

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemazyre 4,5 mg comprimé
Pemazyre 9 mg comprimé
Pemazyre 13,5 mg comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pemazyre 4,5 mg comprimé
Chaque comprimé contient 4,5 mg de pemigatinib.

Pemazyre 9 mg comprimé
Chaque comprimé contient 9 mg de pemigatinib.

Pemazyre 13,5 mg comprimé
Chaque comprimé contient 13,5 mg de pemigatinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Pemazyre 4,5 mg comprimé
Comprimé rond (5,8 mm), blanc à blanc cassé, portant les inscriptions « I » au recto et « 4,5 » au verso.

Pemazyre 9 mg comprimé
Comprimé ovale (10 x 5 mm), blanc à blanc cassé, portant les inscriptions « I » au recto et « 9 » au verso.

Pemazyre 13,5 mg comprimé
Comprimé rond (8,5 mm), blanc à blanc cassé, portant les inscriptions « I » au recto et « 13,5 » au verso.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pemazyre est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires.

La présence d'une fusion du gène FGFR2 doit être confirmée par un test de diagnostic approprié sur un échantillon tumoral avant l'initiation du traitement par Pemazyre.

Posologie

La dose recommandée est de 13,5 mg de pemigatinib une fois par jour pendant 14 jours, suivie de 7 jours d'arrêt du traitement.

Si une dose de pemigatinib est oubliée au-delà de 4 heures ou plus ou si des vomissements surviennent après la prise d'une dose, il ne faut pas administrer de dose supplémentaire et il faut continuer le traitement avec la dose suivante prévue.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient ne présente pas de signes de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.

Chez tous les patients, un régime pauvre en phosphates doit être instauré lorsque le taux de phosphates sériques est $> 5,5$ mg/dl et l'ajout d'un traitement réduisant les phosphates doit être envisagé lorsque le taux est > 7 mg/dl. La dose du traitement réduisant les phosphates doit être ajustée jusqu'à ce que le taux de phosphates sériques revienne à < 7 mg/dl. Une hyperphosphatémie prolongée peut provoquer une précipitation de cristaux de phosphates de calcium, qui peut conduire à une hypocalcémie, une minéralisation des tissus mous, des crampes musculaires, une activité convulsive, un allongement de l'intervalle QT et des arythmies (voir rubrique 4.4).

L'arrêt du traitement réduisant les phosphates et du régime visant à faire baisser le taux de phosphates doit être envisagé pendant les interruptions du traitement par Pemazyre ou si le taux de phosphates sériques se trouve en dessous des valeurs normales. Une hypophosphatémie sévère peut se manifester par une confusion, des convulsions, signes neurologiques focaux, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse et une anémie hémolytique (voir rubrique 4.4).

Ajustement de la dose en raison d'une interaction médicamenteuse

Utilisation concomitante du pemigatinib et des inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante de pemigatinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, y compris le jus de pamplemousse, doit être évitée pendant le traitement par pemigatinib. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 est nécessaire, la dose chez les patients prenant 13,5 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 9 mg une fois par jour et la dose chez les patients prenant 9 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 4,5 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Prise en charge des toxicités

Des modifications de la dose ou l'interruption de l'administration doivent être envisagées pour la prise en charge des toxicités.

Les paliers de réductions de la dose du pemigatinib sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Paliers de réduction recommandée de la dose du pemigatinib

Dose	Paliers de réduction de la dose	
	Premier	Deuxième
13,5 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours d'arrêt du traitement	9 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours d'arrêt du traitement	4,5 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours d'arrêt du traitement

Le traitement doit être arrêté définitivement si le patient est incapable de tolérer 4,5 mg de pemigatinib une fois par jour.

Les modifications de la dose pour l'hyperphosphatémie sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Modifications de la dose pour l'hyperphosphatémie

Effet indésirable	Modification de la dose de pemigatinib
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib doit être poursuivi à la dose actuelle.
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib doit être poursuivi à la dose actuelle, un traitement réduisant les phosphates doit être initié, le taux de phosphates sériques doit être surveillé chaque semaine, la dose du traitement réduisant les phosphates doit être ajustée si nécessaire jusqu'à ce que le taux revienne à < 7 mg/dl. • Pemigatinib doit être interrompu si les taux ne reviennent pas à < 7 mg/dl dans les 2 semaines suivant le début d'un traitement réduisant les phosphates. Pemigatinib et le traitement réduisant les phosphates doivent être repris à la même dose lorsque le taux revient à < 7 mg/dl. • Si le taux de phosphates sériques revient à nouveau à > 7 mg/dl avec un traitement réduisant les phosphates, il faut réduire la dose de pemigatinib d'un palier.
> 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib doit être poursuivi à la dose actuelle, un traitement réduisant les phosphates doit être initié, le taux de phosphates sériques doit être surveillé chaque semaine et la dose du traitement réduisant les phosphates doit être ajustée si nécessaire jusqu'à ce que le taux revienne à < 7 mg/dl. • Pemigatinib doit être interrompu si les taux continuent à être > 10 mg/dl pendant 1 semaine. Pemigatinib et le traitement réduisant les phosphates doivent être repris au palier de dose plus faible lorsque le phosphate sérique est < 7 mg/dl. • Si le taux de phosphates sériques revient à nouveau à > 10 mg/dl après 2 réductions de dose, pemigatinib doit être définitivement arrêté.

