP1A2 e CYP3A4.

Transportadores

O pemigatinibe é um substrato da gp-P e BCRP. Não é esperado que os inibidores da gp-P ou da BCRP afetem a exposição de pemigatinibe em concentrações clinicamente relevantes.

O pemigatinibe *in vitro*, é um inibidor de OATP1B3, OCT2 e MATE1. A inibição de OCT2 pode aumentar a creatinina sérica.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados no item “Composição”.

Utilização concomitante com erva de São João, consulte a seção 6. Interações medicamentosas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia é um efeito farmacodinâmico esperado com a administração de pemigatinibe (consulte a seção 3. Características farmacológicas). A hiperfosfatemia prolongada pode causar precipitação de cristais de fosfato de cálcio que pode levar a hipocalcemia, mineralização dos tecidos moles, anemia, hiperparatiroidismo secundário, câibras musculares, atividade convulsiva, prolongamento do intervalo QT e arritmias. Foi observada mineralização dos tecidos moles, incluindo calcificação cutânea, calcinose e calcifilaxia não-urémica, com o tratamento com pemigatinibe.

As recomendações para manejo de hiperfosfatemia incluem restrição dietética de fosfato, administração de terapêutica de diminuição de fosfato, e modificação de dose quando necessário (consulte a Tabela 2 na seção 8. Posologia e modo de usar).

A terapêutica de diminuição de fosfato foi utilizada por 19% dos pacientes durante o tratamento com pemigatinibe (consulte a seção 9. Reações adversas).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Hipofosfatemia

Deve ser considerada a descontinuação da medicação e dieta de diminuição de fosfato durante pausas no tratamento com pemigatinibe ou se o nível de fosfato sérico descer abaixo do intervalo normal. A hipofosfatemia grave pode apresentar-se com confusão, convulsões, achados neurológicos focais, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, fraqueza muscular, rabdomiólise, e anemia hemolítica. As reações de hipofosfatemia foram $\geq$ Grau 3 em 14,3 % dos participantes. Nenhum dos acontecimentos foi grave, levou à descontinuação ou à redução da dose. A interrupção de dose ocorreu em 1,4% dos participantes.

Para os pacientes que se apresentem com hiperfosfatemia ou hipofosfatemia, recomenda-se monitorização e acompanhamento adicionais relativamente à desregulação da mineralização óssea.

Descolamento seroso da retina

O pemigatinibe pode causar reações de descolamento seroso da retina, que se pode apresentar como sintomas de visão desfocada “manchas escuras no campo da visão”, ou fotopsia. Isto pode influenciar moderadamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Deve ser realizado exame oftalmológico, incluindo tomografia de coerência ótica (OCT) antes do início da terapêutica e a cada 2 meses durante os primeiros 6 meses de tratamento, a cada 3 meses seguintes, e com urgência em qualquer altura para sintomas visuais. Para reações de descolamento seroso da retina, devem ser seguidas as diretrizes de modificação de dose (consulte a Tabela 3 da seção 8. Posologia e modo de usar).

Durante a realização do estudo clínico, não houve monitorização de rotina, incluindo OCT, para detectar descolamento seroso assintomático da retina; portanto, é desconhecida a incidência de descolamento seroso assintomático da retina com pemigatinibe.

Deve ser prestada especial atenção aos pacientes que tenham distúrbios oculares clinicamente significativos, tais como distúrbios da retina, incluindo mas não limitadas a, retinopatia serosa central, degeneração macular ou da retina, retinopatia diabética, e descolamento anterior da retina.

Olho seco

O pemigatinibe pode provocar olho seco (consulte a seção 9. Reações Adversas). Os pacientes devem usar emolientes oculares, para prevenir ou tratar olhos secos, conforme necessário.

Toxicidade embriofetal

Com base no mecanismo de ação e resultados de um estudo de reprodução animal (consulte a seção 2. Resultados de eficácia), o pemigatinibe pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres grávidas devem ser advertidas sobre os potenciais riscos para o feto. As mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contracepção eficaz durante o tratamento com pemigatinibe e durante 1 semana após a última dose.

Os pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial de engravidar devem ser aconselhados a utilizar contracepção eficaz durante o tratamento com pemigatinibe e durante, pelo menos 1 semana após a última dose (consulte a seção 6. Interações medicamentosas).

