

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pemazyre 4,5 mg compresse
Pemazyre 9 mg compresse
Pemazyre 13,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pemazyre 4,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 4,5 mg di pemigatinib.

Pemazyre 9 mg compresse

Ogni compressa contiene 9 mg di pemigatinib.

Pemazyre 13,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 13,5 mg di pemigatinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Pemazyre 4,5 mg compresse

Compressa rotonda (5,8 mm), di colore da bianco a biancastro, con impresso "I" su un lato e "4,5" sull'altro lato.

Pemazyre 9 mg compresse

Compressa ovale (10 × 5 mm), di colore da bianco a biancastro, con impresso "I" su un lato e "9" sull'altro lato.

Pemazyre 13,5 mg compresse

Compressa rotonda (8,5 mm), di colore da bianco a biancastro, con impresso "I" su un lato e "13,5" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pemazyre in monoterapia è indicato per il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (*Fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con tumore del tratto biliare.

Lo stato di positività alla fusione di FGFR 2 deve essere noto prima dell'inizio della terapia con Pemazyre. La valutazione per la positività alla fusione di FGFR2 nel campione del tumore deve essere eseguita con un test diagnostico appropriato.

Posologia

La dose raccomandata è di 13,5 mg di pemigatinib da assumere una volta al giorno per 14 giorni, seguiti da 7 giorni di sospensione della terapia.

Se viene saltata una dose di pemigatinib per 4 o più ore o in caso di vomito dopo l'assunzione di una dose, non deve essere somministrata una dose aggiuntiva, e l'assunzione deve essere ripresa con la successiva dose programmata.

Il trattamento deve essere continuato finché il paziente non mostra evidenza di progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

In tutti i pazienti deve essere avviata una dieta a basso contenuto di fosfati quando il livello sierico di fosfato è > 5,5 mg/dL e deve essere considerata l'aggiunta di una terapia per la riduzione dei fosfati quando il livello è > 7 mg/dL. Il dosaggio della terapia per la riduzione dei fosfati deve essere regolato fino al ripristino del livello sierico di fosfato a < 7 mg/dL. L'iperfosfatemia prolungata può causare la precipitazione di cristalli di fosfato di calcio, il che può portare a ipocalcemia, mineralizzazione dei tessuti molli, crampi muscolari, convulsioni, prolungamento dell'intervallo QT e aritmie (vedere paragrafo 4.4).

Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia e della dieta per la riduzione dei fosfati durante le sospensioni del trattamento con Pemazyre o se il livello sierico di fosfato scende al di sotto dell'intervallo di normalità. L'ipofosfatemia severa può manifestarsi con confusione, crisi convulsive, reperti neurologici focali, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria, debolezza muscolare, rabdomiolisi e anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamento della dose a causa di interazioni farmacologiche

Uso concomitante di pemigatinib con forti inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4, incluso il succo di pompelmo, deve essere evitato durante il trattamento con pemigatinib. Se risulta necessaria la co-somministrazione con un forte inibitore del CYP3A4, la dose dei pazienti che stanno assumendo 13,5 mg di pemigatinib una volta al giorno deve essere ridotta a 9 mg una volta al giorno e la dose dei pazienti che stanno assumendo 9 mg di pemigatinib una volta al giorno deve essere ridotta a 4,5 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gestione delle tossicità

Le modifiche della dose o l'interruzione della somministrazione devono essere prese in considerazione per la gestione delle tossicità.

I livelli delle riduzioni della dose di pemigatinib sono riassunti nella tabella 1.

Tabella 1. Livelli di riduzione della dose di pemigatinib raccomandati

Dose	Livelli di riduzione della dose	
	Prima riduzione	Seconda riduzione
13,5 mg assunti per via orale una volta al giorno per 14 giorni, seguiti da 7 giorni di sospensione della terapia	9 mg assunti per via orale una volta al giorno per 14 giorni, seguiti da 7 giorni di sospensione della terapia	4,5 mg assunti per via orale una volta al giorno per 14 giorni, seguiti da 7 giorni di sospensione della terapia

Qualora il paziente non sia in grado di tollerare 4,5 mg di pemigatinib una volta al giorno, il trattamento deve essere sospeso definitivamente.

