

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemazyre 4,5 mg comprimidos
Pemazyre 9 mg comprimidos
Pemazyre 13,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pemazyre 4,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 4,5 mg de pemigatinib.

Pemazyre 9 mg comprimidos

Cada comprimido contém 9 mg de pemigatinib.

Pemazyre 13,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 13,5 mg de pemigatinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Pemazyre 4,5 mg comprimidos

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

Pemazyre 9 mg comprimidos

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

Pemazyre 13,5 mg comprimidos

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pemazyre em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no diagnóstico e tratamento de doentes com cancro do trato biliar.

O estado de positividade de fusão do FGFR 2 tem de ser conhecido antes do início da terapêutica 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 pemigatinib tomado uma vez por dia durante 14 dias, seguido de 7 dias sem terapêutica.

Se falhar uma dose de pemigatinib 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 doente não apresentar evidência de progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Em todos os doentes, 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 terapêutica de diminuição de fosfato quando o nível for > 7 mg/dl. A dose da terapêutica de 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 (ver secção 4.4).

Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica ou dieta de diminuição de fosfato durante as pausas no tratamento com Pemazyre 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 (ver secção 4.4).

Ajuste da dose devido a interação medicamentosa

Utilização concomitante de pemigatinib com inibidores fortes do CYP3A4

Deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A4, incluindo sumo de toranja, durante o tratamento com pemigatinib. Se for necessária a coadministração com um inibidor forte do CYP3A4, a dose dos doentes que estejam a tomar 13,5 mg de pemigatinib uma vez por dia deve ser reduzida para 9 mg uma vez por dia, e a dose dos doentes que estejam a tomar 9 mg de pemigatinib uma vez por dia deve ser reduzida para 4,5 mg uma vez por dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Gestão de toxicidades

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

Os níveis de redução da dose de pemigatinib estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1: Níveis recomendados de redução da dose de pemigatinib

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 terapêutica	9 mg por via oral uma vez por dia durante 14 dias, seguido de 7 dias sem terapêutica	4,5 mg por via oral uma vez por dia durante 14 dias, seguido de 7 dias sem terapêutica

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

As modificações de dose para a hiperfosfatemia estão disponibilizadas na tabela 2.

Tabela 2: Modificações de dose para hiperfosfatemia

Reações adversas	Alteração da dose de pemigatinib
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	• O pemigatinib deve ser continuado na dose atual.
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	• O pemigatinib 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 pemigatinib 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 pemigatinib 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 pemigatinib deve ser reduzido 1 nível de dose.
> 10 mg/dl	• O pemigatinib 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 pemigatinib deve ser interrompido se níveis se mantiverem > 10 mg/dl durante 1 semana. As terapêuticas de pemigatinib 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 pemigatinib deve ser permanentemente descontinuado.

As modificações de dose para o descolamento seroso da retina estão disponibilizadas na tabela 3.

Tabela 3: Modificações de dose para o descolamento seroso da retina

Reações adversas	Alteração da dose de pemigatinib
Assintomática	• O pemigatinib deve ser continuado na dose atual. A monitorização deve ser realizada conforme descrito na secção 4.4.
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 pemigatinib deve ser interrompido até resolução. Se melhorar nas avaliações subsequentes, o pemigatinib 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 pemigatinib 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 pemigatinib deve ser interrompido até resolução. Se melhorar nas avaliações subsequentes, o pemigatinib 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 pemigatinib com base no estado clínico.

Reações adversas	Alteração da dose de pemigatinib
Acuidade visual pior que 20/200 no olho afetado; limitando atividades da vida diária	• O pemigatinib deve ser interrompido até resolução. Se melhorar nas avaliações subsequentes, o pemigatinib 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 pemigatinib com base no estado clínico.