Les modifications de la dose pour le décollement rétinien séreux sont indiquées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Modifications de la dose pour un décollement séreux de la rétine

Effet indésirable	Modification de la dose de pemigatinib
Asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib doit être poursuivi à la dose actuelle. La surveillance doit être effectuée comme décrit à la rubrique 4.4.
Diminution modérée de l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou plus ou ≤ 3 lignes de vision réduite par rapport au résultat de référence) ; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne.	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib doit être suspendu jusqu'à la résolution du problème. En cas d'amélioration lors d'un examen ultérieur, pemigatinib doit être repris au palier de dose inférieur suivant. • En cas de récurrence ou si les symptômes persistent ou si l'examen ne s'améliore pas, l'arrêt définitif du pemigatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.

Effet indésirable	Modification de la dose de pemigatinib
Diminution marquée de l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou > 3 lignes de vision réduite par rapport au résultat de référence jusqu'à 20/200) ; limitation des activités de la vie quotidienne.	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib doit être suspendu jusqu'à la résolution du problème. En cas d'amélioration lors d'un examen ultérieur, pemigatinib doit être repris à 2 paliers de dose inférieurs. • En cas de récurrence ou si les symptômes persistent ou si l'examen ne s'améliore pas, l'arrêt définitif du pemigatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.
Acuité visuelle inférieure à 20/200 dans l'œil atteint ; limitation des activités de la vie quotidienne	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib doit être suspendu jusqu'à la résolution du problème. En cas d'amélioration lors d'un examen ultérieur, pemigatinib doit être repris à 2 paliers de dose inférieurs. • En cas de récurrence ou si les symptômes persistent ou si l'examen ne s'améliore pas, l'arrêt définitif du pemigatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.

Populations particulières

Patients âgés

La dose du pemigatinib administrée aux patients âgés est la même que celle administrée chez les adultes plus jeunes (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

L'ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée ou d'une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) sous hémodialyse. Pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, la dose de 13,5 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 9 mg une fois par jour et la dose de 9 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 4,5 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

L'ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, la dose de 13,5 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 9 mg une fois par jour et la dose de 9 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 4,5 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Pemazyre chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pemazyre doit être administré par voie orale. Les comprimés doivent être pris environ à la même heure chaque jour. Les patients ne doivent pas écraser, mâcher, couper ou dissoudre les comprimés. Pemigatinib peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante du millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperphosphatémie

L'hyperphosphatémie est un effet pharmacodynamique attendu avec l'administration de pemigatinib (voir rubrique 5.1). Une hyperphosphatémie prolongée peut provoquer la précipitation de cristaux de phosphates de calcium pouvant entraîner une hypocalcémie, la minéralisation des tissus mous, une

anémie, une hyperparathyroïdie secondaire, des crampes musculaires, une activité convulsive, un allongement de l'intervalle QT et des arythmies (voir rubrique 4.2). Une minéralisation des tissus mous, y compris une calcification cutanée, une calcinose et une calciphylaxie non urémique, a été observée avec le traitement par pemigatinib.

Les recommandations pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie comprennent la restriction de l'apport alimentaire de phosphates, l'administration d'un traitement réduisant les phosphates et la modification de la dose si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Le traitement réduisant les phosphates a été utilisé par 19 % des patients pendant le traitement par pemigatinib (voir rubrique 4.8).

Hypophosphatémie

L'arrêt du traitement et du régime réduisant les phosphates doit être envisagé pendant l'interruption du traitement par pemigatinib ou si le taux de phosphates sériques se trouve en dessous des valeurs normales. Une hypophosphatémie sévère peut se présenter avec une confusion, des convulsions, signes neurologiques focaux, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse et une anémie hémolytique (voir rubrique 4.2). Les hypophosphatémies de grade ≥ 3 étaient observées chez 14,3 % des patients. Aucun des événements n'a été grave, n'a conduit à l'arrêt ou à une réduction de la dose. Une interruption de traitement est survenue chez 1,4 % des patients.

Pour les patients présentant une hyperphosphatémie ou une hypophosphatémie, une surveillance et un suivi étroit supplémentaire des troubles de la minéralisation osseuse sont recommandés.

Décollement séreux de la rétine

Pemigatinib peut provoquer des décollements séreux de la rétine, qui peuvent se manifester par des symptômes tels qu'une vision floue, des corps flottants dans le champ visuel ou une photopsie (voir rubrique 4.8). Ces symptômes peuvent avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

Un examen ophtalmologique, y compris une tomographie par cohérence optique (TCO), doit être effectué avant le début du traitement et tous les 2 mois pendant les 6 premiers mois de traitement, tous les 3 mois par la suite, et en urgence à tout moment en cas de symptômes visuels. En cas de décollement séreux de la rétine, il convient de suivre les recommandations sur les modifications de la dose (voir rubrique 4.2).

Au cours de l'étude clinique, il n'y avait pas de surveillance de routine, y compris la TCO, pour détecter un décollement séreux asymptomatique de la rétine. Par conséquent, l'incidence du décollement séreux de la rétine asymptomatique de la rétine avec pemigatinib est inconnue.

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des troubles oculaires cliniquement significatifs, tels que les atteintes de la rétine, y compris mais sans s'y limiter, la rétinopathie séreuse centrale, la dégénérescence maculaire/rétinienne, la rétinopathie diabétique, et un décollement de la rétine antérieur.