Le modifiche della dose per iperfosfatemia sono riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Modifiche della dose per iperfosfatemia

Reazione avversa	Modifica della dose di pemigatinib
> 5,5 mg/dL - ≤ 7 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib deve essere continuato alla dose attuale.
> 7 mg/dL - ≤ 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib deve essere continuato alla dose attuale, deve essere avviata una terapia per la riduzione dei fosfati, il fosfato sierico deve essere monitorato settimanalmente, la dose della terapia per la riduzione dei fosfati deve essere regolata secondo necessità fino a quando il livello torna a un valore < 7 mg/dL. • Pemigatinib deve essere sospeso se i livelli non tornano a valori < 7 mg/dL entro 2 settimane dall'inizio di una terapia per la riduzione dei fosfati. Pemigatinib e la terapia per la riduzione dei fosfati devono essere ripresi alla stessa dose quando il livello torna a valori < 7 mg/dL. • Al ripresentarsi di valori di fosfato sierico > 7 mg/dL con una terapia per la riduzione dei fosfati, pemigatinib deve essere ridotto di 1 livello di dose.
> 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib deve essere continuato alla dose attuale, deve essere avviata una terapia per la riduzione dei fosfati, il fosfato sierico deve essere monitorato settimanalmente e la dose della terapia per la riduzione dei fosfati deve essere regolata secondo necessità fino a quando il livello torna a un valore < 7 mg/dL. • Pemigatinib deve essere sospeso nel caso in cui i livelli continuino a essere > 10 mg/dL per 1 settimana. Pemigatinib e una terapia per la riduzione dei fosfati devono essere ripresi a 1 livello di dose inferiore quando il fosfato sierico è < 7 mg/dL. • In caso si ripresentino valori di fosfato sierico > 10 mg/dL a seguito di 2 riduzioni della dose, pemigatinib deve essere sospeso definitivamente.

Le modifiche della dose per il distacco sieroso della retina sono fornite nella tabella 3.

Tabella 3: Modifiche della dose per distacco sieroso della retina

Reazione avversa	Modifica della dose di pemigatinib
Asintomatico	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib deve essere continuato alla dose attuale. Il monitoraggio deve essere effettuato come descritto nel paragrafo 4.4.
Moderata riduzione dell'acuità visiva (migliore acuità visiva corretta 20/40 o superiore oppure ≤ 3 linee di vista diminuita dal basale); limitazione nelle attività quotidiane strumentali	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib deve essere sospeso fino alla risoluzione. In caso di miglioramento all'esame successivo, pemigatinib deve essere ripreso al livello di dose successivo più basso. • In caso di recidiva, persistenza dei sintomi o mancato miglioramento all'esame, occorre considerare la sospensione permanente di pemigatinib sulla base dello stato clinico.

Reazione avversa	Modifica della dose di pemigatinib
Evidente riduzione dell'acuità visiva (migliore acuità visiva corretta inferiore a 20/40 oppure vista diminuita di > 3 linee dal basale fino a 20/200); limitazione nelle attività quotidiane	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib deve essere sospeso fino alla risoluzione. In caso di miglioramento all'esame successivo, pemigatinib può essere ripreso a 2 livelli di dose più bassi. • In caso di recidiva, persistenza dei sintomi o mancato miglioramento all'esame, occorre considerare la sospensione permanente di pemigatinib sulla base dello stato clinico.
Acuità visiva inferiore a 20/200 nell'occhio colpito; limitazione delle attività quotidiane	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib deve essere sospeso fino alla risoluzione. In caso di miglioramento all'esame successivo, pemigatinib può essere ripreso a 2 livelli di dose più bassi. • In caso di recidiva, persistenza dei sintomi o mancato miglioramento all'esame, occorre considerare la sospensione permanente di pemigatinib sulla base dello stato clinico.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

La dose di pemigatinib è la stessa nei pazienti anziani e nei pazienti adulti più giovani (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o con malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti a emodialisi. Per i pazienti con compromissione renale severa, la dose dei pazienti che stanno assumendo 13,5 mg di pemigatinib una volta al giorno deve essere ridotta a 9 mg una volta al giorno, e la dose dei pazienti che stanno assumendo 9 mg di pemigatinib una volta al giorno deve essere ridotta a 4,5 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Per i pazienti con compromissione epatica severa, la dose dei pazienti che stanno assumendo 13,5 mg di pemigatinib una volta al giorno deve essere ridotta a 9 mg una volta al giorno, e la dose dei pazienti che stanno assumendo 9 mg di pemigatinib una volta al giorno deve essere ridotta a 4,5 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pemazyre nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Pemazyre è per uso orale. Le compresse devono essere assunte circa alla stessa ora ogni giorno. I pazienti non devono frantumare, masticare, dividere o sciogliere le compresse. Pemigatinib può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante dell'erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Iperfosfatemia