Populações especiais

Doentes idosos

A dose de pemigatinib é a mesma para doentes idosos bem como doentes adultos mais jovens (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou doença renal terminal (DRT) em hemodiálise. Para doentes com compromisso renal grave, a dose de doentes que estejam a tomar 13,5 mg de pemigatinib uma vez por dia deve ser reduzida para 9 mg uma vez por dia, e a dose de doentes que estejam a tomar 9 mg de pemigatinib uma vez por dia deve ser reduzida para 4,5 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Para doentes com compromisso hepático grave, a dose de doentes que estejam a tomar 13,5 mg de pemigatinib uma vez por dia deve ser reduzida para 9 mg uma vez por dia, e a dose de doentes que estejam a tomar 9 mg de pemigatinib uma vez por dia deve ser reduzida para 4,5 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Pemazyre em doentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Pemazyre é para utilização por via oral. Os comprimidos devem ser tomados aproximadamente à mesma hora todos os dias. Os doentes não devem esmagar, mastigar, dividir ou dissolver os comprimidos. Pemigatinib pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante com hipericão (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia é um efeito farmacodinâmico esperado com a administração de pemigatinib (ver secção 5.1). 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 (ver secção 4.2). Foi observada mineralização dos tecidos moles, incluindo calcificação cutânea, calcinose e calcifilaxia não-urémica, com o tratamento com pemigatinib.

As recomendações para gestão de hiperfosfatemia incluem restrição dietética de fosfato, administração de terapêutica de diminuição de fosfato, e modificação de dose quando necessário (ver secção 4.2). A terapêutica de diminuição de fosfato foi utilizada por 19% dos doentes durante o tratamento com pemigatinib (ver secção 4.8).

Hipofosfatemia

Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica e dieta de diminuição de fosfato durante pausas no tratamento com pemigatinib 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 (ver secção 4.2). 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 doentes que se apresentem com hiperfosfatemia ou hipofosfatemia, recomenda-se monitorização e acompanhamento adicionais relativamente à desregulação da mineralização óssea.

Descolamento seroso da retina

O pemigatinib pode causar reações de descolamento seroso da retina, que se pode apresentar como sintomas de visão desfocada, “moscas volantes” na visão, ou fotopsia (ver secção 4.8). Isto pode influenciar moderadamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.7).

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 (ver secção 4.2).

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

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

Olho seco

Pemigatinib pode provocar olho seco (ver secção 4.8). Os doentes 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 (ver secção 5.3), o pemigatinib 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 contraceção eficaz durante o tratamento com pemigatinib e durante 1 semana após a última dose.

Os doentes homens com parceiras com potencial de engravidar devem ser aconselhados a utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com pemigatinib e durante, pelo menos, 1 semana após a última dose (ver secção 4.6).

Aumento da creatinina no sangue

Pemigatinib 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 ao Dia 8, e, em seguida, diminuiu durante os 7 dias sem terapêutica (ver secção 4.8). 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 pemigatinib com inibidores da bomba de prótons (ver secção 4.5).

Combinação com inibidores fortes do CYP3A4

A utilização concomitante de pemigatinib com inibidores fortes do CYP3A4 requer ajuste de dose (ver secções 4.2 e 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a evitar ingerir toranja ou beber sumo de toranja enquanto estiverem a tomar pemigatinib.

Combinação com indutores moderados ou fortes do CYP3A4

Não é recomendada a utilização concomitante de pemigatinib com indutores moderados ou fortes do CYP3A4 (ver secção 4.5).

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 pemigatinib na barreira hematoencefálica seja baixa (ver secção 5.3).

Contraceção

Com base nos resultados de um estudo em animais e do seu mecanismo de ação, Pemazyre pode causar efeitos nefastos no 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 contraceção 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 terapêutica (ver secção 4.6).