Aumento da creatinina no sangue

O pemigatinibe pode aumentar a creatinina sérica diminuindo a secreção tubular renal de creatinina; isto pode ocorrer devido à inibição de transportadores renais OCT2 e MATE1 e pode não afetar a função glomerular. Dentro do primeiro ciclo, a creatinina sérica aumentou (aumento médio de 0,2 mg/dl) e atingiu estado estacionário no Dia 8, e, em seguida, diminuiu durante os 7 dias sem medicação. Devem ser considerados marcadores alternativos da função renal se forem observadas elevações persistentes na creatinina sérica.

Combinação com inibidores da bomba de prótons

Deve ser evitada a utilização concomitante de pemigatinibe com inibidores da bomba de prótons (consulte a seção 6. Interações medicamentosas).

Combinação com inibidores fortes do CYP3A4

A utilização concomitante de pemigatinibe com inibidores fortes do CYP3A4 requer ajuste de dose (consulte a seção 8. Posologia e modo de usar e seção 6. Interações medicamentosas). Os pacientes devem ser aconselhados a evitar ingerir toranja ou beber suco de toranja enquanto estiverem tomando pemigatinibe.

Combinação com indutores moderados ou fortes do CYP3A4

Não é recomendada a utilização concomitante de pemigatinibe com indutores moderados ou fortes do CYP3A4 (consulte a seção 6. Interações medicamentosas).

Metástases no SNC

Uma vez que não foram permitidas no estudo metástases cerebrais/SNC não tratadas ou em progressão, a eficácia nesta população não foi avaliada e não podem ser feitas recomendações de dose, no entanto é esperado que a penetração de pemigatinibe na barreira hematoencefálica seja baixa (consulte a seção 3. Características farmacológicas).

Contracepção

Com base nos resultados de um estudo em animais e do seu mecanismo de ação, **PEMAZYRE[®]** pode causar efeitos nocivos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil em tratamento com **PEMAZYRE[®]** devem ser aconselhadas a não engravidar e os homens em tratamento com **PEMAZYRE[®]** devem ser aconselhados a não ter filhos durante o tratamento. Deve ser utilizado um método eficaz de contracepção pelas mulheres com potencial de engravidar e pelos homens com parceiras com potencial de engravidar durante o tratamento com **PEMAZYRE[®]** e durante 1 semana após a conclusão da medicação.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contracepção em homens e mulheres/mulheres com potencial para engravidar

Com base nos resultados num estudo animal e do seu mecanismo de ação, o pemigatinibe pode causar efeitos graves ao feto quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres com potencial para engravidar a serem tratadas com pemigatinibe devem ser aconselhadas a não engravidar e homens em tratamento com pemigatinibe devem ser aconselhados a não ter filhos durante o tratamento. Deve ser utilizado um método eficaz de contracepção pelas mulheres com potencial para engravidar e pelos homens com parceiras em idade fértil durante o tratamento com pemigatinibe e durante 1 semana após a conclusão da terapêutica. Uma vez que o efeito de pemigatinibe no metabolismo e eficácia dos contraceptivos não foi investigado, devem ser aplicados métodos de barreira como uma segunda forma de contracepção, para evitar a gravidez.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de pemigatinibe em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (consulte a seção 2. Resultados de eficácia). Com base em dados animais e na farmacologia de pemigatinibe, **PEMAZYRE[®]** não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com pemigatinibe. Deve ser realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento para excluir uma gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento pertence à **categoria C** de risco na gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se pemigatinibe ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não se pode excluir um risco para o lactente em amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com **PEMAZYRE[®]** e durante 1 semana após a conclusão da terapêutica.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade

Não existem dados sobre o impacto de pemigatinibe na fertilidade humana (consulte a seção 2. Resultados de eficácia). Não foram realizados estudos de reprodução em animais com pemigatinibe. Com base na farmacologia de pemigatinibe, não podem ser excluídos distúrbios da fertilidade em homens e mulheres.