Sécheresse oculaire

Pemigatinib peut provoquer une sécheresse oculaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent, si nécessaire utiliser un émoullient ophtalmique afin de prévenir ou traiter la sécheresse oculaire.

Toxicité embryon-fœtale

Selon le mécanisme d'action et les résultats d'une étude sur la reproduction animale (voir rubrique 5.3), Pemigatinib peut provoquer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pemigatinib et pendant 1 semaine après la dernière dose.

Il faut indiquer aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer qu'ils doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pemigatinib et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Augmentation de la créatinine sanguine

Pemigatinib peut augmenter la créatinine sérique en diminuant la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine. Cela peut être dû à l'inhibition des transporteurs rénaux OCT2 et MATE1 et peut ne pas affecter la fonction glomérulaire. Au cours du premier cycle, le taux de la créatinine sérique a augmenté (augmentation moyenne de 0,2 mg/dL) et a atteint l'état d'équilibre au 8^{ème} jour, puis a diminué pendant les 7 jours d'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8). Des marqueurs alternatifs de la fonction rénale doivent être envisagés si des cas d'augmentations du taux de la créatinine sérique persistent.

Association avec des inhibiteurs de la pompe à protons

L'utilisation concomitante de pemigatinib et d'inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Association avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante de pemigatinib et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 nécessite un ajustement de la dose (voir rubriques 4.2 et 4.5). Les patients doivent être invités à éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant le traitement par pemigatinib.

Association avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4

L'administration concomitante de pemigatinib et d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Métastases du SNC

Les métastases cérébrales/ du SNC non traitées ou en progression n'ayant pas été autorisées dans l'étude, l'efficacité dans cette population n'a pas été évaluée et aucune recommandation posologique ne peut être faite. Cependant, le passage à travers la barrière hémato-encéphalique de pemigatinib devrait être faible (voir rubrique 5.3).

Contraception

Selon les résultats d'une étude réalisée chez l'animal et son mécanisme d'action, Pemazyre peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer traitées par Pemazyre doivent être informées de la nécessité de ne pas débiter une grossesse et les hommes traités par Pemazyre doivent être informés de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes ayant une partenaire en âge de procréer pendant le traitement par Pemazyre et pendant 1 semaine après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

Test de grossesse

Un test de grossesse doit être réalisé avant l'initiation du traitement afin d'exclure une grossesse.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur Pemigatinib

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Un inhibiteur puissant du CYP3A4 (itraconazole 200 mg une fois par jour) a augmenté de 88 % la moyenne géométrique de l'ASC du pemigatinib (IC à 90 %, 75 %, 103 %), ce qui pourrait accroître l'incidence et la sévérité des effets indésirables du pemigatinib. La dose chez des patients qui prennent 13,5 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 9 mg une fois par jour et la dose chez des patients qui prennent 9 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 4,5 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

Inducteurs du CYP3A4

Un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine 600 mg une fois par jour) a réduit de 85 % la moyenne géométrique de l'ASC du pemigatinib (IC à 90 %, 84 %, 86 %), ce qui pourrait diminuer l'efficacité de pemigatinib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine) doit être évitée pendant le traitement par pemigatinib (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de pemigatinib et de millepertuis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). En cas de nécessité, d'autres inducteurs enzymatiques (par exemple éfavirenz) doivent être utilisés sous surveillance étroite.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs)

Les rapports des moyennes géométriques du pemigatinib (IC à 90 %) pour la C_{max} et l'ASC étaient de 65,3 % (54,7 ; 78,0) et de 92,1 % (88,6 ; 95,8), respectivement, lorsqu'il était administré chez des sujets sains simultanément à l'ésoméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons), par rapport au pemigatinib seul. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole) n'a pas entraîné de modification cliniquement importante de l'exposition au pemigatinib. Cependant, chez plus d'un tiers des patients ayant reçu des IPPs, une réduction significative de l'exposition au pemigatinib a été observée. Les IPPs doivent être évités chez les patients qui prennent du pemigatinib (voir rubrique 4.4).

Antagonistes des récepteurs H₂

L'administration concomitante de ranitidine n'a pas entraîné de modification cliniquement importante de l'exposition au pemigatinib.

Effets du pemigatinib sur d'autres médicaments

Effet du pemigatinib sur des substrats du CYP2B6

Les études *in vitro* montrent que le pemigatinib induit le CYP2B6. L'administration concomitante du pemigatinib et de substrats du CYP2B6 (par exemple cyclophosphamide, ifosfamide, méthadone, éfavirenz) peut diminuer leur exposition. Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque pemigatinib est administré avec ces médicaments ou tout substrat du CYP2B6 ayant un indice thérapeutique étroit.