Teste de gravidez

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos com pemigatinib

Inibidores fortes do CYP3A4

Um inibidor forte do CYP3A4 (itraconazol 200 mg uma vez por dia) aumentou a média geométrica da AUC de pemigatinib em 88% (IC de 90% de 75%, 103%), o que pode aumentar a incidência e gravidade das reações adversas com pemigatinib. Para doentes que estejam a tomar 13,5 mg de pemigatinib uma vez por dia a sua dose deve ser reduzida para 9 mg uma vez por dia, e para doentes que estejam a tomar 9 mg de pemigatinib uma vez por dia a sua dose deve ser reduzida para 4,5 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

Indutores do CYP3A4

Um indutor forte do CYP3A4 (rifampina 600 mg uma vez por dia) diminuiu a média geométrica da AUC de pemigatinib em 85% (IC de 90% de 84%, 86%), o que pode diminuir a eficácia de pemigatinib. Deve ser evitada a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina) durante o tratamento com pemigatinib (ver secção 4.4). A utilização concomitante de pemigatinib com hipericão está contraindicada (ver secção 4.3). Se necessário, devem ser utilizados outros indutores enzimáticos (por ex. efavirenz) sob vigilância apertada.

Inibidores da bomba de protões

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

No entanto, em mais de um terço dos doentes que receberam IBP (inibidores da bomba de protões), foi observada uma redução significativa da exposição ao pemigatinib. Os IBP devem ser evitados em doentes a receber pemigatinib (ver secção 4.4).

Antagonistas dos recetores H₂

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

Efeitos de pemigatinib noutros medicamentos

Efeito de pemigatinib nos substratos de CYP2B6

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

Efeito de pemigatinib nos substratos de gp-P

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres/mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de pemigatinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base em dados animais e na farmacologia de pemigatinib, Pemazyre não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com pemigatinib. Deve ser realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento para excluir uma gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se pemigatinib 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.

Fertilidade

Não existem dados sobre o impacto de pemigatinib na fertilidade humana. Não foram realizados estudos de reprodução em animais com pemigatinib (ver secção 5.3). Com base na farmacologia de pemigatinib, não podem ser excluídos distúrbios da fertilidade em homens e mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de pemigatinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Reações adversas como fadiga e perturbações visuais foram associados com pemigatinib. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando conduzir ou operar máquinas (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram de hiperfosfatemia (60,5%), alopecia (49,7%), diarreia (47,6%), toxicidade das unhas (44,9%), fadiga (43,5%), náuseas (41,5%), estomatite (38,1%), obstipação (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 eritrodisestesia palmo-plantar (16,3%).

As reações adversas graves mais frequentes foram hiponatremia (2,0%) e aumento da creatinina no sangue (1,4%). Nenhuma reação adversa grave levou a uma redução da dose de pemigatinib. 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 uma interrupção de dose.

As reações adversas graves relativamente a afeções oculares foram descolamento da retina (0,7%), neuropatia ótica isquêmica não-arterial (0,7%) e 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 $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4: Reações adversas notificadas em estudos clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hiponatremia, Hiperfosfatemia ^a , Hipofosfatemia ^b
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgeusia
Afeções oculares	Muito frequentes	Olho seco
	Frequentes	Descolamento seroso da retina ^c , Queratite punctata, Visão turva, Triquíase
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, Estomatite, Diarreia, Obstipação, Boca seca
Afeções 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
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia
Perturbações 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 abaixo “Hiperfosfatemia”.

^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 abaixo “Descolamento seroso da retina”.

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia foi relatada em 60,5% de todos os doentes tratados com pemigatinib. A hiperfosfatemia acima de 7 mg/dl e 10 mg/dl foi observada em 27,2% e 0,7% dos doentes, respetivamente. A hiperfosfatemia desenvolve-se normalmente nos primeiros 15 dias. Nenhuma das reações foram $\geq$ Grau 3 em gravidade, graves ou levaram à descontinuação de pemigatinib. A interrupção de dose ocorreu em 1,4% dos doentes e a redução em 0,7% dos doentes.

Estes resultados sugerem que a restrição dietética de fosfato e/ou a administração de terapêutica de diminuição de fosfato juntamente com a interrupção da dose durante 1 semana foram estratégias eficazes para gerir esta situação no efeito alvo de pemigatinib.

As recomendações para a gestão de hiperfosfatemia são fornecidas nas secções 4.2 e 4.4.