L'iperfosfatemia è un effetto farmacodinamico previsto con la somministrazione di pemigatinib (vedere paragrafo 5.1). L'iperfosfatemia prolungata può causare la precipitazione di cristalli di fosfato

di calcio, il che può portare a ipocalcemia, mineralizzazione dei tessuti molli, anemia, iperparatiroidismo secondario, crampi muscolari, crisi convulsive, prolungamento dell'intervallo QT e aritmie (vedere paragrafo 4.2). Con il trattamento a base di pemigatinib sono state osservate mineralizzazioni dei tessuti molli, comprese calcificazioni cutanee, calcinosi e calcifilassi non uremica.

Tra le raccomandazioni per la gestione dell'iperfosfatemia vi sono la limitazione dei fosfati nella dieta, la somministrazione di una terapia per la riduzione dei fosfati e la modifica della dose quando necessario (vedere paragrafo 4.2).

La terapia per la riduzione dei fosfati è stata utilizzata dal 19% dei pazienti durante il trattamento con pemigatinib (vedere paragrafo 4.8).

Ipofosfatemia

Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia e della dieta per la riduzione dei fosfati durante le sospensioni del trattamento con pemigatinib o se il livello sierico di fosfato scende al di sotto dell'intervallo di normalità. L'ipofosfatemia severa può manifestarsi con confusione, crisi convulsive, reperti neurologici focali, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria, debolezza muscolare, rhabdmiolisi e anemia emolitica (vedere paragrafo 4.2). Le reazioni di ipofosfatemia sono state di grado ≥ 3 nel 14,3% dei partecipanti. Nessuno degli eventi è stato grave, ha portato all'interruzione del farmaco o a una riduzione della dose. L'interruzione della dose si è verificata nell'1,4% dei partecipanti.

Per i pazienti che presentano iperfosfatemia o ipofosfatemia, si raccomanda un ulteriore e rigoroso monitoraggio e follow-up per quanto riguarda l'alterazione della mineralizzazione ossea.

Distacco sieroso della retina

Pemigatinib può causare reazioni di distacco sieroso della retina, che può manifestarsi con sintomi quali visione annebbiata, corpi visivi mobili o fotsia (vedere paragrafo 4.8). Ciò può influenzare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Eeguire un esame oftalmologico, inclusa tomografia a coerenza ottica (*Optical coherence tomography*, OCT), prima dell'inizio della terapia e ogni 2 mesi per i primi 6 mesi di trattamento, successivamente ogni 3 mesi, e urgentemente in qualsiasi momento in caso di sintomi visivi. Per le reazioni di distacco sieroso della retina, seguire le linee guida di modifica della dose (vedere paragrafo 4.2).

Durante la conduzione dello studio clinico, non vi è stato alcun monitoraggio di routine, inclusa OCT, per rilevare il distacco sieroso della retina asintomatico; pertanto l'incidenza del distacco sieroso della retina asintomatico con pemigatinib non è nota.

Deve essere esercitata particolare attenzione con pazienti che presentano patologie dell'occhio clinicamente significative quali disturbi della retina, che includono, ma non sono limitati a, retinopatia sierosa centrale, degenerazione maculare/retinica, retinopatia diabetica e precedente distacco della retina.

Occhio secco

Pemigatinib può causare occhio secco (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono usare demulcenti oculari al fine di prevenire o trattare l'occhio secco, secondo necessità.

Tossicità embrio-fetale

In base al meccanismo di azione e ai risultati di uno studio sulla riproduzione animale (vedere paragrafo 5.3), pemigatinib può causare danno fetale se somministrato a una donna in stato di gravidanza. Le donne in stato di gravidanza devono essere informate sui potenziali rischi per il feto. Alle donne in età fertile deve essere consigliato di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di pemigatinib.

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono essere consigliati sull'opportunità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di pemigatinib (vedere paragrafo 4.6).