Teste de gravidez

Deve ser realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento para excluir uma gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os efeitos de pemigatinibe sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Reações adversas como fadiga e perturbações visuais foram associados com pemigatinibe. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando conduzir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos com pemigatinibe

Inibidores fortes do CYP3A4

Um inibidor forte do CYP3A4 (itraconazol 200 mg uma vez por dia) aumentou a média geométrica da AUC de pemigatinibe em 88% (IC de 90% de 75%, 103%), o que pode aumentar a incidência e gravidade das reações adversas com pemigatinibe. Para pacientes que estejam tomando 13,5 mg de pemigatinibe uma vez por dia a sua dose deve ser reduzida para 9 mg uma vez por dia, e para pacientes que estejam tomando 9 mg de pemigatinibe uma vez por dia a sua dose deve ser reduzida para 4,5 mg uma vez por dia (consulte a seção 8. Posologia e modo de usar).

Indutores do CYP3A4

Um indutor forte do CYP3A4 (rifampina 600 mg uma vez por dia) diminuiu a média geométrica da AUC de pemigatinibe em 85% (IC de 90% de 84%, 86%), o que pode diminuir a eficácia de pemigatinibe. Deve ser evitada a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina) durante o tratamento com pemigatinibe. A utilização concomitante de pemigatinibe com erva de são joão está contraindicada. Se necessário, devem ser utilizados outros indutores enzimáticos (por ex. efavirenz) sob rigorosa vigilância.

Inibidores da bomba de prótons

As razões médias geométricas de pemigatinibe (IC de 90%) para $C_{\max}$ e AUC foram 65,3% (54,7; 78,0) e 92,1% (88,6; 95,8), respectivamente, quando administrado concomitantemente em participantes saudáveis com esomeprazol (um inibidor da bomba de prótons) relativamente ao pemigatinibe isoladamente. A administração concomitante de um inibidor da bomba de prótons (esomeprazol) não resultou numa alteração clinicamente importante da exposição ao pemigatinibe.

No entanto, em mais de um terço dos pacientes que receberam IBP (inibidores da bomba de prótons), foi observada uma redução significativa da exposição ao pemigatinibe. Os IBP devem ser evitados em pacientes recebendo pemigatinibe (consulte a seção 5. Advertências e precauções).

Antagonistas dos receptores H₂

A administração concomitante de ranitidina não resultou numa alteração clinicamente importante da exposição ao pemigatinibe.

Efeitos de pemigatinibe em outros medicamentos

Efeito de pemigatinibe nos substratos de CYP2B6

Os estudos *in vitro* indicam que pemigatinibe induz o CYP2B6. A administração concomitante de pemigatinibe com substratos do CYP2B6 (por exemplo ciclofosfamida, ifosfamida, metadona, efavirenz) pode diminuir a exposição destes. Recomenda-se uma vigilância clínica próxima quando o pemigatinibe é administrado com estes medicamentos ou qualquer substrato da CYP2B6 que tenha um índice terapêutico estreito.

Efeito de pemigatinibe nos substratos de gp-P

Pemigatinibe *in vitro*, é um inibidor da gp-P. A administração concomitante de pemigatinibe com substratos da gp-P (por ex., digoxina, dabigatrano, colchicina) podem aumentar a exposição destes e, assim, a sua toxicidade. A administração de pemigatinibe deve ser separada por, pelo menos, 6 horas antes ou após a administração de substratos da gp-P com um índice terapêutico estreito.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Número de lote e datas de fabricação: vide embalagem.

Validade: 36 meses

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Características físicas:

PEMAZYRE[®] 4,5 mg comprimidos

- Comprimido redondo (5,8 mm), branco a esbranquiçado gravado de um lado com “I” e “4.5” no outro lado.

PEMAZYRE[®] 9 mg comprimidos

- Comprimido oval (10 × 5 mm), branco a esbranquiçado gravado de um lado com “I” e “9” no outro lado.

PEMAZYRE[®] 13,5 mg comprimidos

- Comprimido redondo (8,5 mm), branco a esbranquiçado gravado de um lado com “I” e “13.5” no outro lado.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A medicação deve ser iniciada por um médico experiente no diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer do trato biliar.

O estado de positividade de fusão do FGFR 2 tem de ser conhecido antes da medicação com **PEMAZYRE[®]**. Deve ser realizada uma avaliação para positividade de fusão do FGFR 2 numa amostra do tumor, com um teste de diagnóstico apropriado.

Posologia

A dose recomendada é 13,5 mg de pemigatinibe uma vez por dia durante 14 dias, seguido de 7 dias sem medicação.

Caso esqueça de tomar uma dose de pemigatinibe por 4 ou mais horas ou ocorrer vômitos após a toma de uma dose, não deve ser administrada uma dose adicional e a dosagem deve ser retomada com a seguinte dose programada.