Descolamento seroso da retina

O descolamento seroso da retina ocorreu em 4,8% de todos os doentes tratados com pemigatinib. 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 doente (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 a gestão do descolamento seroso da retina são fornecidas nas secções 4.2 e 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem de pemigatinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Pemigatinib é um inibidor da cinase 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 oncogénicos e são as alterações FGFR que ocorrem mais frequentemente, quase exclusivamente, em 10-16% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos (CCA).

Efeitos farmacodinâmicos

Fosfato sérico

Pemigatinib aumentou o nível de fosfato sérico como consequência da inibição do FGFR. Em estudos clínicos com pemigatinib, foram permitidas a terapêutica de diminuição de fosfato e modificações de dose para gerir a hiperfosfatemia (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Estudos clínicos

FIGHT-202 foi um estudo multicêntrico, em regime aberto, de um único braço para avaliar a eficácia e segurança de Pemazyre em doentes previamente tratados com colangiocarcinoma localmente avançado/metastático ou cirurgicamente não ressecável. A população de eficácia consiste em 108 doentes (107 doentes com doença intra-hepática) 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 doentes 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 terapêutica. 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 doentes teve um estado de desempenho na situação basal do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (42,6%) ou 1 (52,8%). Todos os doentes tinham pelo menos 1 linha anterior de terapêutica sistémica, 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 doentes 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 5: 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 total (N)	2,8% (3)
Resposta parcial (N)	34,3% (37)
Duração mediana da resposta (meses) (IC de 95%) ^a	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 totais são confirmadas.

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

Doentes idosos

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Pemazyre em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de colangiocarcinoma. Consulte a secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Pemigatinib apresenta farmacocinética linear no intervalo de dose de 1 a 20 mg. Após a administração oral de 13,5 mg de Pemazyre 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 pemigatinib 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 doentes com cancro.

Distribuição

Pemigatinib liga-se 90,6% às proteínas plasmáticas humanas, predominantemente a albumina. O volume aparente de distribuição estimado foi 235 l (60,8%) em doentes com cancro.

Biotransformação

Pemigatinib é principalmente metabolizado pelo CYP3A4 *in vitro*. Após a administração oral de uma única dose de 13,5 mg de pemigatinib com marcação radiológica, o pemigatinib 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 pemigatinib uma vez por dia em doentes com cancro, a média geométrica da semivida 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 pemigatinib com marcação radiológica, 82,4% da dose foi recuperada nas fezes (1,4% inalterada) e 12,6% na urina (1% inalterada).

Compromisso renal

O efeito de compromisso renal na farmacocinética de pemigatinib foi avaliado num estudo de compromisso renal em doentes com função renal normal ($TFG \geq 90$ ml/min), função renal grave ($TFG < 30$ ml/min e não em hemodiálise) e doença renal terminal (DRT) ($TFG < 30$ ml/min e sem hemodiálise). Em doentes com compromisso renal grave, as razões médias geométricas (IC de 90 %) em comparação com os controlos normais foram 64,6% (44,1%, 94,4%) para $C_{máx}$ e 159% (95,4%, 264%) para $AUC_{0-\infty}$. Em doentes 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 $AUC_{0-\infty}$. Além disso, em participantes com DRT depois de hemodiálise, as razões médias geométricas (IC de 90%) foram 90,0% (59,3%, 137%) para $C_{máx}$ e 91,3% (64,1%, 130%) para $AUC_{0-\infty}$. Com base nestes resultados, a dose de pemigatinib deve ser reduzida para doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O efeito de compromisso hepático na farmacocinética de pemigatinib foi avaliado num estudo de compromisso hepático em participantes com função hepática normal, moderada (classe B de Child-Pugh) e compromisso renal grave (classe C de Child-Pugh). Em doentes com compromisso hepático moderado, as razões médias geométricas (IC de 90%) em comparação com os controlos normais foram 96,7% (59,4%, 157%) para $C_{máx}$ e 146% (100%, 212%) para $AUC_{0-\infty}$. Em doentes com compromisso hepático grave, o GMR (IC de 90%) foi 94,2% (68,9%, 129%) para $C_{máx}$ e 174% (116%, 261%) para $AUC_{0-\infty}$. Com base nestes resultados, não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. No entanto, a dose de pemigatinib deve ser reduzida para doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Interações

Substratos do CYP

Pemigatinib 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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistêmica

Os resultados mais proeminentes após a administração de dose repetida de pemigatinib em ratos e macacos foram atribuídos à farmacologia pretendida de pemigatinib (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

Pemigatinib não foi mutagénico no ensaio de mutagenicidade bacteriana, nem clastogénico num ensaio de aberração cromossômática *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 pemigatinib.