Aumento dei livelli di creatinina nel sangue

Pemigatinib può aumentare la creatinina sierica riducendo la secrezione tubulare renale di creatinina; ciò può verificarsi a causa dell'inibizione dei trasportatori renali OCT2 e MATE1 e può non influire sulla funzione glomerulare. Entro il primo ciclo, la creatinina sierica aumentava (aumento medio di 0,2 mg/dL) e raggiungeva lo stato stazionario entro il Giorno 8, per poi diminuire durante i 7 giorni di sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.8). Occorre prendere in considerazione marker alternativi della funzionalità renale se si osservano persistenti aumenti della creatinina sierica.

Associazione con inibitori di pompa protonica

L'uso concomitante di pemigatinib con inibitori della pompa protonica deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con forti inibitori del CYP3A4

Per l'uso concomitante di pemigatinib con forti inibitori del CYP3A4 è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di evitare il consumo di pompelmo o succo di pompelmo durante l'assunzione di pemigatinib.

Associazione con induttori forti o moderati del CYP3A4

L'uso concomitante di pemigatinib con induttori forti o moderati del CYP3A4 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Metastasi a livello del SNC

Poiché le metastasi cerebrali/del SNC non trattate o in progressione non erano consentite nello studio, l'efficacia in questa popolazione non è stata valutata e non possono essere fornite raccomandazioni sul dosaggio; tuttavia si prevede che la penetrazione della barriera emato-encefalica da parte di pemigatinib sia bassa (vedere paragrafo 5.3).

Misure contraccettive

In base ai risultati in uno studio sugli animali e al suo meccanismo di azione, Pemazyre può causare danni al feto se somministrato a una donna in stato di gravidanza. Le donne in età fertile in trattamento con Pemazyre devono essere avvertite di evitare una gravidanza e gli uomini trattati con Pemazyre devono essere avvertiti di non procreare durante il trattamento. Deve essere usato un metodo contraccettivo efficace nelle donne in età fertile e negli uomini con partner femminili in età fertile durante il trattamento con Pemazyre e per 1 settimana dopo il completamento della terapia (vedere paragrafo 4.6).

Test di gravidanza

Prima di iniziare il trattamento deve essere eseguito un test di gravidanza al fine di escludere uno stato di gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su pemigatinib

Forti inibitori del CYP3A4

Un forte inibitore del CYP3A4 (itraconazolo 200 mg una volta al giorno) aumentava la media geometrica dell'AUC di pemigatinib dell'88% (IC al 90% di 75%, 103%), che può aumentare l'incidenza e la severità delle reazioni avverse con pemigatinib. La dose dei pazienti che stanno assumendo 13,5 mg di pemigatinib una volta al giorno deve essere ridotta a 9 mg una volta al giorno e la dose dei pazienti che stanno assumendo 9 mg di pemigatinib una volta al giorno deve essere ridotta a 4,5 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Induttori di CYP3A4

Un forte induttore di CYP3A4 (rifampicina 600 mg una volta al giorno) riduceva la media geometrica AUC di pemigatinib dell'85% (IC al 90% di 84%, 86%), cosa che può ridurre l'efficacia di pemigatinib. L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 (es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina) deve essere evitato durante il trattamento con pemigatinib (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di pemigatinib con l'erba di San Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Se necessario, altri induttori enzimatici (ad es. efavirenz) devono essere usati sotto stretta sorveglianza.

Inibitori di pompa protonica

I rapporti delle medie geometriche (IC al 90%) per C_{max} e AUC di pemigatinib erano rispettivamente del 65,3% (54,7, 78,0) e del 92,1% (88,6, 95,8), quando somministrato in soggetti sani in concomitanza con esomeprazolo (un inibitore di pompa protonica) rispetto a pemigatinib da solo. I rapporti erano riferiti al solo pemigatinib. La somministrazione concomitante di un inibitore di pompa protonica (esomeprazolo) non ha provocato una variazione clinicamente rilevante nell'esposizione di pemigatinib.

Tuttavia in più di un terzo dei pazienti trattati con inibitori di pompa protonica, si è osservata una significativa riduzione dell'esposizione di pemigatinib. Gli inibitori di pompa protonica devono essere evitati nei pazienti che assumono pemigatinib (vedere paragrafo 4.4).

Antagonisti del recettore H2

La somministrazione concomitante di ranitidina non ha provocato una variazione clinicamente rilevante nell'esposizione di pemigatinib.

Effetti di pemigatinib su altri medicinali

Effetto di pemigatinib sui substrati del CYP2B6

Studi *in vitro* indicano che pemigatinib induce CYP2B6. La co-somministrazione di pemigatinib con substrati del CYP2B6 (es. ciclofosfamide, ifosfamide, metadone, efavirenz) può diminuire la loro esposizione. Si raccomanda una stretta sorveglianza clinica durante la co-somministrazione di pemigatinib con questi medicinali o con qualsiasi substrato della P-gp avente un indice terapeutico ristretto.