O tratamento deve continuar enquanto o paciente não apresentar evidência de progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Em todos os pacientes, deve ser iniciada uma dieta pobre em fosfato quando o nível de fosfato sérico for $> 5,5$ mg/dl e deve ser considerado adicionar uma medicação para diminuição de fosfato quando o nível for > 7 mg/dl. A dose da medicação para diminuição de fosfato deve ser ajustada até o nível de fosfato sérico regressar a < 7 mg/dl. A hiperfosfatemia prolongada pode causar precipitação de cristais de fosfato de cálcio que pode levar a hipocalcemia, mineralização dos tecidos moles, câibras musculares, atividade convulsiva, prolongamento do intervalo QT e arritmias (consulte a seção 5. Advertências e precauções).

Deve ser considerada a descontinuação da medicação ou dieta de diminuição de fosfato durante as pausas no tratamento ou se o nível de fosfato sérico estiver abaixo do intervalo normal. A hipofosfatemia grave pode apresentar-se com confusão, convulsões, achados neurológicos focais, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, fraqueza muscular, rabdomiólise, e anemia hemolítica (consulte a seção 5. Advertências e precauções).

Ajuste da dose devido a interação medicamentosa

Utilização concomitante de pemigatinibe com inibidores fortes do CYP3A4

Deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A4, incluindo suco de laranja, durante o tratamento com pemigatinibe. Se for necessária a coadministração com um inibidor forte do CYP3A4, a dose de 13,5 mg de pemigatinibe deve ser reduzida para 9 mg uma vez por dia, e a dose dos pacientes que estejam tomando 9 mg de pemigatinibe uma vez por dia deve ser reduzida para 4,5 mg uma vez por dia (consulte a seção 5. Advertências e precauções e 6. Interações medicamentosas).

Gestão de toxicidades

Devem ser consideradas modificações ou interrupções da dose para a gestão de toxicidades.

Os níveis de redução da dose de pemigatinibe estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2: Níveis recomendados de redução da dose de pemigatinibe

Dose	Níveis de redução de dose	
	Primeiro	Segundo
13,5 mg por via oral uma vez por dia durante 14 dias, seguido de 7 dias sem medicação.	9 mg por via oral uma vez por dia durante 14 dias, seguido de 7 dias sem medicação	4,5 mg por via oral uma vez por dia durante 14 dias, seguido de 7 dias sem medicação

O tratamento deve ser permanentemente descontinuado se o paciente não conseguir tolerar 4,5 mg de pemigatinibe uma vez por dia.

As modificações de dose para a hiperfosfatemia estão disponibilizadas na tabela 3.

Tabela 3: Modificações de dose para hiperfosfatemia

Reações adversas	Alteração da dose de pemigatinibe
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	O pemigatinibe deve ser continuado na dose atual.
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	- O pemigatinibe deve ser continuado na dose atual, a terapêutica de diminuição de fosfato deve ser iniciada, o fosfato sérico deve ser monitorizado semanalmente, a dose da terapêutica de diminuição de fosfato deve ser ajustada conforme necessário até o nível regressar a < 7 mg/dl. - O pemigatinibe deve ser interrompido se os níveis não regressarem a < 7 mg/dl no prazo de 2 semanas após o início de uma terapêutica de redução de fosfato. As terapêuticas de pemigatinibe e de redução de fosfato devem ser reiniciadas na mesma dose quando o nível regressar a < 7 mg/dl. - Após recorrência de fosfato sérico para > 7 mg/dl com terapêutica de diminuição de fosfato, o pemigatinibe deve ser reduzido 1 nível de dose.
> 10 mg/dl	- O pemigatinibe deve ser continuado na dose atual, a terapêutica de diminuição de fosfato deve ser iniciada, o fosfato sérico deve ser monitorizado semanalmente e a dose da terapêutica de diminuição de fosfato deve ser ajustada conforme necessário até o nível regressar a < 7 mg/dl. - O pemigatinibe deve ser interrompido se níveis se mantiverem > 10 mg/dl durante 1 semana. As terapêuticas de pemigatinibe e de diminuição de fosfato devem ser reiniciadas 1 nível de dose abaixo quando o fosfato sérico for < 7 mg/dl. - Se houver recorrência de fosfato sérico para > 10 mg/dl após 2 reduções de dose, o pemigatinibe deve ser permanentemente descontinuado.