Effet du pemigatinib sur des substrats de la P-gp

In vitro pemigatinib est un inhibiteur de la P-gp. L'administration concomitante du pemigatinib avec des substrats de la P-gp (par exemple digoxine, dabigatran, colchicine) peut augmenter leur exposition et ainsi leur toxicité. L'administration du pemigatinib doit être espacée d'au moins 6 heures avant ou après l'administration de substrats de la P-gp avec un indice thérapeutique étroit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraceptions masculine et féminine/femmes en âge de procréer

Selon les résultats d'une étude réalisée chez l'animal et de son mécanisme d'action, pemigatinib peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer traitées par pemigatinib doivent être informées afin d'éviter toute grossesse et les hommes traités par pemigatinib doivent être informés afin d'éviter de concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes ayant une partenaire en âge de procréer pendant le traitement par pemigatinib et pendant 1 semaine après la fin du traitement. L'effet du pemigatinib sur le métabolisme et l'efficacité des contraceptifs n'ayant pas été étudié, les méthodes barrière doivent être utilisées comme un deuxième moyen de contraception, pour éviter toute grossesse.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du pemigatinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base des données obtenues chez l'animal et de la pharmacologie du pemigatinib, Pemazyre ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par

pemigatinib. Un test de grossesse doit être réalisé avant l'initiation du traitement afin d'exclure toute grossesse.

Allaitement

L'excrétion du pemigatinib ou ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Pemazyre et pendant une semaine après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'impact du pemigatinib sur la fertilité humaine. Aucune étude de fertilité animale n'a été menée avec pemigatinib (voir rubrique 5.3). Sur la base de la pharmacologie du pemigatinib, l'altération de la fertilité masculine et féminine ne peut pas être exclue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pemigatinib a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que la fatigue et les troubles de la vision ont été associés au pemigatinib. Il convient donc de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperphosphatémie (60,5 %), l'alopécie (49,7 %), la diarrhée (47,6 %), la toxicité unguéale (44,9 %), la fatigue (43,5 %), les nausées (41,5 %), la stomatite (38,1 %), la constipation (36,7 %), la dysgueusie (36,1 %), la sécheresse de la bouche (34,0 %), l'arthralgie (29,9 %), la sécheresse oculaire (27,9 %), l'hypophosphatémie (23,8 %), la sécheresse cutanée (21,8 %) et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (16,3 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient l'hyponatrémie (2,0 %) et l'augmentation de la créatinine sanguine (1,4 %). Aucun effet indésirable grave n'a entraîné une réduction de la dose du pemigatinib. Un effet indésirable grave d'hyponatrémie (0,7 %) a entraîné l'interruption du traitement. Un effet indésirable grave d'augmentation de la créatinine sanguine (0,7 %) a conduit à un arrêt du pemigatinib.

Les effets indésirables oculaires graves étaient le décollement de la rétine (0,7 %), la neuropathie optique ischémique non artéritique (0,7 %) et l'occlusion de l'artère de la rétine (0,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 4. Les catégories de fréquence sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyponatrémie, hyperphosphatémie ^a , hypophosphatémie ^b
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie
Affections oculaires	Très fréquent	Sécheresse oculaire
	Fréquent	Décollement séreux de la rétine ^c , kératite ponctuée, vision floue, trichiasis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, stomatite, diarrhée, constipation, sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire, toxicité unguéale ^d , alopecie, sécheresse de la peau
	Fréquent	Pilosité anormale
	Peu fréquent	Calcification cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
Investigations	Très fréquent	Créatinine sanguine augmentée

^a Comprend l'hyperphosphatémie et l'augmentation du phosphore dans le sang. Voir ci-dessous « *Hyperphosphatémie* ».

^b Comprend l'hypophosphatémie et la diminution du phosphore dans le sang

^c Comprend le décollement séreux de la rétine, le décollement de la rétine, le décollement de l'épithélium pigmenté de la rétine, l'épaississement de la rétine, la présence de liquide sous-rétinien, les plis chorioretiniens, la cicatrice chorioretinienne et la maculopathie. Voir ci-dessous « *Décollement séreux de la rétine* ».

^d Comprend la toxicité unguéale, les troubles unguéaux, la décoloration unguéale, la dystrophie unguéale, l'hypertrophie unguéale, la formation de stries sur les ongles, l'infection unguéale, l'onychalgie, l'onychoclasie, l'onycholyse, l'onychomadèse, l'onychomycose et la périonyxis

Description de certains effets indésirables

Hyperphosphatémie

Une hyperphosphatémie a été signalée chez 60,5 % de tous les patients traités par pemigatinib. Une hyperphosphatémie supérieure à 7 mg/dl et 10 mg/dl a été rapportée respectivement chez 27,2 % et 0,7 % des patients. L'hyperphosphatémie se développe généralement dans les 15 premiers jours.

Aucune des réactions n'a été de grade ≥ 3 , grave ou n'a conduit à l'arrêt du traitement par pemigatinib. Une interruption du traitement est survenue chez 1,4 % des patients et une réduction de la dose chez 0,7 % des patients. Ces résultats suggèrent que le régime alimentaire visant à réduire le taux des phosphates et/ou l'administration d'un traitement réduisant les phosphates en même temps que l'arrêt du traitement pendant une semaine ont été des stratégies efficaces pour la prise en charge de cet effet cible du pemigatinib.

Des recommandations pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie sont fournies dans les rubriques 4.2 et 4.4.