Effetto di pemigatinib sui substrati della P-gp

In vitro, pemigatinib è un inibitore della P-gp. La co-somministrazione di pemigatinib con substrati della P-gp (ad es. digossina, dabigatran, colchicina) può aumentare la loro esposizione e quindi la loro tossicità. La somministrazione di pemigatinib deve precedere o seguire di almeno 6 ore la somministrazione di substrati della P-gp con un indice terapeutico ristretto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione maschile e femminile/Donne in età fertile

In base ai risultati in uno studio sugli animali e al suo meccanismo di azione, pemigatinib può causare danni al feto se somministrato a una donna in stato di gravidanza. Le donne in età fertile in trattamento con pemigatinib devono essere avvertite di evitare una gravidanza e gli uomini trattati con pemigatinib devono essere avvertiti di non procreare durante il trattamento. Deve essere usato un metodo contraccettivo efficace nelle donne in età fertile e negli uomini con partner femminili in età fertile durante il trattamento con pemigatinib e per 1 settimana dopo il completamento della terapia. Dal momento che l'effetto di pemigatinib sul metabolismo e sull'efficacia dei contraccettivi non è stato studiato, devono essere applicati metodi di barriera come secondo metodo contraccettivo efficace, per evitare la gravidanza.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pemigatinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base ai dati ottenuti sugli animali e alla farmacologia di pemigatinib, Pemazyre non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le

condizioni cliniche della donna richiedano un trattamento con pemigatinib. Prima di iniziare il trattamento deve essere eseguito un test di gravidanza al fine di escludere uno stato di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se pemigatinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Pemazyre e per 1 settimana dopo il completamento della terapia.

Fertilità

Non vi sono dati sull'impatto di pemigatinib sulla fertilità umana. Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali con pemigatinib (vedere paragrafo 5.3). Sulla base della farmacologia di pemigatinib, non si può escludere la compromissione della fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pemigatinib altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Reazioni avverse quali stanchezza e disturbi della vista sono state associate a pemigatinib. Pertanto, si raccomanda cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state iperfosfatemia (60,5%), alopecia (49,7%), diarrea (47,6%), tossicità ungueale (44,9%), stanchezza (43,5%), nausea (41,5%), stomatite (38,1%), stipsi (36,7%), disgeusia (36,1%), bocca secca (34,0%), artralgia (29,9%), occhio secco (27,9%), ipofosfatemia (23,8%), cute secca (21,8%) ed eritrodisestesia palmo-plantare (16,3%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state iponatriemia (2,0%) e creatinina ematica aumentata (1,4%). Nessuna reazione avversa grave ha portato alla riduzione della dose di pemigatinib. Una reazione avversa grave di iponatriemia (0,7%) ha portato all'interruzione della dose. Una reazione avversa grave di aumento dei livelli di creatinina ematica (0,7%) ha portato alla sospensione del dosaggio.

Reazioni avverse gravi di patologie dell'occhio sono state distacco della retina (0,7%), neuropatia ischemica ottica non-arteritica (0,7%) e occlusione dell'arteria retinica (0,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate nella tabella 4. Le categorie della frequenza sono molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100, < 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4. Reazioni avverse osservate nello studio FIGHT-202: frequenza segnalata per incidenza di eventi emergenti dal trattamento

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iponatriemia, iperfosfatemia ^a , ipofosfatemia ^b
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia
Patologie dell'occhio	Molto comune	Occhio secco
	Comune	Distacco sieroso della retina ^c , cheratite puntata, visione offuscata, trichiasi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, stomatite, diarrea, stipsi, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eritrodisestesia palmo-plantare, tossicità ungueale ^d , alopecia, cute secca
	Comune	Crescita anormale dei peli o dei capelli
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
Esami diagnostici	Molto comune	Creatinina ematica aumentata

^a Include iperfosfatemia e fosforo ematico aumentato. Vedere più avanti "Iperfosfatemia".

^b Include ipofosfatemia e fosforo ematico ridotto

^c Include distacco sieroso della retina, distacco della retina, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, ispessimento retinico, fluido sottoretinico, pieghe corioretiniche, cicatrice corioretinica e maculopatia. Vedere sotto "Distacco sieroso della retina".