As modificações de dose para o descolamento seroso da retina estão disponibilizadas na tabela 4.

Tabela 4: Modificações de dose para o descolamento seroso da retina

Reações adversas	Alteração da dose de pemigatinibe
Assintomática	O pemigatinibe deve ser continuado na dose atual. A monitorização deve ser realizada conforme descrito na seção 5. Advertências e precauções.
Diminuição moderada da acuidade visual (melhor acuidade visual corrigida 20/40 ou melhor ou ≤ 3 linhas de visão diminuída desde a situação basal); limitando atividades instrumentais da vida diária	- O pemigatinibe deve ser interrompido até resolução. Se melhorar nas avaliações subsequentes, o pemigatinibe deve ser retomado no nível de dose inferior seguinte. - Se ocorrer novamente, os sintomas persistirem ou a avaliação não melhorar, deve ser considerada a descontinuação permanente de pemigatinibe com base no estado clínico.
Diminuição considerável da acuidade visual (melhor acuidade visual corrigida pior que 20/40 ou > 3 linhas de visão diminuída desde a situação basal até 20/200); limitando atividades instrumentais da vida diária	- O pemigatinibe deve ser interrompido até resolução. Se melhorar nas avaliações subsequentes, o pemigatinibe deve ser retomado numa dose 2 níveis mais baixos. - Se ocorrer novamente, os sintomas persistirem ou a avaliação não melhorar, deve ser considerada a descontinuação permanente de pemigatinibe com base no estado clínico.
Acuidade visual pior que 20/200 no olho afetado; limitando atividades da vida diária	- O pemigatinibe deve ser interrompido até resolução. Se melhorar nas avaliações subsequentes, o pemigatinibe deve ser retomado numa dose 2 níveis mais baixos. - Se ocorrer novamente, os sintomas persistirem ou a avaliação não melhorar, deve ser considerada a descontinuação permanente de pemigatinibe com base no estado clínico.

Populações especiais

Pacientes idosos

A dose de pemigatinibe é a mesma para pacientes idosos bem como pacientes adultos mais jovens (consulte a seção 3. Características farmacológicas).

Comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal leve, moderado ou doença renal terminal (DRT) em hemodiálise. Para pacientes com comprometimento renal grave, a dose para pacientes que estejam tomando 13,5 mg de pemigatinibe uma vez por dia deve ser reduzida para 9 mg uma vez por dia, e a dose para pacientes que estejam tomando 9 mg de pemigatinibe uma vez por dia deve ser reduzida para 4,5 mg uma vez por dia (consulte a seção 3. Características farmacológicas).

Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado.

Para pacientes com comprometimento hepático grave, a dose para pacientes que estejam tomando 13,5 mg de pemigatinibe uma vez por dia deve ser reduzida para 9 mg uma vez por dia e a dose para pacientes que estejam tomando 9 mg de pemigatinibe uma vez por dia deve ser reduzida para 4,5 mg uma vez por dia (consulte a seção 3. Características farmacológicas).

População pediátrica

A segurança e eficácia de **PEMAZYRE**[®] em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

PEMAZYRE[®] deve ser utilizado por via oral. Os comprimidos devem ser tomados aproximadamente à mesma hora todos os dias. Os pacientes não devem esmagar, mastigar, dividir ou dissolver os comprimidos. O pemigatinibe pode ser tomado com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram:

- hiperfosfatemia (60,5%)
- alopecia (49,7 %)
- diarreia (47,6 %)
- toxicidade das unhas (44,9 %)
- fadiga (43,5 %)
- náuseas (41,5 %)
- estomatite (38,1 %),
- constipação (36,7 %)
- disgeusia (36,1 %)
- boca seca (34,0 %)
- artralgia (29,9 %)
- olho seco (27,9 %)
- hipofosfatemia (23,8 %)
- pele seca (21,8 %), e
- síndrome de eritrodismetesia palmo-plantar (16,3 %).

As reações adversas graves mais frequentes foram:

- hiponatremia (2,0%)
- aumento da creatinina no sangue (1,4%).

Nenhuma reação adversa grave levou a uma redução da dose de pemigatinibe. Uma reação adversa grave de hiponatremia (0,7%) levou a uma interrupção de dose.

Uma reação adversa grave de aumento da creatinina no sangue (0,7%) levou a da descontinuação e dose.