Décollement séreux de la rétine

Des décollements séreux de la rétine sont survenus chez 4,8 % de tous les patients traités par pemigatinib. Ces effets étaient généralement de grade 1 ou 2 (4,1 %) en termes de gravité ; les effets de grade ≥ 3 et les effets graves comprenaient un décollement de la rétine chez 1 patient (0,7 %). Deux effets indésirables de décollement de la rétine (0,7 %) et de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (0,7 %) ont conduit à l'interruption du traitement. Aucun de ces effets n'a conduit à une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

Des recommandations pour la prise en charge du décollement séreux de la rétine sont fournies aux rubriques 4.2 et 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune information sur le surdosage du pemigatinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EN02

Pemigatinib est un inhibiteur de kinases de FGFR1, 2 et 3. Pemigatinib inhibe la phosphorylation et la signalisation du FGFR et diminue la viabilité des cellules des lignées cellulaires exprimant des altérations génétiques du FGFR, y compris les mutations ponctuelles, les amplifications et les fusions ou réarrangements. Les fusions/réarrangements du FGFR2 sont de puissants facteurs oncogéniques et constituent l'altération la plus fréquente du FGFR survenant, presque exclusivement, dans 10 % à 16 % des cholangiocarcinomes (CC) intrahépatiques.

Effets pharmacodynamiques

Phosphates sériques

Pemigatinib a augmenté le taux sérique de phosphates du fait de l'inhibition du FGFR. Lors des essais cliniques sur pemigatinib, un traitement réduisant les phosphates et des modifications de dose ont été autorisés pour prendre en charge l'hyperphosphatémie (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Études cliniques

FIGHT-202 était une étude multicentrique, en ouvert, à un seul bras, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Pemazyre chez des patients ayant déjà été traités pour un cholangiocarcinome localement avancé/métastatique ou chirurgicalement non résécable. La population évaluant l'efficacité comprenait 108 patients (107 patients atteints d'une maladie intrahépatique) qui avaient progressé après au moins un traitement antérieur et qui présentaient une fusion ou un réarrangement du FGFR2, tel que déterminé par le test effectué dans un laboratoire central.

Les patients ont reçu Pemazyre par cycles de 21 jours comprenant une dose orale de 13,5 mg une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours d'arrêt du traitement. Pemazyre a été administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR), tels que déterminés par le comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1.

L'âge médian était de 55,5 ans (intervalle : 26 à 77 ans), 23,1 % avaient un âge \geq 65 ans, 61,1 % étaient des femmes et 73,1 % étaient caucasiens. La plupart (95,4 %) des patients présentaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) initial de 0 (42,6 %) ou 1 (52,8 %). Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement systémique antérieure, 27,8 % deux lignes de traitement antérieures et 12,0 % trois lignes, ou plus, de traitement antérieures. Quatre-vingt-seize pour cent des patients avaient déjà reçu un traitement à base de platine, dont 78 % avec un traitement antérieur par gemcitabine/cisplatine.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

Le temps médian jusqu'à une réponse était de 2,69 mois (intervalle de 0,7–16,6 mois).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité

	Cohorte A (fusion ou réarrangement de FGFR2) Population évaluable pour l'efficacité (N = 108)
TRO (IC à 95 %)	37,0 % (27,94 ; 46,86)
Réponse complète (N)	2,8 % (3)
Réponse partielle (N)	34,3 % (37)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC à 95 %) ^a	9,13 (6,01 ; 14,49)
Estimations de Kaplan-Meier de la durée de réponse (IC à 95 %)	
3 mois	100,0 (100,0 ; 100,0)
6 mois	67,8 (50,4 ; 80,3)
9 mois	50,5 (33,3 ; 65,4)
12 mois	41,2 (24,8 ; 56,8)

TRO - RC + RP

IC = Intervalle de Confiance

Remarque : Les données proviennent du CRI selon les critères RECIST v1.1 et les réponses complètes et partielles sont confirmées.

^a L'IC à 95 % a été calculé selon la méthode de Brookmeyer et Crowley

Patients âgés

Dans l'étude clinique de pemigatinib, 23,1 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 4,6 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence dans la réponse d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pemazyre dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cholangiocarcinome. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Ce médicament est autorisé dans le cadre d'un système d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Cela signifie que des preuves supplémentaires sur ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments examinera les nouvelles informations sur ce médicament au moins une fois par an et ce RCP sera mis à jour si nécessaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pemigatinib présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses allant de 1 à 20 mg. Après l'administration orale de Pemazyre 13,5 mg une fois par jour, l'état d'équilibre a été atteint en 4 jours avec un taux d'accumulation de la moyenne géométrique de 1,6. La moyenne géométrique à l'état d'équilibre de l'ASC_{0-24h} était de 2 620 nM·h (CV de 54 %) et la C_{max} était de 236 nM (CV de 56 %) pour 13,5 mg une fois par jour.

Absorption

Le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) était de 1 à 2 heures. Aucune différence cliniquement significative avec la pharmacocinétique du pemigatinib n'a été observée après l'administration d'un repas riche en graisses et en calories (800 à 1 000 calories, les graisses représentant environ 50 % du contenu calorique total du repas) chez des patients atteints de cancer.

Distribution

Pemigatinib est lié à 90,6 % aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine. Le volume apparent de distribution estimé était de 235 L (60,8 %) chez des patients atteints de cancer.

Biotransformation

Pemigatinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 *in vitro*. Après l'administration orale d'une dose unique de 13,5 mg de pemigatinib radiomarqué, pemigatinib inchangé était la principale fraction plasmatique liée au médicament, et aucun métabolite > 10 % de la radioactivité circulante totale n'a été observé.