^d Include tossicità ungueale, disturbi a carico delle unghie, alterazioni del colore delle unghie, distrofia ungueale, ipertrofia ungueale, striature ungueali, infezione delle unghie, onicaglia, onicoclasia, onicolisi, onicomadesi, onicomicosi e paronichia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Iperfosfatemia

L'iperfosfatemia è stata segnalata nel 60,5% di tutti i pazienti trattati con pemigatinib.

L'iperfosfatemia superiore a 7 mg/dL e 10 mg/dL si è manifestata, rispettivamente, nel 27,2% e nello 0,7% dei pazienti. L'iperfosfatemia si sviluppa generalmente entro i primi 15 giorni.

Nessuna delle reazioni è stata di grado ≥ 3 , grave o ha portato alla sospensione di pemigatinib.

L'interruzione della dose si è verificata nell'1,4% dei pazienti e la riduzione nello 0,7% dei pazienti.

Questi risultati suggeriscono che la limitazione dei fosfati nella dieta e/o la somministrazione di una terapia per la riduzione dei fosfati, insieme alla sospensione della dose per 1 settimana, sono state strategie efficaci per la gestione di questo effetto "on-target" di pemigatinib.

Le raccomandazioni per la gestione dell'iperfosfatemia sono descritte nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Distacco sieroso della retina

Il distacco sieroso della retina si è verificato nel 4,8% di tutti i pazienti trattati con pemigatinib. Le reazioni sono state generalmente di Grado 1 o 2 (4,1%); reazioni di Grado ≥ 3 e reazioni gravi hanno incluso il distacco della retina in 1 paziente (0,7%). Due reazioni avverse di distacco della retina (0,7%) e distacco dell'epitelio pigmentato retinico (0,7%) hanno portato all'interruzione della dose. Nessuna delle reazioni ha portato alla riduzione o sospensione della dose.

Le raccomandazioni per la gestione del distacco sieroso della retina sono descritte nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio di pemigatinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01EN02

Pemigatinib è un inibitore della chinasi di FGFR1, 2 e 3 che inibisce la fosforilazione e l'attività di segnale di FGFR e diminuisce la vitalità cellulare nelle cellule che esprimono alterazioni genetiche di FGFR, tra cui mutazioni puntiformi, amplificazioni e fusioni o riarrangiamenti. Le fusioni o i riarrangiamenti di FGFR2 sono forti driver oncogeni e sono le alterazioni più comuni di FGFR che si verificano, quasi esclusivamente, nel 10-16% dei colangiocarcinomi intraepatici (*Cholangiocarcinoma*, CCA).

Effetti farmacodinamici

Fosfato sierico

Pemigatinib ha aumentato i livelli di fosfato sierico come conseguenza dell'inibizione di FGFR. Negli studi clinici su pemigatinib erano consentite una terapia per la riduzione dei fosfati e modifiche della dose al fine di gestire l'iperfosfatemia (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Studi clinici

FIGHT-202 è stato uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Pemazyre in pazienti precedentemente trattati affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato/metastatico o colangiocarcinoma non resecabile chirurgicamente. La popolazione di efficacia è composta da 108 pazienti (107 pazienti con malattia intraepatica) che avevano manifestato progressione dopo almeno 1 precedente terapia e che avevano fusione o riarrangiamento di FGFR2, come determinato dal test eseguito presso un laboratorio centrale.

I pazienti hanno ricevuto Pemazyre in cicli di 21 giorni costituiti da 13,5 mg per via orale una volta al giorno per 14 giorni, seguiti da 7 giorni di sospensione della terapia. Pemazyre è stato somministrato fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Le principali misure di esito relative all'efficacia sono state il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) e durata della risposta (*Duration of response*, DoR), come determinati da un Comitato di revisione indipendente (*Independent review committee*, IRC) in base ai criteri RECIST v1.1.

L'età mediana era di 55,5 anni (intervallo da 26 a 77), il 23,1% aveva un'età ≥ 65 anni, il 61,1% era di sesso femminile e il 73,1% era di origine caucasica. La maggior parte dei pazienti (95,4%) aveva uno stato della prestazione (*performance status*) secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale di 0 (42,6%) o 1 (52,8%). Tutti i pazienti avevano avuto almeno 1 linea precedente di terapia sistemica, il 27,8% aveva avuto 2 precedenti linee di terapia e il 12,0% aveva avuto 3 o più linee di terapia precedenti. Il 96% dei pazienti aveva ricevuto una terapia precedente a base di platino, tra cui il 78% con precedente gemcitabina/cisplatino.