Compromisso 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 pemigatinib não resultou em efeitos adversos relacionados com qualquer dose nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos.

Toxicidade no desenvolvimento

Em ratos, a administração de pemigatinib a $\geq 0,3$ mg/kg/dia durante o período de organogénese resultou em 100% de perdas pós-implantação. A 0,1 mg/kg/dia, foi observado um aumento de malformações esquelético-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

Pemigatinib *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_{máx} não ligada do estado estacionário clínico na dose de 13,5 mg. *In vivo*, não existiram resultados adversos em avaliações de pemigatinib de segurança farmacológica, incluindo estudos *in vivo* da função do sistema respiratório e nervoso central em ratos e estudos cardiovasculares em macacos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina (E460)
Amido glicolato de sódio (Tipo A)
Estearato de magnésio (E572)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/Al contendo 14 comprimidos. Caixa de cartão contendo 14 ou 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

Pemazyre 4,5 mg comprimidos

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg comprimidos

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13,5 mg comprimidos

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de março de 2021

Data da última renovação: 16 de fevereiro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a relação de benefício-risco de Pemazyre em adultos com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior, o titular da AIM deve apresentar os resultados do FIGHT-302 (INCB 54828-302), um estudo de fase 3 que compara a eficácia e segurança de pemigatinib vs. gemcitabina mais quimioterapia com cisplatina em adultos com colangiocarcinoma metastático ou não ressecável com rearranjo de FGFR2.	Abril de 2026
A fim de confirmar a relação de benefício-risco de Pemazyre em adultos com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior, o titular da AIM deve apresentar os resultados do CIBI375A201, um estudo de fase 2 que avalia a eficácia e segurança de pemigatinib em participantes com carcinoma da via biliar cirurgicamente não ressecável e localmente avançado, recidivante ou metastático com fusão ou rearranjo do FGFR2 que não tenham respondido a pelo menos uma terapêutica sistémica anterior.	Abril de 2026
A fim de confirmar a relação de benefício-risco de Pemazyre em adultos com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior, o titular da AIM deve apresentar os resultados de um estudo de fase 2 que avalia a eficácia e segurança de pemigatinib em adultos com colangiocarcinoma metastático ou não ressecável com rearranjo de FGFR2 que não tenham respondido à terapêutica anterior.	Dezembro de 2031

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pemazyre 4,5 mg comprimidos
pemigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 4,5 mg de pemigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos
28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pemazyre 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemazyre 4,5 mg comprimidos
pemigatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V. (como logótipo Incyte)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pemazyre 9 mg comprimidos
pemigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 9 mg de pemigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos
28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pemazyre 9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemazyre 9 mg comprimidos
pemigatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V. (como logótipo Incyte)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pemazyre 13,5 mg comprimidos
pemigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 13,5 mg de pemigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos
28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pemazyre 13,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemazyre 13,5 mg comprimidos
pemigatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V. (como logótipo Incyte)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Pemazyre 4,5 mg comprimidos
Pemazyre 9 mg comprimidos
Pemazyre 13,5 mg comprimidos
pemigatinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-la a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não descritos neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Pemazyre e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Pemazyre
3. Como tomar Pemazyre
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pemazyre
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pemazyre e para que é utilizado

Pemazyre contém a substância ativa pemigatinib, que pertence a um grupo de medicamentos para o cancro designados inibidores da tirosina cinase. Este bloqueia a ação de proteínas da célula chamadas recetor do fator de crescimento de fibroblastos tipos 1, 2 e 3 (FGFR1, FGFR2, e FGFR3) que ajuda a regular o crescimento celular. As células cancerígenas podem ter uma forma anormal desta proteína. Ao bloquear o FGFR, o pemigatinib pode prevenir o crescimento de tais células cancerígenas.