Élimination

Après l'administration orale de 13,5 mg du pemigatinib une fois par jour à des patients atteints de cancer, la demi-vie d'élimination moyenne géométrique ($t_{1/2}$) était de 15,4 (CV de 51,6 %) heures et la clairance apparente moyenne géométrique (CL/F) était de 10,6 L/h (CV de 54 %).

Excrétion

Après une dose orale unique de pemigatinib radiomarqué, 82,4 % de la dose ont été excrétés dans les selles (1,4 % sous forme inchangée) et 12,6 % dans les urines (1 % sous forme inchangée).

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du pemigatinib ont été évalués dans une étude conduite chez des sujets ayant une fonction rénale normale (DFG \geq 90 ml/min), des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min et non hémodialysés) et des sujets présentant une insuffisance rénale chronique terminale (IRT) (DFG < 30 ml/min et sous hémodialyse). Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère, les ratios géométriques moyens (IC à 90 %) par rapport aux témoins normaux étaient de 64,6 % (44,1 %, 94,4 %) pour la C_{max} et de 159 % (95,4 %, 264 %) pour l' $ASC_{0-\infty}$. Chez les sujets atteints d'IRT et avant l'hémodialyse, les ratios géométriques moyens (IC à 90 %) étaient de 77,5 % (51,2 %, 118 %) pour la C_{max} et de 76,8 % (54,0 %, 109 %) pour l' $ASC_{0-\infty}$. En outre, chez les participants atteints d'IRCT et après l'hémodialyse, les ratios géométriques moyens (IC à 90 %) étaient de 90,0 % (59,3 %, 137 %) pour la C_{max} et de 91,3 % (64,1 %, 130 %) pour l' $ASC_{0-\infty}$. Sur la base de ces résultats, la dose de pemigatinib doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du pemigatinib a été évalué dans une étude conduite chez des sujets présentant une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) et une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée, les ratios géométriques moyens (IC à 90 %) par rapport aux témoins normaux étaient de 96,7 % (59,4 %, 157 %) pour la C_{max} et de 146 % (100 %, 212 %) pour l' $ASC_{0-\infty}$. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, les ratios géométriques moyens (IC à 90 %) étaient de 94,2 % (68,9 %, 129 %) pour la C_{max} et de 174 % (116 %, 261 %) pour l' $ASC_{0-\infty}$. Sur la base de ces résultats, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Cependant, la dose de pemigatinib doit être réduite pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Interactions

Substrats du CYP

Pemigatinib, à des concentrations cliniquement pertinentes, n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4, ni un inducteur des CYP1A2 et CYP3A4.

Transporteurs

Pemigatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Les inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP ne devraient pas affecter l'exposition au pemigatinib à des concentrations cliniquement pertinentes.

In vitro, pemigatinib est un inhibiteur d'OATP1B3, d'OCT2 et de MATE1. L'inhibition d'OCT2 peut augmenter la créatinine sérique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Les résultats les plus importants après l'administration de doses répétées de pemigatinib chez le rat et le singe ont été attribués à la pharmacologie connue du pemigatinib (inhibition de FGFR1, de FGFR2 et de FGFR3), notamment l'hyperphosphatémie, la dysplasie physique et la minéralisation des tissus mous. Certains de ces résultats ont été observés à des taux d'exposition (ASC) inférieurs à la dose thérapeutique. Une minéralisation a été observée dans de nombreux tissus, notamment les reins, l'estomac, les artères, les ovaires (singes uniquement) et les yeux (cornée, rats uniquement). La minéralisation des tissus mous n'était pas réversible, tandis que les résultats sur la physé et le cartilage étaient réversibles. De plus, des modifications de la moelle osseuse (chez les rats) et des lésions rénales ont été observées.

Génotoxicité

Pemigatinib ne s'est pas révélé mutagène dans un essai de mutagenicité bactérienne, ni clastogène dans un test d'aberration chromosomique *in vitro*. Il n'a pas entraîné de formation de micronoyau de la moelle osseuse dans un test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec pemigatinib.

Altération de la fertilité

Aucune étude spécifique chez les animaux n'a été menée pour évaluer les effets du pemigatinib sur la fertilité. Dans des études de toxicité à doses répétées, l'administration orale du pemigatinib n'a entraîné aucun effet indésirable lié à la dose sur les organes reproducteurs mâles et femelles.

Toxicité pour le développement

Chez les rats, l'administration du pemigatinib à $\geq 0,3$ mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse a entraîné une perte post-implantation de 100 %. À une dose de 0,1 mg/kg/jour, une augmentation des malformations du squelette fœtal et des variations des gros vaisseaux sanguins ainsi qu'une réduction de l'ossification et du poids corporel du fœtus ont été observées. L'exposition à cette dose représente environ 20 % de l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme, soit 13,5 mg sur la base de l'ASC.