I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 5.

Il tempo mediano alla risposta è stato 2,69 mesi (intervallo 0,7-16,6 mesi).

Tabella 5. Risultati di efficacia

	Coorte A (fusione o riarrangiamento di FGFR2) Popolazione valutabile per l'efficacia (N = 108)
ORR (IC al 95%)	37,0% (27,94, 46,86)
Risposta completa (N)	2,8% (3)
Risposta parziale (N)	34,3% (37)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC al 95%)	9,13 (6,01, 14,49)
Stime di Kaplan-Meier della durata della risposta (IC al 95%)	
3 mesi	100,0 (100,0, 100,0)
6 mesi	67,8 (50,4, 80,3)
9 mesi	50,5 (33,3, 65,4)
12 mesi	41,2 (24,8, 56,8)

ORR- CR+PR

IC = Intervallo di confidenza

Nota: i dati sono dell'IRC in base ai criteri RECIST v1.1 e le risposte complete e parziali sono confermate.

^aL'IC al 95% è stato calcolato utilizzando il metodo di Brookmeyer e Crowley

Pazienti anziani

Nello studio clinico di pemigatinib, il 23,1% di pazienti era di età pari o superiore a 65 anni, mentre il 4,6% di pazienti era di età pari o superiore a 75 anni. Non è stata rilevata alcuna differenza nella risposta di efficacia tra questi pazienti e in pazienti di età < 65 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pemazyre in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del colangiocarcinoma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Pemigatinib mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo posologico compreso tra 1 e 20 mg. Dopo la somministrazione orale di Pemazyre 13,5 mg una volta al giorno, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 4 giorni, con un rapporto di accumulo della media geometrica di 1,6. La media geometrica dei valori AUC_{0-24h} allo stato stazionario è stata 2620 nM·h (54% CV) e la C_{max} è stata 236 nM (56% CV) per 13,5 mg una volta al giorno.

Assorbimento

Il tempo mediano al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica (t_{max}) era da 1 a 2 ore. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di pemigatinib dopo la somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi e di un pasto a elevato tenore calorico (da 800 a 1000 calorie con circa il 50% del contenuto calorico totale del pasto generato dai grassi) nei pazienti con tumore.

Distribuzione

Pemigatinib è legato per il 90,6% alle proteine plasmatiche umane, prevalentemente all'albumina. Nei pazienti con tumore è stato stimato un volume di distribuzione apparente pari a 235 L (60,8%).

Biotrasformazione

In vitro, pemigatinib è prevalentemente metabolizzato da CYP3A4. Dopo la somministrazione orale di una singola dose radiomarcata di pemigatinib 13,5 mg, pemigatinib immodificato era la frazione

principale correlata al farmaco presente nel plasma, e non si è osservato nessun metabolita > 10% della radioattività totale in circolo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di pemigatinib 13,5 mg una volta al giorno in pazienti con tumore, la media geometrica dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) era 15,4 (51,6% CV) ore e la media geometrica della clearance apparente (CL/F) 10,6 L/h, (54% CV).

Escrezione

Dopo una singola dose orale di pemigatinib radiomarcato, l'82,4% della dose era recuperato nelle feci (1,4% immodificato) e il 12,6% nelle urine (1% immodificato).