As reações adversas graves da visão foram:

- descolamento da retina (0,7%)
- neuropatia ótica isquêmica não artrítica (0,7%)
- oclusão da artéria da retina (0,7%).

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas são apresentadas na tabela 4.

As categorias de frequência são:

- muito frequentes ($\geq 1/10$)
- frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).
- pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4: Reações adversas relatadas em estudos clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hiponatremia, Hiperfosfatemia ^a , Hipofosfatemia ^b
Distúrbios do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgeusia
Distúrbios oculares	Muito frequentes	Olho seco
	Frequentes	Descolamento seroso da retina ^c , ceratite puntata, Visão turva, Triquiase
Distúrbios gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, Estomatite, Diarreia, constipação, Boca seca
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, Toxicidade das unhas ^d , Alopecia, Pele seca
	Frequentes	Crescimento anormal do cabelo
	Pouco frequentes	Calcificação cutânea
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da creatinina no sangue

^a Inclui Hiperfosfatemia e aumento de fósforo no sangue. Consulte “*Hiperfosfatemia*” no tópico abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”.

^b Inclui Hipofosfatemia e diminuição de fósforo no sangue.

^c Inclui Descolamento seroso da retina, Descolamento da retina, Descolamento do epitélio pigmentado da retina, Espessamento da retina, Fluido sub-retiniano, Dobras coriorretinianas, Cicatriz coriorretiniana, e Maculopatia. Consulte “*Descolamento seroso da retina*” no tópico abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”.

^d Inclui Toxicidade das unhas, Distúrbios nas unhas, Descoloração das unhas, Distrofia das unhas, Hipertrofia das unhas, Estrias das unhas, Infecção das unhas, Onicalgia, Onicoclasia, Onicólise, Onicomadese, Onicomucose e Paroníquia

Descrição de reações adversas selecionadas

Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia foi relatada em 60,5% de todos os pacientes tratados com pemigatinibe. A hiperfosfatemia acima de 7 mg/dL e 10 mg/dL foi observada em 27,2% e 0,7% dos pacientes, respectivamente. A hiperfosfatemia desenvolve-se normalmente nos primeiros 15 dias.

Nenhuma das reações foram $\geq$ Grau 3 em gravidade, graves ou levaram à descontinuação de pemigatinibe. A interrupção de dose ocorreu em 1,4% dos pacientes e a redução em 0,7% dos pacientes. Estes resultados sugerem que a restrição dietética de fósforo e/ou a administração de terapêutica de diminuição de fósforo juntamente com a interrupção da dose durante 1 semana foram estratégias eficazes para manejar esta situação no efeito alvo de pemigatinibe.

As recomendações para a gestão de hiperfosfatemia são fornecidas nas seções 5. Advertências e precauções e 8. Posologia e modo de usar.

Descolamento seroso da retina

O descolamento seroso da retina ocorreu em 4,8% de todos os pacientes tratados com pemigatinibe. As reações foram geralmente de Grau 1 ou 2 (4,1%) em gravidade; Reações adversas $\geq$ Grau 3 e reações graves incluíram descolamento da retina num único paciente (0,7%). Duas reações adversas de descolamento da retina (0,7%) e descolamento do epitélio pigmentar da retina (0,7%) levaram à interrupção da dose. Nenhuma das reações conduziu à redução ou descontinuação da dose.

As recomendações para o manejo do descolamento seroso da retina são fornecidas nas seções 5. Advertências e precauções e 8. Posologia e modo de usar.

ATENÇÃO: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe informação sobre sobredosagem de pemigatinibe.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro 1.2576.0040

Fabricado por: Lonza Tampa, LLC
Tampa – Estados Unidos.
4910 Savarese Circle, Tampa, Flórida, Estados Unidos

Registrado e Importado por: United Medical LTDA
CNPJ: 68.949.239/0001-46
SAC: 0800-770-5180
sac.brasil@knighttx.com

® Marca registrada de Incyte.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/12/2024.



Knight® é uma marca registrada de Knight Therapeutics Inc.



PEM_PEM_4,5-9-13,5MG_PIL_SmPC_FEB.2023_DEZ2024_1.0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/09/2025	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/10/2023	1054265235	12248 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA) - via de desenvolvimento completo	23/12/2024	Inclusão inicial	VPS	4,5 MG / 9 MG / 13,5 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 14