Pharmacologie de sécurité

In vitro, pemigatinib a démontré une CI50 inhibitrice de hERG > 8 μ M (la concentration la plus élevée possible sur la base de la solubilité), soit > 360 fois plus élevée que la C_{max} non liée à l'état d'équilibre clinique à la dose de 13,5 mg. *In vivo*, il n'y a pas eu d'effets indésirables lors des évaluations de pharmacologie de sécurité du pemigatinib, y compris les études *in vivo* sur la fonction respiratoire et le système nerveux central chez les rats et dans l'étude cardiovasculaire chez les singes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E 460)

Amidoglycolate sodique (type A)

Stéarate de magnésium (E 572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en PVC/Al contenant 14 comprimés. Boîte en carton contenant 14 ou 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pemazyre 4.5 mg comprimé

EU/1/21/1535/001

EU/1/21/1535/002

Pemazyre 9 mg comprimé

EU/1/21/1535/003

EU/1/21/1535/004

Pemazyre 13.5 mg comprimé

EU/1/21/1535/005

EU/1/21/1535/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mars 2021

Date de dernier renouvellement : 23 février 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le premier rapport périodique de sécurité actualisé pour ce produit dans les 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14a(4), du règlement (CE) n 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Pemazyre chez les adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de FIGHT-302 (INCB 54828-302), une étude de phase 3 comparant l'efficacité et la tolérance du pemigatinib par rapport à la gemcitabine associée à la chimiothérapie avec la cisplatine chez les adultes atteints de cholangiocarcinome non résecable ou métastatique avec réarrangement du FGFR2.	Décembre 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemazyre 4,5 mg comprimé
pemigatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 4,5 mg de pemigatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1535/001	14 comprimés
EU/1/21/1535/0012	28 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pemazyre 4,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemazyre 4,5 mg comprimé
pemigatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (comme logo Incyte)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemazyre 9 mg comprimé
pemigatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 9 mg de pemigatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pemazyre 9 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemazyre 9 mg comprimé
pemigatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (comme logo Incyte)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemazyre 13,5 mg comprimé
pemigatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 13,5 mg de pemigatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pemazyre 13,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemazyre 13,5 mg comprimé
pemigatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (comme logo Incyte)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Pemazyre 4,5 mg comprimé **Pemazyre 9 mg comprimé** **Pemazyre 13,5 mg comprimé** pemigatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Pemazyre et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pemazyre ?
3. Comment prendre Pemazyre ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Pemazyre ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pemazyre et dans quels cas est-il utilisé

Pemazyre contient la substance active pemigatinib. Pemigatinib appartient à un groupe de molécules contre le cancer appelées inhibiteurs de la tyrosine kinase. Il bloque l'action des protéines dans la cellule appelées récepteur type 1, 2 et 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1, FGFR2 et FGFR3) qui aident à réguler la croissance cellulaire. Les cellules cancéreuses peuvent avoir une forme anormale de cette protéine. En bloquant le FGFR, pemigatinib peut empêcher la croissance de telles cellules cancéreuses.

Pemazyre est utilisé :

- pour traiter les adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (également appelé cholangiocarcinome) dont les cellules cancéreuses présentent une forme anormale de la protéine FGFR2, et
- lorsque le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps ou ne peut pas être retiré par la chirurgie, et
- lorsque le traitement avec d'autres médicaments ne fonctionne plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pemazyre

Ne prenez jamais Pemazyre

- si vous êtes allergique au pemigatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez du millepertuis, un médicament utilisé pour traiter la dépression.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Pemazyre :

- si vous avez été informé(e) que vous avez une augmentation ou une diminution d'un minéral dans le sang, appelé phosphore.
- si vous avez des troubles de la vision ou troubles oculaires.
- si vous souffrez d'une insuffisance hépatique sévère. Votre traitement pourrait nécessiter d'être ajusté.
- si vous souffrez d'une insuffisance rénale sévère. Votre traitement pourrait nécessiter d'être ajusté.
- si vous souffrez d'un cancer qui s'est propagé dans le cerveau ou la moelle épinière.

Des examens des yeux sont recommandés :

- avant de commencer le traitement par Pemazyre,
- tous les 2 mois pendant les 6 premiers mois de traitement,
- tous les 3 mois par la suite, ou immédiatement si des symptômes visuels surviennent, y compris des éclairs de lumière, des troubles visuels ou des taches sombres.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des troubles de la vision.

Vous devez également utiliser des gouttes ou un gel lubrifiant ou hydratant pour aider à prévenir ou à traiter la sécheresse des yeux.

Pemazyre peut être nocif pour votre bébé avant la naissance. Une contraception efficace doit être utilisée durant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de Pemazyre chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes ayant une partenaire en âge de procréer.

Enfants et adolescents

Pemazyre ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans. On ne sait pas si ce médicament est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Pemazyre

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin, en particulier, si vous prenez l'un des médicaments suivants afin que le médecin puisse décider de la nécessité de changer le traitement :

- **millepertuis** : un médicament pour traiter la dépression. Vous **ne devez pas** prendre de millepertuis pendant le traitement par Pemazyre.
- Médicaments dont le nom de la substance active se termine par « **prazole** » : ils sont utilisés pour réduire la libération de l'acide gastrique. Évitez d'utiliser ces médicaments pendant le traitement par Pemazyre
- **itraconazole** : un médicament pour traiter les infections fongiques
- **rifampicine** : un médicament pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections
- **carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone** : médicaments pour traiter l'épilepsie
- **éfavirenz** : médicament pour traiter l'infection par le VIH
- **cyclophosphamide, ifosfamide** : d'autres médicaments pour traiter le cancer
- **méthadone** : un médicament pour traiter les douleurs intenses ou pour la prise en charge de la dépendance
- **digoxine** : un médicament pour traiter les maladies cardiaques
- **dabigatran** : un médicament pour prévenir la formation de caillots sanguins
- **colchicine** : un médicament pour traiter les crises de la goutte

Pemazyre avec des aliments et boissons

Évitez de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant la prise de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Grossesse**
Pemazyre peut être nocif pour le bébé avant la naissance et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf indication contraire de votre médecin. Un test de grossesse doit être effectué avant le début du traitement.
- **Conseils en matière de contraception pour les hommes et les femmes**
Les femmes traitées par Pemazyre ne doivent pas débiter une grossesse. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de Pemazyre. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception les plus appropriées pour vous.
Les hommes doivent éviter de concevoir un enfant. Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de Pemazyre.
- **Allaitement**
Ne pas allaiter pendant le traitement par Pemazyre et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pemazyre peut provoquer des effets secondaires tels que la fatigue ou des troubles de la vision. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si cela se produit.