Pemazyre é utilizado:

- Para tratar adultos com cancro do ducto biliar (também conhecido como colangiocarcinoma) cujas células cancerígenas têm uma forma anómala da proteína FGFR2, e
- Quando o cancro se espalhou para outras partes do corpo ou não pode ser removido por cirurgia, e
- Quando o tratamento com outros medicamentos já não está a resultar.

2. O que precisa de saber antes de tomar Pemazyre

Não tome Pemazyre se

- tiver alergia a pemigatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- estiver a utilizar hipericão, um medicamento para tratar a depressão

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Pemazyre se:

- lhe foi dito que tem um aumento ou diminuição de um mineral chamado fósforo no seu sangue
- tiver problemas oculares ou de visão

- tiver a função do fígado gravemente reduzida. O seu tratamento pode ter de ser ajustado
- tiver a função renal gravemente reduzida. O seu tratamento pode ter de ser ajustado
- tiver células cancerígenas que se espalharam para o cérebro ou na espinal medula

Recomendam-se exames oculares:

- antes de iniciar o tratamento com Pemazyre
- a cada 2 meses durante os primeiros 6 meses de tratamento
- a cada 3 meses daí em diante ou imediatamente se ocorrerem quaisquer sintomas visuais, incluindo flashes de luz, perturbações visuais ou manchas escuras.

Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sintomas com a sua visão.

Deve também utilizar gotas ou géis lubrificantes ou hidratantes para os olhos para ajudar a prevenir ou tratar olhos secos.

Pemazyre pode prejudicar o feto. Deve ser utilizada uma contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após a última dose de Pemazyre em mulheres em idade fértil e em homens com parceiras em idade fértil.

Crianças e adolescentes

Pemazyre não deve ser administrado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos. É desconhecido se é seguro e eficaz neste grupo etário.

Outros medicamentos e Pemazyre

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, deve informar o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos para que o médico possa decidir se o seu tratamento precisa de mudar:

- **Hipericão:** um medicamento para tratar a depressão. **Não pode** tomar hipericão durante o tratamento com Pemazyre.
- Medicamentos cujos nomes da substância ativa terminem em “**prazol**”: são usados para reduzir a libertação do ácido do estômago. Evite utilizar estes medicamentos durante o tratamento com Pemazyre
- **Itraconazol:** um medicamento para tratar infeções fúngicas
- **Rifampicina:** um medicamento para tratar a tuberculose ou outras infeções
- **Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona:** medicamentos para tratar a epilepsia
- **Efavirenz:** medicamento para tratar a infeção por VIH
- **Ciclofosfamida, ifosfamida:** outros medicamentos para tratar o cancro
- **Metadona:** um medicamento para tratar dor grave ou para gestão da dependência
- **Digoxina:** um medicamento para tratar a doença cardíaca
- **Dabigatran:** um medicamento para prevenir coágulos de sangue
- **Colchicina:** um medicamento para tratar ataques de gota

Pemazyre com alimentos e bebidas

Evite ingerir toranja ou beber sumo de toranja enquanto estiver a utilizar esta medicação.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Pemazyre pode prejudicar o feto e não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que receba informação em contrário por parte do seu médico. Deve ser realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento.

- **Aconselhamento de contraceção para homens e mulheres**
As mulheres a serem tratadas com Pemazyre não devem engravidar. Por conseguinte, as mulheres que possam engravidar têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após a última dose de Pemazyre. Fale com o seu médico sobre a contraceção mais adequada para si.
Os homens devem evitar ter filho(s). Têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após a última dose de Pemazyre.
- **Amamentação**
Não amamentar durante o tratamento com Pemazyre e durante pelo menos 1 semana após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pemazyre pode causar efeitos secundários, tais como fadiga ou perturbações visuais. Não conduza ou opere máquinas se isto acontecer.