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di pemigatinib è stato valutato in uno studio sulla compromissione renale in soggetti con funzionalità renale normale ($GFR \geq 90$ mL/min), con compromissione severa della funzionalità renale ($GFR < 30$ mL/min e non in emodialisi) e malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) ($GFR < 30$ mL/min e in emodialisi). In soggetti con compromissione renale severa, i rapporti delle medie geometriche (IC al 90%) rispetto ai controlli normali erano del 64,6% (44,1%, 94,4%) per la C_{max} e del 159% (95,4%, 264%) per l' $AUC_{0-\infty}$. Nei soggetti con ESRD prima dell'emodialisi, i rapporti delle medie geometriche (IC al 90%) erano del 77,5% (51,2%, 118%) per la C_{max} e del 76,8% (54,0%, 109%) per l' $AUC_{0-\infty}$. Inoltre, nei partecipanti con ESRD dopo emodialisi, i rapporti delle medie geometriche (IC al 90%) erano del 90,0% (59,3%, 137%) per la C_{max} e del 91,3% (64,1%, 130%) per l' $AUC_{0-\infty}$. Sulla base di questi risultati, la dose di pemigatinib deve essere ridotta per i pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di pemigatinib è stato valutato in uno studio sulla compromissione epatica in soggetti con funzionalità epatica normale, compromissione della funzionalità epatica moderata (classe B secondo Child-Pugh) e severa (classe C secondo Child-Pugh). Nei soggetti con compromissione epatica moderata, i rapporti delle medie geometriche (IC al 90%) rispetto ai controlli normali erano del 96,7% (59,4%, 157%) per la C_{max} e del 146% (100%, 212%) per l' $AUC_{0-\infty}$. Nei soggetti con compromissione epatica severa, il GMR (IC al 90%) era 94,2% (68,9%, 129%) per la C_{max} e 174% (116%, 261%) per l' $AUC_{0-\infty}$. Sulla base di questi risultati, non è raccomandato nessun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. Tuttavia, la dose di pemigatinib deve essere ridotta per i pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni

Substrati del CYP

Pemigatinib a concentrazioni clinicamente rilevanti non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 o un induttore di CYP1A2 e CYP3A4.

Trasportatori

Pemigatinib è un substrato sia di P-gp che di BCRP. Non si prevede che gli inibitori di P-gp o BCRP influenzino l'esposizione di pemigatinib a concentrazioni clinicamente rilevanti.

In vitro, pemigatinib è un inibitore di OATP1B3, OCT2 e MATE1. L'inibizione di OCT2 può aumentare la creatinina sierica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

I risultati più rilevanti a seguito di somministrazione a dosi ripetute di pemigatinib nei ratti e nelle scimmie sono stati attribuiti alla farmacologia prevista di pemigatinib (inibizione di FGFR1, FGFR2 e FGFR3), inclusi iperfosfatemia, displasia epifisaria e mineralizzazione dei tessuti molli; alcuni di

questi risultati sono stati osservati con esposizioni (AUC) inferiori a quelle terapeutiche. La mineralizzazione è stata osservata in diversi tessuti, tra cui reni, stomaco, arterie, ovaie (solo nelle scimmie) e occhi (cornea, solo nei ratti). La mineralizzazione dei tessuti molli non era reversibile, mentre i reperti epifisari e cartilaginei erano reversibili. Sono state inoltre osservate modifiche del midollo osseo (ratti) e lesioni renali.

Genotossicità

Pemigatinib non è risultato mutageno in un test di mutagenesi batterica, né clastogenico in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*; inoltre, non ha causato induzione di micronuclei nel midollo osseo in un test dei micronuclei *in vivo* nei ratti.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con pemigatinib.

Compromissione della fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici sugli animali con pemigatinib per valutarne gli effetti sulla fertilità. In studi di tossicità a dosi ripetute, la somministrazione orale di pemigatinib non ha provocato nessun effetto avverso dose correlato sugli organi riproduttivi maschili e femminili.

Tossicità dello sviluppo

Nei ratti la somministrazione di pemigatinib a $\geq 0,3$ mg/kg/die durante il periodo di organogenesi ha portato al 100% di perdite post-impianto. A 0,1 mg/kg/die sono stati osservati un aumento delle malformazioni scheletriche fetali e variazioni dei principali vasi sanguigni, riduzione dell'ossificazione e diminuzione del peso corporeo del feto. L'esposizione a quella dose è circa il 20% dell'esposizione clinica alla dose umana massima raccomandata di 13,5 mg in base alla AUC.

Farmacologia di sicurezza

In vitro, pemigatinib ha mostrato un IC₅₀ per l'inibizione di hERG > 8 μ M (la concentrazione più alta possibile sulla base della solubilità), che è > 360 volte superiore rispetto alla C_{max} clinica non legata allo stato stazionario alla dose di 13,5 mg. *In vivo* non vi sono reperti avversi nelle valutazioni di farmacologia di sicurezza di pemigatinib, inclusi gli studi *in vivo* sulla funzione respiratoria e sul sistema nervoso centrale condotti sui ratti e gli studi cardiovascolari condotti sulle scimmie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Amido di sodio glicolato (tipo A)
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Al contenente 14 compresse. Scatola di cartone contenente 14 o 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pemazyre 4,5 mg compresse

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg compresse

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13,5 mg compresse

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2021

Data del rinnovo più recente: 16 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.