3. Comment prendre Pemazyre

Le traitement par Pemazyre doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du cancer des voies biliaires. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de

1 comprimé de Pemazyre 13,5 mg à prendre une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours sans prendre Pemazyre.

Le traitement est poursuivi avec le même schéma de 14 jours de Pemazyre une fois par jour, suivis de 7 jours d'arrêt de traitement. Ne prenez pas Pemazyre pendant les 7 jours d'arrêt de traitement. Votre médecin adaptera la dose ou arrêtera le traitement si nécessaire.

Mode d'utilisation

Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau à la même heure chaque jour. Pemazyre peut être pris avec de la nourriture ou entre les repas.

Ne mâchez pas, n'écrasez pas, ne coupez pas ou ne dissolvez pas les comprimés.

Durée d'utilisation

Veillez toujours à prendre Pemazyre pendant toute la durée de la prescription du médecin.

Si vous avez pris plus de Pemazyre que vous n'auriez dû

Informez votre médecin si vous avez pris plus de Pemazyre que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez de prendre Pemazyre

Si vous oubliez une dose de Pemazyre et que 4 heures ou plus se sont écoulées depuis le moment de prise prévu ou si vous vomissez après avoir pris Pemazyre, ne prenez pas un autre comprimé de

Pemazyre pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Prenez votre prochaine dose de Pemazyre à l'heure prévue.

Si vous arrêtez de prendre Pemazyre

N'arrêtez pas de prendre Pemazyre sans l'approbation de votre médecin car cela pourrait réduire l'efficacité du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves ci-dessous. Ces effets indésirables peuvent se produire avec la fréquence suivante :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- faible taux de sodium dans le sang ; les symptômes comprennent une diminution de la capacité de concentration, des maux de tête, des nausées, un mauvais équilibre, de la confusion, des convulsions, un coma
- analyses de sang montrant une augmentation de la créatinine, ce qui peut être la manifestation de troubles rénaux ; habituellement, une élévation de la créatinine n'entraîne pas de symptômes, mais les symptômes de troubles rénaux peuvent inclure des nausées et des modifications dans la miction

D'autres effets indésirables peuvent se produire avec les fréquences suivantes :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- un taux élevé ou faible de phosphates observés lors des analyses sanguines
- altération du goût
- sécheresse des yeux
- nausée
- inflammation de la paroi interne de la bouche
- diarrhée
- constipation
- sécheresse de la bouche
- réactions cutanées avec rougeur, gonflement et douleur sur la paume des mains et la plante des pieds, appelées syndrome main-pied
- toxicité des ongles, notamment les ongles qui se séparent du lit de l'ongle, une douleur de l'ongle, un saignement des ongles, des ongles cassants, des changements de couleur ou de texture des ongles, une infection de la peau autour de l'ongle
- perte des cheveux
- sécheresse de la peau
- douleur articulaire
- fatigue

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- accumulation de liquide sous la rétine (la couche sensible à la lumière située à l'arrière de l'œil)
- inflammation de la cornée (la couche externe transparente de l'œil)
- baisse de la vision
- modifications des cils, y compris des cils anormalement longs, des cils incarnés
- pilosité anormale

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- dépôt de sels de calcium caractérisé par l'apparition de papules dures, de nodules ou de plaques sur ou sous la peau sur n'importe quelle région du corps et pouvant provoquer des douleurs et des ulcérations

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pemazyre

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage en carton et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas d'exigences particulières de conservation pour ce médicament.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pemazyre

- La substance active est le pemigatinib.
Chaque comprimé de 4,5 mg contient 4,5 mg de pemigatinib.
Chaque comprimé de 9 mg contient 9 mg de pemigatinib.
Chaque comprimé de 13,5 mg contient 13,5 mg de pemigatinib.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, l'amidoglycolate sodique (type A), le stéarate de magnésium.

Comment se présente Pemazyre et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Pemazyre 4,5 mg sont ronds, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « I » au recto et « 4,5 » au verso.

Les comprimés de Pemazyre 9 mg sont ovales, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « I » au recto et « 9 » au verso.

Les comprimés de Pemazyre 13,5 mg sont ronds, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « I » au recto et « 13,5 » au verso.

Les comprimés sont présentés dans des plaquettes thermoformées contenant 14 comprimés. La boîte en carton contient 14 ou 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le pemigatinib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur la calcification cutanée issues des essais cliniques, dont certains cas de relation temporelle étroite, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, PRAC considère que l'existence d'un lien de causalité entre le pemigatinib et la calcification cutanée est au moins une possibilité raisonnable. PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du pemigatinib devaient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au pemigatinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du pemigatinib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.