3. Como tomar Pemazyre

O tratamento com Pemazyre deve ser iniciado por um médico que tem experiência no diagnóstico e tratamento do cancro do canal biliar. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é

1 comprimido de Pemazyre de 13,5 mg tomado uma vez por dia durante 14 dias, seguido de 7 dias sem tomar Pemazyre.

O tratamento continua com o mesmo padrão de 14 dias de Pemazyre uma vez por dia, seguido por 7 dias sem terapêutica. Não tome Pemazyre durante os 7 dias sem terapêutica. O seu médico irá ajustar a dose ou interromper o tratamento, se necessário.

Método de utilização

Engolir o comprimido inteiro com um copo de água à mesma hora todos os dias. Pemazyre pode ser tomado com alimentos ou entre refeições.

Não esmagar, mastigar, dividir ou dissolver os comprimidos.

Duração de utilização

Tomar Pemazyre durante o tempo prescrito pelo médico.

Se tomar mais Pemazyre do que deveria

Informe o seu médico se tiver tomado mais Pemazyre do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Pemazyre

Se falhar uma dose de Pemazyre por 4 horas ou mais, ou se vomitar depois de tomar Pemazyre, não tome outro comprimido de Pemazyre para compensar a dose em falta. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar Pemazyre

Não pare de tomar Pemazyre sem falar com o seu médico, uma vez que isto pode reduzir o sucesso da terapêutica.

Se tiver questões adicionais sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte o seu médico imediatamente se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves mencionados abaixo. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Baixo nível de sódio no sangue; sintomas incluem diminuição da capacidade de pensar, dor de cabeça, náuseas, falta de equilíbrio, confusão, convulsões, coma
- Análises ao sangue que mostrem aumento da creatinina, o que pode sugerir problemas de rins; normalmente a creatinina elevada não causa sintomas, mas sintomas de problemas de rins podem incluir náuseas e alterações ao urinar

Outros efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Níveis elevados ou reduzidos de fosfato observados em testes sanguíneos
- Alterações no paladar
- Olho seco
- Náuseas
- Inflamação do revestimento interno da boca
- Diarreia
- Prisão de ventre
- Boca seca
- Reações na pele com vermelhidão, inchaço e dor nas palmas das mãos e plantas dos pés, denominada síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)
- Toxicidade das unhas, incluindo separação das unhas do leito ungueal, dor de unhas, hemorragia nas unhas, rotura das unhas, alterações de cor ou textura das suas unhas, pele infetada ao redor da unha
- Queda de cabelo
- Pele seca
- Dor nas articulações
- Fadiga

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Acumulação de fluido por baixo da retina (a camada sensível à luz na parte de trás do olho)
- Inflamação da córnea (a camada límpida exterior do olho)
- Visão reduzida
- Alterações nas pestanas incluindo pestanas anormalmente longas, pestanas encravadas
- Crescimento anormal do cabelo

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Depósito de sais de cálcio que se parecem com pápulas duras, nódulos ou placas na pele ou debaixo da pele em qualquer área do corpo e que pode provocar dor e feridas

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Inclui quaisquer possíveis efeitos indesejáveis não descritos neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pemazyre

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior do blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pemazyre

- A substância ativa é pemigatinib.
Cada comprimido de 4,5 mg contém 4,5 mg de pemigatinib.
Cada comprimido de 9 mg contém 9 mg de pemigatinib.
Cada comprimido de 13,5 mg contém 13,5 mg de pemigatinib.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, amido glicolato de sódio (Tipo A), estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Pemazyre e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de 4,5 mg de Pemazyre são redondos, brancos a esbranquiçados gravados de um lado com “I” e “4.5” no verso.

Os comprimidos de 9 mg de Pemazyre são ovais, brancos a esbranquiçados gravados de um lado com “I” e “9” no verso.

Os comprimidos de 13,5 mg de Pemazyre são redondos, brancos a esbranquiçados gravados de um lado com “I” e “13.5” no verso.

Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister contendo 14 comprimidos. A caixa de cartão contém 14 ou 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.